

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

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TEDAVİ
EDİLEN AĞIR SEPSİS HASTALARINDA HEMOFAGOSİTİK
LENFOHİSTİYOSİTOZUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burçin HALAÇLI

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2013

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

İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TEDAVİ
EDİLEN AĞIR SEPSİS HASTALARINDA HEMOFAGOSİTİK
LENFOHİSTİYOSİTOZUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burçin HALAÇLI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Hayallerimi ve hedeflerimi gerçekleştirmek için büyük bir hevesle başladığım ve bitirmekte olduğum İç Hastalıkları eğitimim süresince gerek bilimsel duruş, gerek disiplinli çalışma anlayışı ile kendisini örnek aldığım ve bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli tüm koşulları sağlayan çok değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT'e, çalışma süresince, sonuçlarının değerlendirilmesinde ve yazımında katkılarını esirgemeyen tüm sabrı ve derin bilgisiyle bizlerin saygısını kazanmış Sayın Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK'a, proje yazım süresince tecrübelerini paylaşan ve laboratuvar olanaklarını sunarak bizlere destek olan Temel Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Dicle GÜÇ'e, çalışmanın laboratuvar kısmının yapılmasında teknik imkan ve bilgisiyle en büyük yardımı veren Sayın Dr. Neşe ÜNVER'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmanın planlanmasında değerli benzer tecrübelerini, öneri ve bilgilerini esirgemeyen Pediatrik Yoğun Bakım Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Benan BAYRAKÇI'ya, çalışmanın sürdürülmesinde destek veren İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi uzmanları Sayın Uzm. Dr. Ebru ORTAÇ ERSOY ve Serpil ÖCAL'a, yoğun bakımda çalışan değerli meslektaşlarıma, hemşirelere ve diğer görevlilere teşekkür ederim.

Tıp ve uzmanlık eğitimim süresince maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan biricik annem, babam ve kardeşime ve her türlü destekleri ile yanımda olan dostlarıma ve meslektaşlarıma müteşekkirim.

Son olarak tüm sevgi, sabrı ve sonsuz anlayışı ile yanımda olan ve beni hayata bağlayan biricik eşim Dr. Sevil OSKAY HALAÇLI'ya ve onunla tanışmama vesile olan çalışmamın kendisine sevgilerimi sunarım.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Destek Fonu (Proje No: 012D09101002) tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Halaçlı B, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi edilen ağır sepsis hastalarında Hemofagositik Lenfohistiyositoz'un araştırılması. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH) kontrolsüz inflamasyon, uzun süren ateş, splenomegali ve sitopeniyle seyreden hayati tehdit eden bir durumdur. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis ve ağır sepsis ile ortak klinik ve laboratuvar özelliklere sahiptir. Histiosit Derneği'nin yayınladığı HLH tanı kriterleri sepsisle örtüşmektedir. Dolayısıyla, sepsisli hastaların patogeneğinde altta yatan hemofagositoz olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde ağır sepsis nedeni ile tedavi edilen ve bisitopenisi olan hastaların, HLH açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Haziran 2011-Eylül 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan 385 hasta değerlendirildi. Bu süreçte ağır sepsis tanısı alıp, tedaviye yanıtı iyi olmayan ve takiplerinde en az bisitopeni gelişen 13 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalarda HLH tanı kriterleri çerçevesinde, trigliserid, ferritin, fibrinojen düzeyleri incelendi. Takiplerinde sitopenileri devam eden hastalardan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi alındı. HLH tanısı açısından tanı kriterlerinden ikisi olan Doğal Öldürücü (NK) aktivitesi ve İnterlökin-2 reseptör (IL-2R) düzeyi için daha sonra değerlendirilmesi üzere periferik kanları alındı ve saklandı. Çalışma sonunda bütün hastalar öldü. Yapılan nihai değerlendirme sonrası 13 hastadan 10'nun Histiosit Derneği'nin belirlediği HLH kriterlerine göre sekiz kriterden en az beşini sağladığı görüldü. Sadece bir hasta yaşadığı dönemde HLH tanısı ve tedavisi aldı. **Bu çalışma bize yoğun bakımda tedaviye dirençli ağır sepsis ile izlenen ve takiplerinde bisitopeni gelişen hastalarda HLH tanısının akla gelmesi ve hızlı bir değerlendirme yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Bir vaka serisi olarak bu çalışmamız HLH'nin beklenenden ve teşhis edilenden fazla olduğunu düşündürmektedir.**

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım, ağır sepsis, bisitopeni, hemofagositoz, NK aktivitesi

Destekleyen kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Destek Fonu

ABSTRACT

Halacli B, Investigation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in patients treated with severe sepsis in Medical Intensive Care Unit. Hacettepe University Internal Medicine Department, Speciality Thesis, Ankara, 2013.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening condition characterized with uncontrolled inflammation, prolonged fever, splenomegaly and cytopenia. HLH has common clinical and laboratory features with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and severe sepsis. Diagnostic criteria published by Histiocyte Society for HLH are consistent with sepsis. Therefore, it is thought that pathogenesis of patients with sepsis may be underlying hemophagocytosis. In this study, our aim is to investigate patients for HLH who were treated with severe sepsis and had bicytopenia. Between June 2011-September 2012, 385 patients who were hospitalized in Hacettepe University, Faculty of Medicine, Adult Hospital Medical Intensive Care Unit were evaluated. In these process, 13 of those patients with severe sepsis and non-responsive to treatment and who developed at least bicytopenia were included in this study. Within the framework of diagnostic criteria for HLH patients, triglyceride, ferritin, fibrinogen levels were analyzed. During follow-up, bone marrow aspiration and biopsy specimens were obtained in patients with ongoing cytopenias. Peripheral blood samples were collected and stored for later evaluation for the two of the diagnostic criteria of HLH; Natural Killer (NK) activity and interleukin-2 receptor (IL-2R) levels. At the end of the study, all patients died. After the final evaluation, ten of 13 patients had at least five of the eight criteria according to criteria of the Histiocyte Society. Only one patient was diagnosed as HLH and received treatment during follow up. **This study emphasizes to consider the possibility of HLH and need of rapid assessment in patients followed up with severe sepsis who were resistant to treatment with bicytopenia in intensive care. As case series, this study reveals that HLH might be more than expected and diagnosed.**

Key words: intensive care, severe sepsis, bicytopenia, hemophagocytosis, NK activity

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Support Fund

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve Sepsis	2
2.1.1. Tanım ve Tanı	2
2.1.2. Risk faktörleri	5
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Sepsis yönetimi	6
2.2. Hemofagositik Lenfohistiyositoz	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Patofizyoloji	8
2.2.3. Genetik	10
2.2.4. Sınıflama	11
2.2.5. Tanı	13
2.2.6. Tedavi	17
2.3. Sepsis ve Hemofagositik Lenfohistiyositoz	18
3. HASTALAR VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar	22
3.2. Örneklerin Çalışılma Yöntemleri	23
3.2.1. Çözünür IL-2R	23
3.2.2. NK aktivitesi	23
3.3. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Hastalar	26
4.2. Hasta özellikleri	58

4.3. Laboratuvar özellikleri	60
4.4. HLH değerlendirmesi	64
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	69
7. ÖNERİLER	70
Kaynaklar	71
EKLER	
EK 1: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Hasta Ve/Veya Yakınlarından Alınmış Aydınlatılmış Onam Formu	
Ek 2: Hasta İzlem Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

APTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ACCP	American College of Chest Physician
AIDS	Edinilmiş İmmünyetmezlik Sendromu
AKG	Arter kan gazı
ALI	Akut Akciğer Hasarı
ANA	Anti nükleer antikor
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARB	Aside rezistan basil
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
ATG	Anti-Timosit Globulin
BAP	Büyük acil polikliniği
BNP	Brain natriüretik peptit
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CMV	Sitomegalovirüs
CVID	Ağır Değişken İmmun Yetmezlik
CVP	Santral Venöz Basınç
KPR	Kardiopulmoner resüsitasyon
CRP	C-reaktif protein
ÇOY	Çoklu Organ Yetmezliği
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DVT	Derin ven trombozu
DYBÜ	Dahili Yoğun Bakım Ünitesi
EB	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
FHL	Familyal Hemofagositik Lenfohistiyositoz
FiO ₂	Fraksiyone İnspiratuar Oksijen
G-CSF	Granülosit-koloni stimüle edici faktör
GİS	Gastrointestinal sistem

SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standart Deviasyon
SF	Serum fizyolojik
SIYS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SLE	Sistemik Lupus Eritematosus
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
SSS	Santral Sinir Sistemi
TBC	Tüberküloz
TDP	Taze Donmuş Plazma
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura
TY	Triküspid yetmezliği
TWEAK	Tumor necrosis factor-like Weak inducer of apoptosis
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VRE	Vankomisin Rezistan Enterokok
VT	Ventriküler taşikardi
WBC	Beyaz Küre Sayısı

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. HLH'nin anlaşılmasında bazı önemli basamaklar	8
Şekil 2.2. Normal NK aktivitesi	9
Şekil 2.3. ve Şekil 2.4. HLH patofizyolojisi	9
Şekil 2.5. İntakt eritrosit fagosite etmiş bir makrofaj	16

TABLULAR

Tablo 2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanı kriterleri [11]	3
Tablo 2.2. Sepsis tanı kriterleri [11]	3
Tablo 2.3. Ağır sepsis [11]	4
Tablo 2.4. Septik şok [11]	4
Tablo 2.5. HLH sınıflaması	11
Tablo 2.6. HLH patofizyolojisi ve klinik bulguları	15
Tablo 2.7. Histiyosit Derneği HLH Tanı Kriterleri [2]	16
Tablo 2.8. HLH-2004 tedavi protokolü	19
Tablo 2.9. HLH tanı kriterleri ve sepsis/SİYS/ÇOY/MAS klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırması [1]	21
Tablo 4.1. Hasta özellikleri	59
Tablo 4.2. Hasta özellikleri tanımlayıcı istatistikleri	60
Tablo 4.3. Laboratuvar özellikleri	61
Tablo 4.4. Laboratuvar özellikleri tanımlayıcı istatistikleri	63
Tablo 4.5. Hastalardaki HLH tanı kriterleri	64

1. GİRİŞ

Hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH) sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS), sepsis, ağır sepsis ile ortak klinik ve laboratuvar özelliklerine sahiptir [1]. Yapılan çalışmalar ve Histiyosit Derneği'nin yayınladığı [2] HLH tanı kriterleri sepsisle örtüşmektedir. Dolayısıyla sepsisli hastaların patogeneğinde altta yatan hemofagositoz olabileceği düşünülmektedir. HLH kontrolsüz inflamasyon, uzun süren ateş, splenomegali ve sitopeniyle seyreden hayati tehdit eden bir durumdur. Ailesel ve kazanılmış/sekonder HLH olarak sınıflandırılır [3]. Daha önce yayınlanan ve çoğu vaka raporu olan çalışmalar göstermektedir ki; sekonder HLH etyolojisi bakteriyel, viral, mantar, parazit enfeksiyonları, otoimmün ve romatolojik pek çok hastalık gibi çoklu inflamatuvar süreçleri kapsamaktadır [1, 4]. Yayınların bir kısmı otopsi çalışmalarıdır. Yoğun bakımda yatan ve ölen hastalardan oluşan bir otopsi çalışmasında % 65 oranında hemofagositoz tespit edilmiştir [5]. Fakat hemofagositoz postmortem durumlarda sıklıkla normal bir durumdur [6]. HLH konusunda yapılan çalışmaların çoğunluğu pediatrik yaş grubundadır. Erişkin yaş grubunda özellikle sekonder HLH açısından yeterli düzeyde veri yoktur. HLH'a özellikle pediatrik yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılmaktadır. Etiyolojisi multifaktöryeldir ve ayırıcı tanıda tahmin edilmesini sağlayan rutin laboratuvar ölçümleri yoktur. Bu nedenle sekonder HLH'nin klinik öneminin daha iyi anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde ağır sepsis tanısı ile tedavi edilen ve bisitopenisi olan hastalarda altta yatan ve/veya eşlik eden olası HLH'nin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve Sepsis

2.1.1. Tanım ve Tanı

Sepsis enfeksiyon ve onun sistemik belirtileriyle seyreden klinik bir sendromdur. Enfeksiyonun dokularda yol açtığı vazodilatasyon, lökosit birikimi, artmış mikrovasküler geçirgenliği içeren enflamasyonun kardinal bulgularıyla karakterizedir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS) otoimmün bozukluklar, vaskülit, akut pankreatit, tromboembolizm, yanık, pulmoner kontüzyon vb. gibi enfeksiyon dışı nedenlerle gelişen sepsis ile benzer bir klinik sendromdur [7] (Tablo 2.1.). Mevcut bilgilere göre sepsis ve SİYS masif ve kontrol edilemeyen proinflamatuvar mediyatörlerin salınımıyla oluşan doku hasarı ve bu inflamatuvar yanıtın kontrol edilememesine bağlı gelişmektedir. Artan inflamatuvar yanıt yüksek mortalite ile ilişkili çoklu organ yetmezliği (ÇOY)'ne yol açabilir. ÇOY'nin uluslar arası kabul edilmiş tanı kriterleri yoktur. PO₂/FiO₂ oranı, serum kreatinin, trombosit sayısı, glaskow koma skoru, serum bilirubini organ hasarlarını göstermek için kullanılabilir [8, 9].

SİYS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok ilk olarak 1991 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) ve Society of Critical Care Medicine (SCCM)'un konsensus panelinde tanımlanmıştır [10]. Bu tanımlamalar 2001 yılında International Sepsis Definitions Conference'da yeniden değerlendirilmiştir (Tablo 2.1.1-4). Pratik değişiklikler yapılmış ve septik şok için hemodinamik tanımlamalar getirilmiştir. Buna göre enfeksiyon normal steril dokuların organizmalar tarafından invaze edilmesi, bakteriyemi ise kanda canlı bakterinin var olması olarak tanımlanmıştır [7, 8].

Tablo 2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanı kriterleri [11]

-
- Vücut sıcaklığı $>38.3^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
 - Kalp hızı >90 atım/dakika
 - Solunum hızı >20 soluk/dakika veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
 - WBC $>12,000$ hücre/mm³, <4000 hücre/mm³, veya >10 band(matür olmayan) formu olması
-

**Yukardakilerden 2 veya daha fazlasının bulunması tanıyı koydurur*

Tablo 2.2. Sepsis tanı kriterleri [11]

Enfeksiyon; (dökümente veya şüpheli) ve aşağıdakilerden bazılarının olması:

Genel değişiklikler

- Ateş ($>38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermi (vücut sıcaklığı $<36^{\circ}\text{C}$)
- Kalp hızı >90 vuru/dk
- Takipne
- Değişmiş mental durum
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte >20 mL/kg)
- Hiperglisemi (plazma glukoz >140 mg/dL veya 7.7 mmol/L) (diyabet dışında)

İnflamatuvar değişiklikler

- Lökositoz (WBC $>12,000$ /mm³)
- Lökopeni (WBC <4000 /mm³)
- >10 immatür formda beyaz küre sayısı
- Plazma C-reaktif protein normal değerden >2 SD olması
- Plazma prokalsitonin normal değerden >2 SD olması

Hemodinamik değişiklikler

- Arteriyel hipotansiyon (SKB <90 mm Hg; MAP <70 mm Hg; veya SKB >40 mm Hg düşüş)

Organ disfonksiyonu değişiklikleri

- Arteriyel hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)
- Akut oligüri (idrar çıkışı <0.5 mL/Kg saat veya yeterli sıvı tedavisine rağmen en az 2 saat 45 mmol/L olması)
- Kreatinin artışı <0.5 mg/dL veya 44.2 $\mu\text{mol/L}$
- Koagülasyon anormalliği (INR >1.5 veya a PTT >60 saniye)
- İleus (barsak sesleri yokluğu)
- Trombositopeni (trombosit sayısı $<100,000$ /mm³)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin >4 mg/dL veya 70 $\mu\text{mol/L}$)

Doku perfüzyon değişiklikleri

- Laktat yüksekliği ($>$ laboratuvar normallerinin üstünde değer)
 - Azalmış kapiller geri dönüş veya benekli görünüm
-

WBC;beyaz küre sayısı, SKB;sistolik kan basıncı, MAP;ortalama kan basıncı, INR; international normalized ratio; a PTT;aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet, JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [published correction appears in Crit Care Med 2008; 36: 1394 –1396]. Crit Care Med 2008; 36:296 –327'dan uyarlanmıştır

Tablo 2.3. Ağır sepsis [11]

-
- Sepsis nedeni doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu (ek olarak enfeksiyon nedeniyle aşağıdakilerden herhangi birisi)
 - Sepsis nedeni hipotansiyon
 - Laktat yüksekliği
 - İdrar çıkışı <0.5 mL/Kg saat (yeterli sıvı tedavisine rağmen > 2 saat)
 - ALI PaO₂/FIO₂<250 (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olmaması durumunda)
 - ALI PaO₂/FIO₂<200 (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olması durumunda)
 - Kreatinin >2.0 mg/dL
 - Bilirubin >2 mg/dL
 - Trombosit <100,000 /mm³
 - Koagülopati (INR >1.5)
-

ALI, akut akciğer hasarı; INR, international normalized ratio.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet, JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [published correction appears in Crit Care Med 2008; 36: 1394 –1396]. Crit Care Med 2008; 36:296 –327'dan uyarlanmıştır

Tablo 2.4. Septik şok [11]

Septik şok, ağır sepsis ve aşağıdakilerden en az biri olması durumudur

- Yeterli sıvı tedavisine rağmen MAP<60 mmHg (veya hasta bazalde hipertansif ise <80 mmHg olması)
 - Yeterli sıvı tedavisine rağmen MAP>60 mmHg (veya hasta bazalde hipertansif ise >80 mmHg) olması için dopamin >5 mcg/kg/dk, norepinefrin <0.25 mcg/kg/dk veya epinefrin <0.25 mcg/kg/dk kullanılmaya gerek duyulması
-

2.1.2. Risk faktörleri

Toplumun büyük bölümü sepsis için risk altındadır. Herhangi bir zamanda yoğun bakım hastalarının yaklaşık % 50'sinde hastane kaynaklı enfeksiyon olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle yoğun bakım hastaları sepsis için yüksek risklidir [12]. Bakteriyemi olan hastalarda enfeksiyonun sistemik etkileri görülebilir. 270 kan kültürünün değerlendirildiği bir çalışmada pozitif kan kültürünün olduğu hastaların %95'inde sepsis, ağır sepsis veya septik şok olduğu bildirilmiştir [13]. 65 yaş üstü hastalarda sepsis insidansı diğer yaş gruplarıyla karşılaştırınca belirgin olarak yüksektir. Yaş sepsis nedeni ölümler için bağımsız bir belirteçtir [14]. Kanseri, böbrek yetmezliği, akciğer yetmezliği, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi immünsüprese durumlar ve immünsüpresyon yapan ilaç kullanan hastalarda sepsis daha sık görülmektedir. Toplum kaynaklı pnömöniye ağır sepsis hastalarının yaklaşık %48'inde, septik şok hastalarının ise %5'inde karşılaşılmaktadır [15]. Deneysel ve klinik çalışmalar genetik faktörlerin enfeksiyon riskini arttırdığını göstermektedir. Birkaç çalışmada monogenik defektlerin spesifik enfeksiyonlara yol açabildiği gösterilse de genellikle genetik polimorfizm bulunmaktadır. Genetik çalışmalar enfeksiyon yatkınlığına antikor üretiminde defekt, T hücre, fagosit, doğal öldürücü-NK) veya kompleman eksikliğinin yol açtığını göstermektedir [16].

2.1.3. Epidemiyoloji

Sepsis insidansı, ülkelere, ırklara, yaşa göre değişmektedir. Bu konuda gelişmekte olan ülkelerde yeterli veri yoktur. Genel olarak insidans yıldan yıla artmaktadır. Bu durum artan yaş ortalaması, immünsüpresyon, çoklu ilaç dirençli enfeksiyonların artmasıyla açıklanmaktadır [17]. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastane kayıtlarına göre yılda 500000 ile 660000 yeni vaka görülmektedir. İnsidans olarak 300/100000 olarak belirtilmektedir [18]. Yeni yayınlanan, verisine ulaşılabilen çoğu batı ülkelerini kapsayan bir çalışmada sepsis insidansının 22-240/100000 (çoğunluğu 149-240), ağır

sepsis insidansının 13-300/100000(çoğunluğu 56-91), septik şok insidansının ise 11/100000 olduğu belirtilmektedir [19].

Hastaların klinik olarak ağırlık dereceleri giderek artmaktadır. Retrospektif bir çalışmada en az bir organ disfonksiyonu olanların oranı geçmişe göre %26'dan %44'e çıktığı vurgulanmıştır. Hastaların çoğunda akut respiratuar distres sendromu (ARDS), akut böbrek hasarı ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) olduğu bahsedilmiştir [20, 21].

Sepsis, mortalitesi yüksek bir durumdur. Hastanın ağırlık derecesine göre değişmekle birlikte mortalite, sepsiste %30'a, ağır sepsiste %50'ye ve septik şokda %80'a kadar ulaşabilmektedir [19]. Ölümlerin çoğu ilk altı ay içinde olmaktadır. Sepsisten çıkan ve yaşayan hastaların ölüm riski bir yıl süresince yüksek seyretmeye devam eder [20, 22-24].

Prognoz, hastaların tedaviye verdiği cevaba, enfeksiyon tipine ve yerine ve de antibiyotik başlama zamanına göre değişir. Hastaların inflamatuvar yanıtındaki eksiklikleri ağır hastalık ve mortaliteye yatkınlığı arttırmaktadır. Sepsisli 519 hastanın alındığı bir çalışmada ölenlerin yaklaşık %17'si hipotermik iken yaşayanların yaklaşık %5'i hipotermik olduğu bulunmuştur. Benzer bir çalışmada da yaşamayanların çoğunda lökopeni saptanmıştır [25]. Hastaların AIDS, karaciğer hastalığı, kanser, alkol kullanımı, immünsüpre olmaları gibi komorbiditeleri, 40 yaşından büyük olmaları, yeni başlayan atriyal fibrilasyon geçirmeleri mortaliteyi arttırmaktadır [26]. Enfeksiyon odağı ve tespiti sepsis yönetimi için çok önemlidir. Odak bulunan ve kontrol edilen hastaların mortalitesi daha az olmaktadır. Hastane kaynaklı patojenlere bağlı sepsisin mortalitesi toplum kaynaklı olanlara daha yüksektir [27].

2.1.4. Sepsis yönetimi

Tedavinin bir an önce başlanması önemlidir. Hipotansiyonu ve laktat yüksekliği olan hastalara ilk 6 saat için hızlı sıvı tedavisi uygulanmalıdır. Sıvı olarak kristalloid veya kolloid kullanılabilir. Tedavi başlanması için yoğun

bakıma hastanın nakli beklenmemelidir. Tedavide santral venöz basınç (CVP) 8-12 mm Hg, MAP \geq 65 mmHg, idrar çıkışı \geq 0.5 mL/kg/saat, santral venöz oksijen saturasyonu \geq %70 veya mikst venöz saturasyon \geq %65 olacak şekilde hedef alınmalıdır. Hedef sağlanamazsa ileri sıvı tedavisi düşünülmeli, hemotokrit \geq 30 üzeri olacak şekilde kan replasmanı planlanmalıdır. Odak tarama ve kontrolü için uygun yerlerden yayma ve kültür alınmalıdır. Muayene ve taramalar sonrasında etkili olabilecek ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hemodinamik düzelme sağlanamayan hastalara vazopresör ve inotrop tedavileri başlanmalıdır. Bu tedavilere yeterli yanıt alınmayan hastalara steroid tedavisi düşünülmelidir.

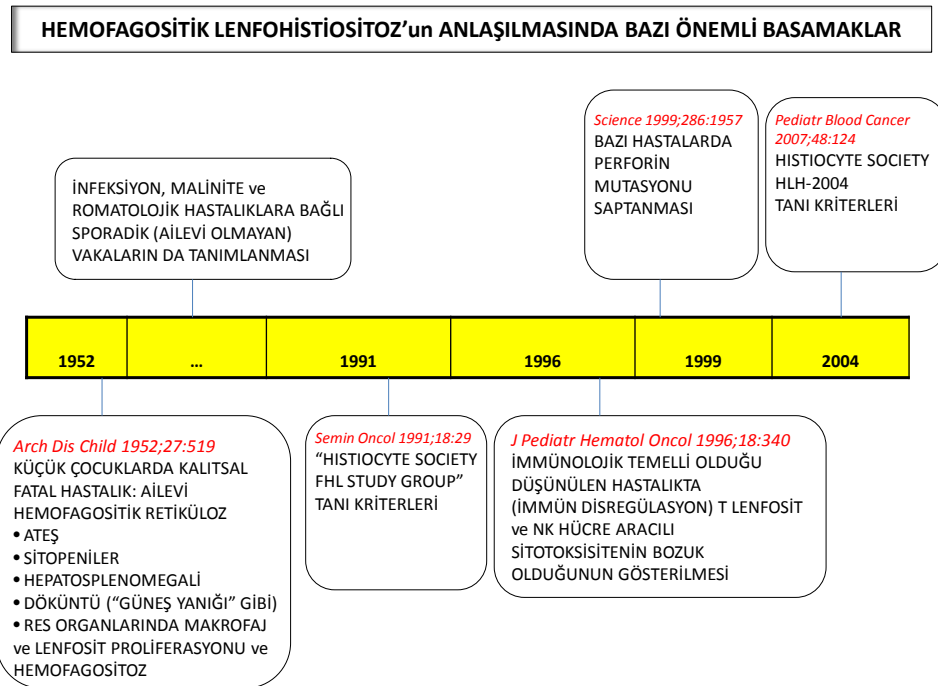
Takipte hastaların hemoglobin değeri $<$ 7 mg/dl olmadıkça replasman düşünülmemelidir. Hedef hemoglobin 7-9 mg/dl olmalıdır. Myokardiyel iskemi, ağır hipoksemi, akut hemoraji, siyanotik kalp hastalığı, laktik asidoz durumlarında hedef hemoglobin daha yüksek olabilir. Sepsise bağlı Akut akciğer hasarı(ALI)/ARDS olan hastalara tidal volüm 6 mL/kg olacak şekilde verilmelidir. Plato basıncı \leq 30 cm H₂O olacak şekilde ventilatör ayarları yapılmalıdır. Hastalar uygun sedasyonla uyutulmalı çok gerekli olmadıkça kas gevşetici anestezipler kullanılmamalıdır. Yakın kan şekeri takibi yapılmalı, hipoglisemiden kaçınılmalıdır. İmmobil olan hastalara kompresyon aletleri ile, düşük dozda düşük molekül ağırlıklı veya normal heparinle, stres ülseri açısından da H₂ reseptör blokeri veya proton pompa inhibitörü ile profilaksi yapılmalıdır [11].

2.2. Hemofagositik Lenfohistiyositoz

2.2.1. Tanım

İlk olarak 1952 yılında Farquhar ve Claireaux 'familial hemofagositik retikülozis' başlığı altında nadir fatal bir durum olarak tanımladıkları iki vaka sunmuştur. Bu bilinen ilk hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) tanımlamasıdır [28]. HLH immün sistem disregülasyonu ve kontrol edilemeyen sitokin fazlalılığı ve hiperinflamasyon ile seyreden multisistemik bir bozukluktur. Bazı genetik mutasyonlara, enfeksiyon, malignensi,

otoimmün veya metabolik durumlara bağlı gelişebilmektedir. Primer (genetik) ve sekonder (kazanılmış) olarak iki grupta incelenmektedir (Tablo 2.2.1). Neden ne olursa olsun sonuç olarak kontrolsüz olarak histiyositlerin ve lenfositlerin artışı ve aktivasyonu olur. Bunun sonucunda sitokin fazlalığı olur, hemofagositoz ve bahsedilen klinik durumlar meydana gelir [29].



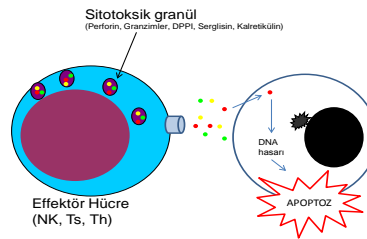
Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'ın izniyle kullanılmıştır.

Şekil 2.1. HLH'nin anlaşılmasında bazı önemli basamaklar

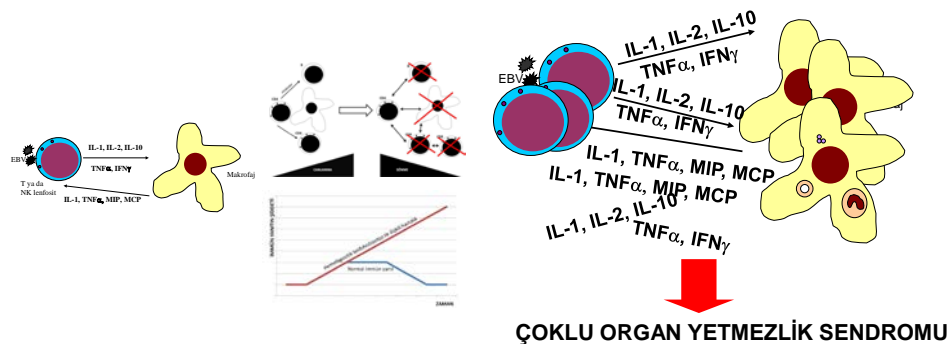
2.2.2. Patofizyoloji

Normal şartlar altında enfeksiyon ajanı veya antijenler makrofajları, dentritik hücreleri ve NK hücrelerini aktive ederek immün sistemi uyarırlar. Sitokin, kemokin ve direkt hücre-hücre etkileşimi, inflamatuvar kaskad gelişimini sağlar. Bu sayede antijen/organizma ve enfekte hücreler ortadan kaldırılabılır (Şekil 2.2.). Sitotoksik granzim yolundaki defekt artan sitokin sayısına ve devam eden histiyosit ve aktive sitotoksik T lenfositlerine rağmen antijenin ortadan kaldırılmasını engeller [30].

HLH reaktif süreçte uzayan ve yoğun makrofaj ve histiyosit aktivasyonu ile seyreden multisistemik bir inflamasyondur. Histiyositler doğal bağışıklık sisteminin içindeki ana öğelerden biridir. Normal fonksiyonu; fagositoz, antijen sunumu ve adaptif immün sistemin kontakt ve sinyal üzerinden aktivasyonudur. HLH'nin bütün formlarında NK hücre fonksiyon anormalliği gözlemlenmektedir. NK hücreleri patojenlere immün yanıtta önemli rol oynar. Virüs gibi intraselüler patojenlere karşı korumada öncüdürler. Aynı zamanda aktive T hücreleri ve histiyositlerin antijen kaynaklı aktivasyonunda da rol alırlar. HLH hastalarında bu doğal ve adaptif immün sistemin aşırı uyarılması ve artan kontrolsüz inflamatuvar sitokinler progresif organ disfonksiyonuna yol açar (Şekil 2.3, Şekil 2.4.). Hemofagositoz da sitokin kaynaklı makrofaj/histiyositlerin bir özelliğidir [30, 31].



Şekil 2.2. Normal NK aktivitesi



Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'ın izniyle kullanılmıştır

Şekil 2.3. ve Şekil 2.4. HLH patofizyolojisi

2.2.3. Genetik

Bu zamana kadar HLH hakkında tanımlanan bütün genetik defektler granül-ilişkili sitotoksisite ile ilgilidir. Bu defektler tetiklenmiş apoptoz (sitotoksik hücrelerin hedef hücrede yaptığı) ve aktivasyonla uyarılmış apoptoz (aktive T hücrelerin farzedilen intihari ile ilgili) mekanizmalarının bozulmasından sorumludur.

Familyal HLH (FHL)'ye yol açan beş mutasyon tanımlanmıştır. Bunlardan dördünde altta yatan genetik defekt tespit edilebilmiştir (Tablo 2.5.). FHL2, Perforin (PFR1) gen mutasyonunu kodlamaktadır. HLH'lilerin yaklaşık %15-20'sinde görülmektedir. Perforin HLH ile ilişkili tanımlanan ilk genden sentezlenen, suda çözünebilen sitolitik etkili, granzim serin proteazlar ile sekretuar sitotoksik granüllerde biriken bir proteindir. Sitotoksik hücreler hedef hücreyle temas kurunca hücre içi iskeletin yardımıyla perforin ve granzim B temas yerinden hedef hücre içine girer [32]. Granzim B'nin uyardığı kaspaz-bağımlı ve bağımsız apoptoz yollarıyla hücre ölümü gerçekleşir [33, 34]. Bir diğeri de UNC13D (FHL3) genindeki mutasyondur. Sitolitik granül eksositozunda görevli Munc 13-4 olarak kodlanan proteinde etkilidir. HLH hastalarının yaklaşık %15-20'sinde görülmektedir [35]. FHL4 sitotoksik granül salınımında etkili olan sintaksin 11 üretiminde rol alan STX11 genindeki mutasyonla ilişkilidir ve Türk ailelerde tanımlanmıştır [36, 37]. FHL5 mutasyonu da sintaksin bağlayıcı protein 2 (Munc 18-2) ekspresyonunu sağlayan STXB2'u kodlayan gendedir ve NK hücre sitotoksik granül ekzositoz bozukluğu ile birlikte [38]. FHL1 9. kromozom ile ilişkilidir [39]. İki Pakistanlı geniş ailede devam eden bir çalışma vardır ve henüz net bir veri elde edilememiştir.

Tablo 2.5. HLH sınıflaması

Primer/genetik	Gen	Kromozom lokalizasyonu
Ailevi:		
Bilinen defektler		
FHL1	Bilinmiyor	9q21.3 22
FHL2	PFR1	10q21-22
FHL3	UNC13D	17q25
FHL4	STX11	6q24
FHL5	STXBP2	1913.2-3
Bilinmeyen defektler		
İmmunyetmezlikle ilişkili:		
Chediak Higashi sendromu	LYST	1q42.1-q42.2
Griscelli sendromu tip 2	Rab27A	15q21
X ilişkili lenfoproliferatif bozukluk 1	SH2D1A	Xq25
X ilişkili lenfoproliferatif bozukluk 2	XIAP	
Sekonder/kazanılmış:		
Enfeksiyonlar		
Otoinflamatuvar(MAS)		
Maliniteler		
İmmünsüpresyon		

Freeman HR, Ramanan AV. Arch Dis Child. 2011 Jul;96(7):688-93.
Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis.'dan uyarlanmıştır.

2.2.4. Sınıflama

2.2.4.1. Primer HLH

Primer HLH ilk olarak çocuklarda veya ailesinde benzer ölümler olan hastalarda tanımlanmıştır ve familial HLH (FHL) olarak bilinir. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Bununla birlikte immünoloji ve moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesiyle mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu grupla ilişkili Chediak–Higashi sendromu, Griscelli sendromu, tip 2 ve X-linked lenfoproliferatif bozukluklar gibi bazı immün yetmezlikler de bildirilmiştir [40] (Tablo 2.5.).

Çocuklarda 0.12/100000 insidansı olduğu bildirilmektedir. Buna rağmen akraba evliliklerinin sık olduğu bölgelerde daha sık görülebilir [41]. Vakaların %80'e kadarı 1 yaşından önce görülür. Fakat sadece yaklaşık %10'u neonatal dönemde semptomatiktir [33, 42].

2.2.4.2. Sekonder HLH

Sekonder veya kazanılmış HLH'in ardındaki mekanizma daha az bilinmektedir. Herhangi bir yaşta görülebilir. Primer HLH'ye kinik tablo benzer olabilir [30]. Enfeksiyonlar, altta yatan sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün bozukluklar [43] (makrofaj aktivasyon sendromu olarak tanımlanır), gebelik gibi fizyolojik durumlar, kemoterapi ve bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullananlar ve bazı kanserlerle birlikte görülebilir.

Bakteriyel, viral, protozoal ve fungal etkenleri içeren geniş bir etken grubu tanımlanmıştır [44, 45]. Enfeksiyonun olması primer ve sekonder HLH ayrımında temel bir nokta olmakla birlikte, enfeksiyonlar primer HLH gelişiminde de tetikleyici bir faktör olabilir [46]. Epstein Barr virüsü (EBV) en sık görülen etkidir [47]. EBV B hücrelerini, T hücrelerini ve NK hücrelerini enfekte eder ve bu hücrelerin monoklonal veya oligoklonal proliferasyonuna yol açar [48, 49]. Diğer herpes grup virüslerinden sitomegalovirüs, varisella zoster virüs, human herpes virüs 6-8 HLH'a neden olabilirler. Asya'da avian influenza etkeninin HLH için potent bir uyarıcı olduğu ve mortalitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca rubella, adenovirüs, parvovirüs ve hepatit B virüsü HLH ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte HIV enfeksiyonu komplikasyonu olarak da HLH gösterilmiştir [50-52]. Vaka raporlarıyla belirtilen diğer mikrobiyal etkenler ise *Micobakterium tüberkülozis*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *candida*, *aspergillus* ve *histoplasma* gibi mantar enfeksiyonlarıdır [53-55].

HLH ile ilişkili maliniteler tipik olarak T-hücreli ve NK hücreli tümörleri içeren lenfoid malinitelerdir. HLH; bu tümörlerin kendilerinin veya tedavilerinin sonucu meydana gelen, hayatı tehdit edici, prognozu kötü bir komplikasyondur. Tedavi öncesi ve sonrası enfeksiyon veya otoinflamatuar tetikleyici olmadan da HLH gelişebilmektedir [30]. Yeni başlayan sistemik

jüvenil idiyopatik artrit, SLE ve Kawasaki gibi bir grup romatolojik hastalık da HLH ile ilişkili olabilir. Bu grup hastalar makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak adlandırılmaktadır. Klinik primer HLH'ye benzer. Patogenezde T lenfosit ve makrofajların hiperaktivasyonu ve sitokin fazlalığı durumu vardır. Bazı vakalarda NK hücre fonksiyonu azlığı ve perforin yokluğu tanımlanmıştır. Bir sistemik jüvenil idiyopatik artrit vakasında da MUNC 13-4 mutasyonu tespit edilmiştir. Tümör nekrozis faktörün (TNF) MAS gelişiminde önemli bir rolü olabilir. Anti-TNF ile başarılı tedavilerin bildirildiği vakalar vardır. Buna karşın biyolojik tedaviler de HLH'ye yol açabilir [56-59].

2.2.5. Tanı

HLH'nın hızlı tanısı için Histiyosit Derneği 2004 yılında revize ettiği tanı kılavuzunu yayınlamıştır. Buna göre aile hikâyesi veya belirli bir genetik bozukluğun dışında Tablo 2.7.'de belirtilen sekiz kriterden beşinin olması tanıyı koydurmaktadır. Bunlar, persistan ateş, splenomegali, en az bisitopeni (sıklıkla anemi ve trombositopeni), hipertrigiseridemi veya hipofibrinojenemi ve kemik iliği biyopsisinde (KİB) veya diğer dokularda hemofagositoz görülmesidir (Şekil 2.5.) [2]. Fakat hemofagositoz sıklıkla ilk yapılan KİB'de saptanmaz. Bununla birlikte yapılan otopsi çalışmalarında daha ileri vakalarda retiküloendotelial sistem, akciğer, testis, pankreas, böbrek, barsak ve hatta beyinde dahi hemofagositoz gösterilmiştir [60]. Nadiren de olsa hepatit ayırıcı tanısı için yapılan ve hastalığın erken safhasındaki karaciğer biyopsilerinde lenfoid infiltratlar ve bunla seyreden triaditin görüldüğü hemofagositoz vakaları bildirilmiştir [30]. HLH'de hemofagositoz çok önemli bir bulgu olmakla birlikte olmazsa olmaz bir kriter değildir. Hemofagositozun tespit edilmesi tek başına tanıyı koydurmaz. Hatta hemolitik hastalıklar ve malinite gibi durumlarda da meydana gelebilir [61].

Santral sinir sistemi (SSS) disfonksiyonu, beyin omurilik sıvısı (BOS) pleositozu veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de fokal inflamasyon alanları hastaların yaklaşık %50'sinde saptanabilir. MRG'de çoklu nodüler veya yuvarlak genişleyen parankimal lezyonlar, T2 ağırlıklı çekimlerde laminan paternde nodüler, leptomeningeal genişlemeler içeren ve birleşen

parankimal lezyonlar, orta düzeyde ventrikülomegali ve beyin ödemi görülebilir. BOS'da tipik olarak lenfosit ve monosit fazlalığı, artmış protein ve bazen de santrifüjde hemofagositoz saptanabilir [62].

Ferritin yüksekliği birden fazla inflamatuvar durumla ilişkili olabilir. Etyoloji direkt olarak yaygın inflamasyonla alakalıdır. Hiperoksi, hipoksi, endotoksin ve inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak uyarılabilen, 32-kDa olan hemoksijenaz-1'in, ısı şok proteini ekspresyonunu arttırması nedeniyle ferritinin yükseldiği düşünülmektedir. Hemoksijenaz-1 hemi katalize ederek demir (Fe^{+2}), karbon monoksit ve biliverdin (biliverdin redüktaz ile hemen bilirubine dönüşür) ayrılmasını sağlar. Karbon monoksit ve bilirubin inflamasyona karşı koruyucu bir mekanizmadır. Ferritin sentezi, oksidatif stresi arttıran demiri ortadan kaldırmak üzere hemoksijenaz-1 cevabına göre up-regüle edilir. Ayrıca ferritin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı antiapoptotik ajan olarak görev alır [63-65].

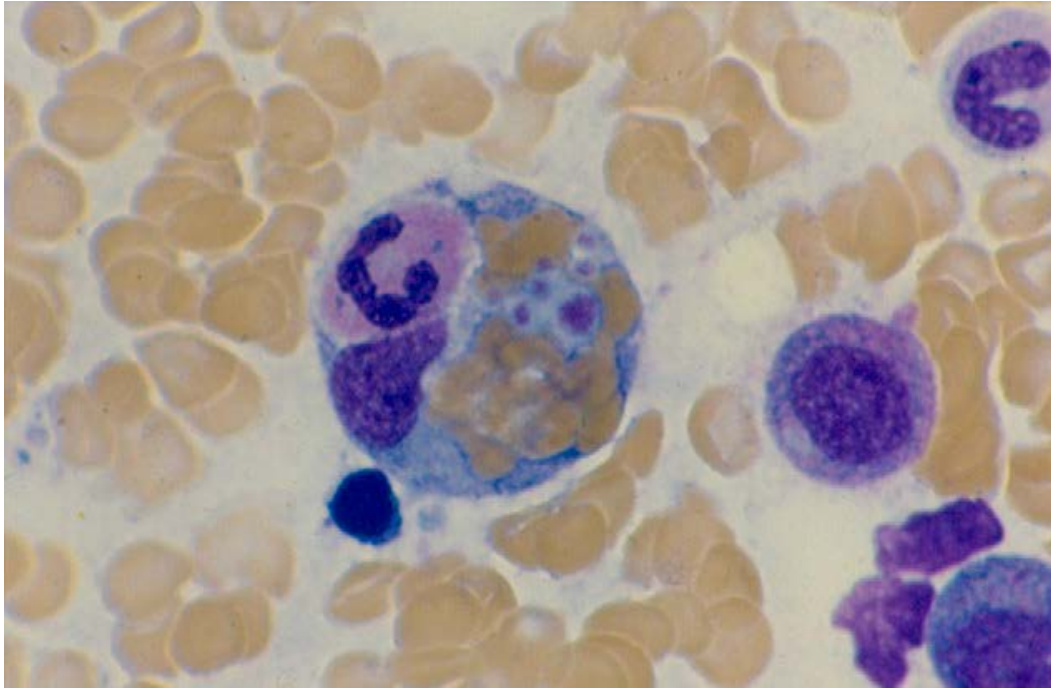
Diğer bir kriter de trigliserid yüksekliğidir (en az 265 mg/dL). Gerçek mekanizma bilinmemektedir. Muhtemelen sitokin artışının yol açtığı lipoprotein lipaz inhibisyonu trigliserid artışına yol açabilir. HLH hastalarında hipertrigliseridemi insidansı %60-70 olarak tahmin edilmektedir. Bazı pediatrik çalışmalarda trigliserid ve ferritin düzeyinin, hepatosplenomegali ve kemoterapi ihtiyacı ile pozitif korele olduğundan bahsedilmektedir. Tedaviyle sağlanan iyileşmeyle birlikte trigliserid düzeyinin de düştüğü görülmüştür [66, 67]. Hipofibrinojenimi de bu hastalardaki tüketim koagülopatisiyle açıklanmaktadır [68] (Tablo 2.5.).

Çözünür IL2 reseptör (sCD25) düzeyi yüksekliği HLH dışında neredeyse görülmez. Normal değerleri çocuk hastalarla erişkinler arasında farklıdır. Çocuklarda erişkine göre yüksek değerleri vardır. Tanı kriterlerinde çocuk hastalarda >2400 U/mL olması yüksek değer olarak kabul edilir [69]. Erişkinde ise ölçülen laboratuvara ve ölçüm metoduna göre değerler değişmektedir. Ailevi HLH hastalarının neredeyse tamamında NK aktivitesi ya yoktur ya da çok azalmıştır. Buna rağmen dolaşan NK hücre(CD56+/16+) sayısı normaldir [30].

Bunların dışında tanı kriterlerinde olmayan ama çalışmalarda gösterilmiş parametreler de vardır. Monosit/makrofajlar üzerinde olan toll like reseptörlerdeki antiinflamatuvar özellikteki çözünür CD163 hastalık belirteci olarak kabul edilmektedir. CD163 hemopoetik hücreleri monosit/makrofajlara bağlayarak hemofagositozda görev alır. Yapılan kemik iliklerindeki CD163 ekspresyon artışı HLH'lerde yerel veya aktive olmuş monosit/makrofaj artışını gösterir [70]. Bunun dışında çok spesifik olmamakla birlikte TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-18 ve İnterferon(INF)-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bazı yeni çalışmalar vardır. Bunlardan birisi TWEAK denilen TNF ilişkili zayıf apoptozu uyaran sitokindir. TWEAK'ın HLH hastalarında arttığı bildirilmektedir [71]. Diğer birisi de CD107a (LAMP 1) olarak bahsedilmiştir. Sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerindeki sekretuar granüllerin membranlarında eksprese olan bir moleküldür. Ayrıca MUNC 13-4 ve sintaksin 11 geninde mutasyonu tahmin edebilmektedir. Böylelikle FLH4 ve 4 mutasyon taramasında öncü bir molekül olabileceğinden bahsedilmektedir [72].

Tablo 2.6. HLH patofizyolojisi ve klinik bulguları

IL-1 VE IL-6	• Ateş
TNF-ALFA	• Lipoprotein lipaz inhibisyonu ve Hipertrigliseridemi
Makrofaj aktivasyonu/ proliferasyonu	• Aktive makrofajlar ferritin salgırlarlar: Hiperferritinemi
Makrofaj aktivasyonu/ proliferasyonu	• Aktive makrofajlar plazminojen aktivatörleri salgırlarlar: Hiperfibrinoliz ve Hipofibrinojenemi
Makrofaj ve lenfositlerin aktivasyonu/ proliferasyonu	Hepatosplenomegali, hipertransaminazemi ve norolojik bulgular aktive lenfosit ve histiositlerin doku infiltre etmelerindedir.



Şekil 2.5. İntakt eritrosit fagosite etmiş bir makrofaj

Tablo 2.7. Histiyosit Derneği HLH Tanı Kriterleri [2]

Aşağıdaki kriterlerden bir veya ikisi bulunan hastalarda tanı konulabilir

A. Moleküler tanı olması

B. Aşağıdakilerden en az 5 tanesinin gerçekleşmesi

1. Ateş
2. Periferik kan tablosunda en az 2 sitopeninin olması
 - I. Anemi (Hemoglobin < 9 g/dL),
 - II. Nötropeni (nötrofil < 1000 /mm³),
 - III. Trombositopeni (trombosit < 100.000 /mm³),
3. Splenomegali,
4. Hipertrigliseridemi (açlık trigliserid ≥ 265 mg/dL ve/veya hipofibrinojemi (fibrinojen < 1,5 g/L),
5. Ferritin yüksekliği (≥ 500 µg/L),
6. Düşük NK aktivitesi (laboratuar referansına göre),
7. Artmış çözünebilir IL-2 reseptör aktivitesi (erişkin değerine göre)
8. Kemik iliğinde veya diğer dokularda hemofagositoz bulunması

2.2.6. Tedavi

Pediyatrik hastalarla 20 yıldan fazla süre olan uluslararası tecrübeden sonra Histiyosit Derneği'nin belirlediği HLH-2004 tedavi protokolü uygulanmaktadır [2]. Tedavi protokolünden önce yapılan bir çalışmaya göre semptomatik hastalıktan sonra ortalama yaşam beklentisi bir ay, tanıdan sonra da toplam 1 yıl yaşayanların oranı ancak %5 olarak belirtilmiştir. Bu nedenle yüksek klinik şüphe varlığında, gerekli testlerin sonuçları beklense bile tedaviye başlanmalıdır. Mevcut tedaviler içinde kesin tedavi yöntemi ve potansiyel kür sağlayan yöntem hemopoetik kök hücre naklidir [73]. Tanıdan sonra tedaviyle birlikte 5 yıl yaşam beklentisi %50 ile %70 olarak tahmin edilmektedir [30].

Tedavinin ana amacı ister primer olsun ister sekonder olsun artan sitokin kaskadını kesmek ve hiperinflamasyonu baskılamaktır. İkincil amacı ise antijen sunucu hücreleri öldürüp devam eden inflamatuvar cevabı ortadan kaldırmaktır [29]. Tedavinin ana bileşenleri deksametazon, etoposid (VP-16), siklosporin ve IV immünglobulindir. Beraberinde intratekal metotreksat da vardır. Kortikosteroidler sitokin fazlalığını baskılayarak etki gösterir. Aynı zamanda kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine de geçip ordaki inflamasyonu baskılayabilmesi bir avantajdır. Etoposid makrofajları hedef alan sitotoksik bir ilaçtır. Aynı zamanda hücre bölünmesini engelleyerek hücresel çoğalmayı önler. Siklosporin A ise T hücre aktivasyonunu ve sitokin üretimini inhibe eder. İlk olarak 8 haftalık indüksiyon tedavisi verilir. Sonra kök hücre nakline kadar idame tedavi olarak 40 hafta tedaviye devam edilir [2, 74] (Şekil 2.4.).

Bir merkezin yaptığı çalışmada alternatif tedavi olarak immunoterapi uygulanmıştır. Burda amaç hastalığın ana patofizyolojisinde görevli olduğu düşünülen hiperaktif T lenfositleri ortadan kaldırmak planlanmıştır. Anti-timosit globulin (ATG), metilprednizolon ve siklosporin kombinasyonu hemopoetik kök hücre nakline öncelikli olarak kullanılmıştır. Uzun dönem toksisitenin azaltılabileceği vurgulanmıştır [75]. Bunun dışında anti-TNF antikolarla, daklizumab (antijen sunucu hücrelere ve T hücreleri hedef alan

anti-CD52 antikoru), rituksimab (anti-CD20 antikoru) ve abataseptin (CTLA4 agonisti) kullanıldığı anektodal çalışmalar da vardır [76, 77].

Bu tedaviler daha çok pediatrik hasta grubunda kanıtlanmıştır. HLH tedavi kılavuzu primer ve sekonder hastalık ayırımında yetersiz kalmaktadır. Özellikle erişkin yaş grubunda ve sekonder hastalık için destekleyici veya kesin prospektif deneysel veri yoktur. Akut enfeksiyon ve enfeksiyona sekonder HLH olan hastalarda enfeksiyon da tedavi edilmelidir. Fakat HLH kontrol edilmesi için sadece bu tedavi yeterli değildir. Imashuku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre EBV-ilişkili erişkin HLH hastalarında 4 hafta içinde etoposid tedavisi alanlarda almayanlara veya geç tedavi edilenlere göre istatistik olarak mortalite daha az saptanmıştır. Bu çalışmada Kaplan-Meier analizinde 2.5 yıllık yaşam beklentisi erken etoposid tedavisi alanlarda %85.7, diğer grupta ise %10.3 bulunmuştur [78]. Buna rağmen etoposid ağır karaciğer ve böbrek yetmezlikli hastada, ağır hematolojik yan etkileri nedeniyle kontrendikedir. Bu nedenle gözlemsel bazı çalışmalara göre erişkin sekonder HLH hastalarında kortikosteroid, IV immunglobulin ve siklosporin kullanılması önerilmektedir. Bunların dışında anti-timosit globulin ve plazmaferezin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır [79, 80]. Demirkol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pediatrik yoğun bakımdaki sekonder HLH hastalarında plazma değişimi, IV immunoglobulin ve metilprednizolon tedavisi başarılı bulunmuştur [81].

2.3. Sepsis ve Hemofagositik Lenfohistiyositoz

Yukarıda belirtildiği gibi HLH, neredeyse bütün klinik ve laboratuvar karakterleri açısından SİYS, sepsis ve ağır sepsis ve ÇOY ile ortak özellikleri paylaşmaktadır. Histiyosit Derneği'nin belirlediği tanı kriterleri sekonder HLH ve sepsis/SİYS/ÇOY arasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı oranda örtüşmektedir. Bu nedenle bu hastalıkların birbirinden ayrılması güçleşmektedir [1] (Tablo 2.7.).

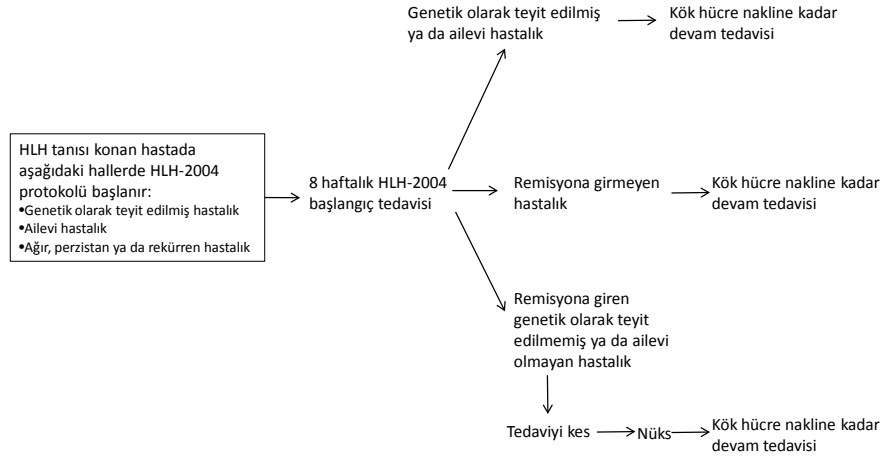
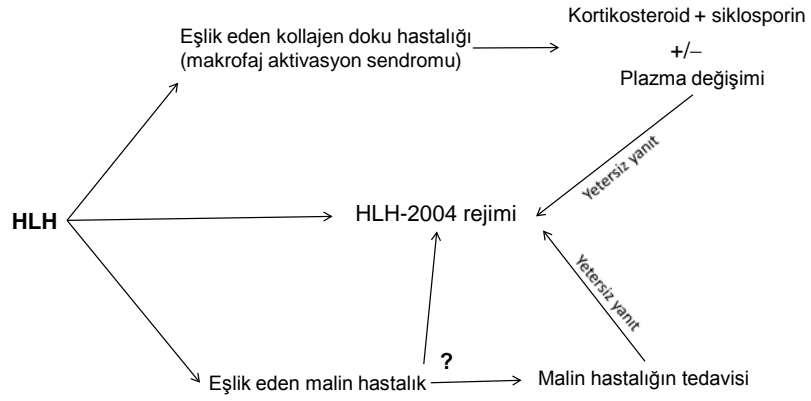
Sepsiste immun sistemin tetikleyici patojen vasıtasıyla uyarılması antijen spesifik T lenfositlerin klonal çoğalmasına ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına ve de sitotoksik T lenfositlerin ve makrofajların

aktivasyonuna yol açar. Patojen elimine edilince NK hücreleri klonal çoğalan lenfositlerin apoptozunu uyarır ve süreç baskılanmış olur. HLH bu noktada bu downregülasyon mekanizmasının yetersizliğinde gelişebilir [82-84].

Bütün bu bilgiler ışığında sekonder HLH ve sepsis patogenezleri temelde birbiriyle ilişkilidir. HLH için patolojik altın standard tanı yöntemlerinin olmaması yatak başında bu iki hastalığın birbirinden ayrılmasını güçleştirmektedir. Bugünkü bilgiler ışığında, muhtemelen özellikle enfeksiyon nedenli HLH ağır sepsis ve ilişkili durumlardan tamamen ayrı bir hastalık değildir. Fakat basit biçimde açıklamak gerekirse altta yatan sepsisteki uç inflamatuvar spektrumun sonudur [1, 79].

Tablo 2.8. HLH-2004 tedavi protokolü

	BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ (İLK 8 HAFTA)								DEVAM TEDAVİSİ
	1	2	3	4	5	6	7	8	KÖK HÜCRE NAKLİ PLANLANIYORSA, İŞLEME KADAR
DEKSAMETAZON (mg/m²)	10		5		2,5		1,25	Azal- tarak kes	Her 2 haftada bir 10 mg/m ² /g 3 gün
ETOPOSİD (150 mg/m²) (nötrofil < 500/micl ve ilik hiposellüler ise ilk 2 doz atlanabilir)	X X	X X	X	X	X	X	X	X	Her 2 haftada bir
SİKLOSPORİN A	2 x 3 mg/kg dozu ile başlanarak, 200 micg/L serum vadi düzeyi hedeflenecek şekilde.								200 micg/L serum vadi düzeyi hedeflenecek şekilde.
İNTRATEKAL TEDAVİ (progresif nörolojik septom ya da düzelmeyen anormal BOS bulgusu varsa başlanır) Erişkinlerde; • 12 mg metotreksat • 10 mg prednisolon			X	X	X	X			
DESTEK TEDAVİSİ	Kotrimoksazol haftada 2-3 gün, oral antifungal, IVIg immün replasman dozunda 4 haftada bir, mide koruyucu tedavi								Kotrimoksazol haftada 2-3 gün, oral antifungal, IVIg immün replasman dozunda 4 haftada bir, mide koruyucu tedavi



Tablo 2.9. HLH tanı kriterleri ve sepsis/SİYS/ÇOY/MAS klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırması [1]

HLH	Sepsis/SİYS/ÇOY	MAS
Moleküler tanı:	Moleküler tanı:	Moleküler tanı:
Mevcut	Yok	Yok
Sekiz kriterden beşi:		
Ateş	Ateş	Ateş
Splenomegali	Organomegali +/-	Organomegali +/-
Bisitopeni	Bisitopeni	Bisitopeni
Hipertrigliseridemi&hipofibrin ojemi	Hipertrigliseridemi&hipofibrin ojemi	Hipertrigliseridemi&hipofibrin ojemi
Hemofagositoz	Hemofagositoz	Hemofagositoz
Ferritin yüksekliği	Ferritin yüksekliği	Ferritin yüksekliği
NK aktivitesi yokluğu veya düşüklüğü	NK aktivitesi yokluğu veya düşüklüğü	NK aktivitesi yokluğu veya düşüklüğü
Çözünür IL2R yüksekliği	Çözünür IL2R yüksekliği	Çözünür IL2R yüksekliği

Castillo L, Carcillo J.

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory responsesyndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share commonintermediat e phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med.* 2009 May;10(3):387-92. 'dan uyarlanmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan ve ağır sepsis tanısı alıp bisitopenisi olan erişkin hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlanırken Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alındı (Onay tarihi ve numarası: 12.05.2011, FON 10/25-23).

Haziran 2011-Eylül 2012 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan 385 hasta değerlendirildi. Yukarıda belirtilen tanı kriterlerine göre sepsis, ağır sepsis, septik şok, ÇOY ile yatırılan veya yatışından sonra kliniği kötüleşen ve tedaviye yanıtı iyi olmayan ve takiplerinde en az bisitopeni gelişen 13 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, doğum yerleri, meslekleri, hastaneye ve yoğun bakıma kabul tarihleri, yatış nedenleri, komorbiditeleri, yatış sırasındaki SOFA ve APACHE II skorları, enfeksiyon taraması yapılan hastaların yayma ve kültür sonuçları, sedimantasyon, C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi enfeksiyon parametreleri, başlanan antibiyotik tedavileri ve uygulanan diğer medikal tedaviler, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, entübe edildiyse tarihi ve süresi ve sonuçta hastanın aldığı yeni tanılar, vefat ettiyse nedeni gibi demografik ve tıbbi bilgileri kayıt edildi (Ek 2). Ayrıca kan sayımları, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, anemi parametreleri gibi biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Takiplerinde sitopenileri devam eden hastalara bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yapıldı. Hematoloji ve patoloji bölümleri tarafından değerlendirildi. Ayrıca bilgilendirilmiş onamları (Ek 1) alındıktan sonra altta yatabilecek olası HLH tanısı açısından tanı kriterlerinden ikisi olan NK aktivitesi ve IL-2R düzeyi için periferik kanları ileride çalışılmak üzere alındı ve Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı'nda saklandı.

Bakılan parametreler sonrası Histiyosit Derneği'nin belirlediği HLH kriterlerine göre sekiz kriterden en az beşini sağlayan hastalar HLH olarak düşünülüp değerlendirmeye alındı.

3.2. Örneklerin Çalışılma Yöntemleri

3.2.1. Çözünür IL-2R

İnsan çözünür IL-2 reseptör düzeyi (CD 25) için hastaların 5 ml kan örnekleri biyokimya tüpüne alınıp, serum ayrıştırıldı. -80° C derin dondurucuda saklandıktan sonra toplu halde üretici firmanın önerdiği koşullarda insan sIL2R ELISA kit (Ebioscience) kullanılarak çözünür IL-2 reseptör düzeyi araştırıldı. Kısaca, ilgili çözünür sitokin reseptörü konsantrasyonunun belirlenebilmesi için ayrı ELISA kuyucuklarına kit içeriğinde bulunan standartlar hazırlandı ve "standart eğri" oluşturuldu. Sekonder antikorun eklenmesinin ardından inkübasyon ve yıkama işlemleri yapıldı. Spesifik bağlanmanın ölçülebilmesi amacıyla renklendirici substrat eklendi ve inkübasyon süresinin sonunda reaksiyon durduruldu. Plak okuyucu (Spectramax Plus, Molecular Devices, ABD) ile renk değişimi değerlendirildi.

3.2.2. NK aktivitesi

Hastalardan heparinli tüpe 5-10 ml kan alındı. Kan, fosfat tamponlanmış tuz çözeltisi (PBS) ile 1:2 oranında sulandırıldı ve fikole (yoğunluk 1.077) yayıldı. Oda sıcaklığında 20 dakika 700xg'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası mononükleer hücreler alındı ve PBS ile oda sıcaklığında 10 dakika 250xg'de santrifüj yapıldı. Süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra hücre peleti tam RPMI besiyerinde süspanse edildi. Hücre süspanسیونunun sayımı yapıldı ve hücreler 7:2:1 (Hücre:FBS:DMSO) oranında donduruldu. Ko-kültür deneylerinde, hedef hücreler olarak kullanılan K562 tümör hücrelerinin kültürü %10 fetal bovine serum (FBS), 2mM Lglutamin,%1 penisilin (100 unit/ml) ve %1 streptomisin (100 µg/ml) içeren tam RPMI besiyerinde, 37°C'lik, %5 CO₂ etüvde gerçekleştirildi. Haftada 2 kez pasaj yapılarak T25 hücre kültürü kabında hücre kültürünün devamlılığı sağlandı.

Hem normal hem de hasta bireylere ait dondurulmuş periferik kan mononükleer hücreleri sıvı azottan açıldı ve 6 kuyucuklu hücre kültürü plaklarında tam RPMI besiyeri içinde 37°C'lik, %5 CO₂ etüvde 1 gece inkübe

edildi. PBMC ve K562 tümör hücrelerinin sayımı yapıldı. K562 hücreleri, PBS ile yıkandıktan sonra CFSE (8×10^6 K562 tümör hücresi/1 ml %0,1 BSA içeren CFSE boyası; final konsantrasyonu: $1 \mu\text{M}$, Ebioscience) boyası ile 15 dakika oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tam RPMI besiyeri ile hücreler santrifüj edildi. Sayımı yapılan PBMC (efektör hücre) ile CFSE-işaretli K562 (hedef hücre) tümör hücrelerinin, 25:1 (efektör/target) oranında etüvde 96 kuyucuklu U-tabanlı hücre kültür plağı içerisinde 4 saat ko-kültürü yapıldı. Dört saatlik inkübasyonun sonunda kırmızı floresan ile işaretli DNA boyası (7-AAD, Ebioscience) eklendi. PBMC tarafından yok edilen K562 tümör hücrelerinin yüzdesi, akım sitometri cihazında değerlendirildi. Ayrıca hem K562 tümör hücrelerinin hem de normal veya hasta bireylere ait hücrelerin canlılığı 7-AAD boyası ile kontrol edildi. Hücre canlılığının tespitinde yapılan 7-AAD boyamasında; PBS (100 ul) içinde süspanse edilen hücrelere 5 μl 7-AAD boyası eklendi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 10 dk inkübasyonun ardından akım sitometrik analiz yapıldı. Deney planı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

PBMC ve K562 tümör hücrelerinin 25:1 oranında 4 saat ko-kültürü sonucunda sitotoksik aktivitenin analizinde uygulanan koşullar:

Hücre kültürü koşulları	hücre/besiyeri miktarı
1. K562 tümör hücresi	25×10^4 hücre/200 ul
2. CFSE-işaretli K562 tümör hücresi	25×10^4 hücre/200 ul
3. K562 tümör hücrelerinin 7-AAD ile boyanması	25×10^4 hücre/200 ul
4. CFSE- işaretli K562 tümör hücrelerinin 7-AAD ile boyanması	25×10^4 hücre/200 ul
5. Normal veya hasta bireye ait PBMC hücreleri ile CFSE-işaretli K562 tümör hücre ko-kültürünün 7-AAD ile boyanması	Efektör hücre/ hedef hücre : 25/1 Örneğin; 5×10^6 : 2×10^5 veya 2×10^6 : 8×10^4 /200 ul
6. Normal veya hasta bireye ait PBMC hücrelerinin 7-AAD ile boyanması	Hücre sayısı $\geq 8 \times 10^4$ /200 ul

PBMC ve K562 tümör hücrelerinin 25:1 oranında 4 saat ko-kültürü sonucunda sitotoksik aktivitenin akım sitometrik analizinde, tümör hücre popülasyonu seçilerek CFSE-işaretli tümör hücreleri içerisinde 7-AAD boyası ile boyanan ölü K562 tümör hücrelerinin yüzdesi alınarak değerlendirme yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Hastaların verileri tanımlayıcı istatistik çerçevesinde ortalama, ortanca, oran, standart sapma, minimum-maksimum değerler ve %25-75 persantil değerleri şeklinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)-16 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastalar

Vaka 1

73 yaşında kadın hasta. Bilinen 10 yıldır hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus tanıları olan hastanın oral medikal tedavi regüle seyreden kan şekeri ve kan basıncı mevcutmuş. Dış merkezde katarakt operasyonu geçirmiş. Sonrasında bir hafta şikâyeti olmayan hasta yataktan kalkamamaya başlamış. Sağ gözde ağrı nedeni ile dış merkeze başvurmuş. Vitreusta kanama saptanan hastaya vitrektomi planlanmış. O dönem genel durum bozukluğu olan, pansitopeni, hepatosplenomegali, bulantı kusma, karın ağrısı olan hastanın operasyonu iptal edilmiş. Posterior-anterior akciğer grafisinde (PAAG) sağ üst ve alt zonda dansite artışı nedeniyle çekilen toraks BT' sinde mediastinel ve hiler bilateral lenfadenopati (16mm), sağ üst lob apikal segment bronşu oblitere eden santral, paravertebral yerleşimli heterojen kontrastlanan 31x22 mm kitle, her iki akciğerde interstisyel tutulum, sağda plevral efüzyon, her iki aksillada lenfadenopati bulunmuş. Bulantı-kusma, bilinçte dalgalanma, gaz gayta çıkartamama şikâyetleri olan hastanın bu bulgularına eşlik eden ateş, nefes darlığı, öksürük balgam şikâyetleri yokmuş. Hasta oral alım ve genel durum bozukluğu, karın ağrısı nedeniyle Büyük Acil Polikliği'ne (BAP) başvurmuş. Hastanın başvurusunda bakılan Kan basıncı: 80/50 mm Hg, vücut sıcaklığı: 37.7 °C, SO₂:%87, kan şekeri:36 saptanmış. Karın ağrısına yönelik yapılan acil USG'da: safra kesesi hidropik, belirgin intraabdominal yer yer septalarda içeren serbest sıvı, bilateral plevral efüzyon saptanmış. Takibinde ateşi, karın ağrısı ve PAAG'de kitle ve sağ bazalde infiltrasyon olan hastaya septik şok olduğu düşünülürte imipenem ve klaritromisin başlanmış. Hasta septik şok, pnömoni, intra abdominal patoloji, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) şüphesi, pansitopeni ve akut böbrek hasarı ön tanılarıyla DYBÜ'ye kabul edildi. Öz geçmişinde 2007 yılında umbilikal herni operasyonu mevcut olan hastanın aile öyküsünde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, bilinci açık, oryantasyonu zayıf, KB: 70/50 mm Hg, nabızı 115/dakika, vücut sıcaklığı

38.3 °C, saturasyonu 2 lt/dk oksijene rağmen %88 idi. Sağ orta zona kadar ve sol bazalde ral vardı. Kalp sesleri derinden gelen hasta taşikardikti, üfürüm yoktu. Karında yaygın hassasiyet ve defans vardı, rebound yoktu. Pretibial iki pozitif ödemi mevcuttu.

İnvazif kan basıncı monitorizasyonu yapılan hastanın acilde başlanmış olan imipenem+ klaritromisin antibiyoterapisine devam edildi. Septik şokta olması sebebiyle sağ femoral vene santral katater takıldı. Bakılan santral venöz basıncı (CVP) 7 cm H₂O, SVO₂'si % 55 idi. Alınan arteriel kan gazında pH: 7,28, pCO₂: 23 mm Hg, Bikarbonat:13,5 mmol/L, pO₂: 67 mm Hg, saturasyon: %90, laktat: 3.1 mmol/L idi. İzleminde ortalama kan basıncı (MAP) düşen hastaya toplamda 1500 cc jelafusin puşelendi. Dopamin ve dobutamin başlandı. Spot kortizol için kan örneği alındıktan sonra intravenöz (IV) 24 saat infüzyon olacak şekilde 40 mg metilprednizolon başlandı. Kortizol düzeyi 25.7 mikrogram/dL saptanan hastanın steroid tedavisi kesildi. DİK tablosunda olan hastaya taze donmuş plazma replasmanları yapıldı. Saturasyonları %50 lik venturi maske altında % 87-88 olan hasta noninvazif mekanik ventilasyona (NIMV) bağlandı. Ölçülen intraabdominal basıncı 20 mm Hg idi. Genel cerrahi bölümü tarafından değerlendirilen hastadan intraabdominal kanama odağı tespiti açısından BT anjiografi istendi. Fakat hastanın yüksek dozdan vazopressör alması ve NIMV'ye bağlı olması sebebiyle genel durumunun biraz toparladıktan sonra BT çektilmesi kararlaştırıldı. Hastanın bilinci konfü olduğu için entübe edildi. İzleminde kan basıncı düzelen hastanın vazopressörleri kesildi. Bisitopeni tablosu açısından değerlendirilen hastanın periferik yaymasında normokrom normositer anemi, akantositler, yer yer 1-2 adet trombosit görüldü. Ferritin değeri 639. 8 ng/mL, vitamin B12 ise 1027 pg/mL bulundu. Açlık trigliseridi normaldi. Fibrinojeni 65 mg/dL olarak tespit edildi. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2.'de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Takibi boyunca taramaları yapılan hastanın kan kültüründe candida albicans, katater kültüründe acinetabacter baumanii, bronkoalveolar lavaj kültüründe candida albicans üremeleri oldu ve uygun antibiyotik tedavileri verildi.

Batında gerginliği artan hastaya abdomen BT anjio ve akciğerde infiltrasyon ve hiler aksiler LAP açısından değerlendirmek için toraks BT çekildi. Sonucu endotrakeal kanülün karinanın hemen üstünde sonlanması, ana pulmoner arterin normalden geniş oluşu, çıkan aortanın normalin üst sınırında oluşu, bilateral pleural sıvı, her iki akciğer alt lobda fibrotik değişiklikler ve kısmi hacim kaybı, sağ akciğer üst lob apikal bölgede nekrotik özellikte akciğer dokusunu düşündüren düşük dansiteli alan, sağ ana bronş ve üst lob bronşu duvarında kalınlaşma olarak raporlandı. Hasta Göğüs Hastalıkları konseyinde değerlendirildi. Pulmoner infiltrasyonun malignite ile uyumlu olmadığı kararına varıldı. Mevcut medikal tedavisine devam önerildi. Bisitopeni tablosu devam etmesi nedeniyle kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (KİAB) yapıldı. "KİAB yaymalarında partikül izlenmemektedir. Hücreden ileri derecede fakirdir. Prusya mavisini ile yaymanın optimal olmaması nedeniyle depo demiri değerlendirilememiştir. Multiple granüllü sideroblastlar saptanmıştır. Retikülin liflerinde grade 1/3 artım saptanmıştır" şeklinde raporlandı. Trombosit replasmanı yapıldıktan sonra batın ve pleural efüzyondan örnek alındı. Asit Dirençli Basil (ARB) boyaması negatif olarak bulundu. Torosentez ve parasentez yaymalarında mikroorganizma görülmedi. Sitolojide mezotel, makrofaj ve lenfosit hücreleri bulundu. İzleminde t tüpü tolere eden hasta 16/06/11 tarihinde ekstübe edildi. Ekstübasyon sonrası önce NIMV sonra venturi maske ile izlenmeye başlandı. Hastanın 21/06/11 tarihinde sabah 38.4 °C ateşi olması üzerine taramaları yapıldı. Hastanın 150'i bulan taşikardisi, NIMV altında 39'u bulan takipnesi ve hipotansif değerleri olması nedeniyle tekrar entübe edildi. Takibinde nabızsız VT gelişen hasta etkin kardiyopulmoner resüstasyona (KPR) iyi yanıt verdi. Yaklaşık yarım saat sonra izleminde tekrar asistol gelişen hasta ikinci defa etkin KPR'a yanıt verdi. Ağır sepsis tablosunda tedavi edilen hasta yüksek doz vazopressor almasına rağmen hipotansiyonu düzelmedi. 22/06/11 tarihinde yeniden kardiyopulmoner arrest olan hastaya etkin KPR yapıldı. KPR'a yanıt vermeyen hasta eksitus kabul edildi.

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi,

bisitopenisi, ferritin yüksekliđi, fibrinojen dūřuklūđu, IL-2R dūzeyi yūkses bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine gōre HLH olduđu deđerlendirildi (Tablo 4.3.).

Vaka 2

42 yařında kadın hasta. Bilinen opere metastatik meme kanseri öyküsü olan ve yakın zamanda kemoterapi veya radyoterapi hikayesi olmayan hasta solunum sıkıntısı ve bilinç bulanıklığı BAP'ne bařvurmuř. Acilde nöbet geçiren hasta çekilen kranyel tomografisinde frontal bōlgede ödem mevcutmuř, řift ve herniasyon yokmuř. Hastanın solunum sıkıntısına yōnelik çekilen PAAG'de sađ ve solda orta zonlara kadar efūzyonu mevcutmuř. İzleminde generalize nöbet geçiren hastaya Nōroloji Bōlümü'nün önerisiyle leverisetam verilmiř. Ateři de olan hastaya pnōmoni ön tanısıyla ampisilin-sulbaktam ve klaritromisin bařlanmıř. Hastanın genel durumunun bozulması ve solunum sıkıntısının belirginleřmesi üzerine önce Genel Cerrahi Yođun Bakım Ünitesi'ne yatırılmıř. Hastaya bilateral yaklařık 1500 cc torasentez yapılmıř. Takibinde solunum sıkıntısı gerilemeyen ve sepsis geliřen hasta entūbe edilmiř. Takibinde klinik durumu dūzelmeyen hasta ađır sepsis tablosunda entūbe halde DYBÜ'ne devralındı. Fizik muayenesinde 3 cm hepatomegali, sađ ve sol akciđerde akciđer sesleri azalması ve ral mevcuttu. Sepsis protokolü uygulananan hastaya spot kortizol için kan örneđi alındıktan sonra IV 24 saat infūzyon olacak řekilde 40 mg metilprednizolon bařlandı. Kortizol dūzeyi 9.46 mikrogram/dL saptanan hastanın steroid tedavisine 7 gūn devam edildi. Karaciđer enzimleri yūkses bulunan hastaya yapılan abdominal USG'de metastatik gōrūnūmle uyumlu bulgular saptandı. Splenomegali yoktu. Hastanın bilinç durumu Nōroloji Bōlümü tarafından deđerlendirilen ve kranyel BT'de belirtilen řūpheli metastatik bōlgeler için hastaya kranial MRG önerildi. İřleme giderken kardiyopulmoner arrest olan hastaya etkin KPR uygulandı. 2 dakika KPR'a yanıt veren hasta yeniden deđerlendirildi. Vasopressör ihtiyacının arttıđı gōrūlen hastanın takibinde pansitopenisi olması nedeniyle bakılan periferik yaymada yaygın ekinositler ve eritrosit fagositozu gōrūldü. Yapılan KİAB'de " Biyopsi kesitlerinde kemik

fragmanları arasında fibrotik görünümde bir alan izlendiği için yapılan immünohistokimyasal çalışmada panCK ile pozitiflik gözlenmemiştir. Aspirasyon yaymaları hücreden fakirdir ancak az sayıda koheziv nitelikte hücrelerden oluşan gruplar izlenmiştir. Bu görünüm metastatik epitelyal neoplazi açısından şüpheli olmakla birlikte kesin tanı vermek için yeterli değildir” şeklindeydi. Bakılan ferritin 40316 ng/mL, vitamin B12 >2000 pg/mL, fibrinojen 376 mg/dl bulundu. Açlık trigliseridi 492.92 mg/dL tespit edildi. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2.’de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Takibi boyunca taramaları yapılan hastanın kan ve katater kültüründe üreme olmadı. İdrar kültüründe *Enterobacter kloaka* ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) pozitif *Escherichia Coli*, bronkoalveolar lavaj kültüründe ise *Acinetabacter baumannii*, ESBL(+) *E.Coli* ve *Pseudomonas aeurigonosa* üremesi oldu. Uygun antibiyotik tedavileri verildi. Torasentez kültürde üreme olmadı. 09.07.11 de sabah 07.30 da kardiyopulmoner arrest olan hastaya etkin KPR başlandı. KPR’a yanıt vermeyen hasta eksitus kabul edildi. Metoda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, ferritin yüksekliği, trigliserid yüksekliği, IL-2R düzeyi yüksek bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.).

Vaka 3

21 yaşında kadın hasta. Halsizlik, iştahsızlık, uyku hali ve menstrüasyon düzensizliği şikâyetleri ile başvurduğu dış merkezde hipofizde kitle saptanmış. Operasyon planı yapılan hastanın hipernatremisi nedeniyle operasyonu ertelenmiş. Bu dönem yatışında yapılan tetkiklerde panhipopituitarizm saptanmış ve tedavisi başlanmış. Operasyon için tekrar beyin cerrahisine başvuran hastaya riskli olduğu söylenerek ameliyat yapılmamış. Hastanın son 20 gündür devam eden ateş ve halsizlik şikâyetleri mevcutmuş. Ani gelişen sağ tarafta güçsüzlük şikâyeti eklenmiş. Bu şikâyetle

başvurduğu BAP'de yapılan kraniyal BT sonucu suprasellar düzeyde kitle, verteks düzeyinde her iki parafalsin alanda solda daha uzun bir segmenti etkileyen sinüs trombozu lehine dansite artışı ve kalibrede belirginleşme olarak raporlanmış. Nöroloji Bölümü heparinizasyon önermiş fakat trombositopenisi nedeniyle enoksoparin başlanmış. Hastanın bilincinde ani değişiklik olması sebebiyle yapılan ikinci beyin BT'de takipte sinüs ven trombozu, solda verteks düzeyinde parafalsin alanda subkortikal yerleşimli kanama ve eşlik eden ödemle uyumlu hipodansite görülmüş. Ateşi ve hipotansif olan hasta septik kabul edilerek DYBÜ'ne kabul edildi.

Öz ve soygeçmişinde başka bir özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde genel durum orta, bilinç açık, organomegali yok ve sağda hemiplejisi, hipotansiyonu, taşikardisi ve subfebril ateşi mevcuttu. Hasta septik kabul edilerek femoral kateter ve arterial line takıldı. Sepsis protokolü uygulandı. Taramaları yapıldı ve enfeksiyon bölümünce menenjit ekarte edilemeyerek seftriakson ve klindamisin başlandı. Lomber ponksiyon (LP) için kontrendikasyon yoksa yapılması önerildi. Fakat trombosit 53000 olan hastaya LP yapılmadı. Nefroloji takibinde olan hastanın hipernatremisine yönelik hipotonik mayi ve serum fizyolojik (SF) başlandı. Takipneik olan hasta desatüre de olunca kademeli olarak %50 venturi maskeye geçildi. Takipnesi devam eden hastaya NIMV uygulandı. Trombositopenisi ve anemisi nedeniyle hematolojiye danışılan hastanın periferik yaymasında normokrom anizositoz, ekinositler ve 6-7'li tekli trombositler görüldü. Bakılan ferritin 2668 ng/mL, vitamin B12 164 pg/mL, fibrinojen 574 mg/dl bulundu. Açlık trigliseridi 499.24 mg/dL tespit edildi. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2.'de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Takibi boyunca taramaları yapılan hastanın katater kültüründe *E. Faecium* ve *metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)*, idrar külütürnde *Klebsiella Pneumonia* ve *Candida Tropikalıs* üredi. Uygun antibiyotik tedavileri verildi. Trombositopenisini sepsise sekonder olarak düşünüldü. Hastaya miyokardit, perikardiyal effüzyon şüphesi açısından portabl ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Portabl EKO sonucunda hastanın ejeksiyon fraksiyon değeri %45-50

olarak ölçüldü, taşikardik olan hastanın kasılma fonksiyonları değerlendirilebildiği kadarı ile normal olarak saptandı. Hastada myokardit veya perikardiyal effüzyona ait bulguya rastlanmadı. Görülen akciğer grafisinde öncekilere göre değişiklik izlenmedi. NIMV altında takipnesi devam eden ve bilinç durumu kötüleşen hasta entübe edildi. Bronkoalveolar lavaj (BAL) kültüründe ise *Acinetobacter baumannii*, ve *Enterobacter cloacae* üremesi oldu. Uygun tedavi verildi. Devam eden bisitopenisi nedeniyle KİAB yapıldı. Raporda “ Kemik iliği biyopsi kesitlerinde selülarite %30-40 civarındadır. Aspirasyon yaymasında daha selüler görünümde ilik partikülleri izlenmiştir. Myeloid seride belirgin sola kayma gözlenmiştir. Çok sayıda promyelosit görülmüştür. Promyelositlerin bir kısmında sitoplazmik vakuoller dikkati çekmiştir. Auer Rod mevcut değildir. Ancak az sayıda da olsa segment ve band formları da mevcuttur. Blast oranı %5'in altındadır. Makrofajlar kolaylıkla bulunabilmektedir. Debri içermektedirler. Ancak sitoplazmalarında intakt eritrosit gözlenmemiştir. Aspirasyon yaymasına uygulanan Prusya mavisi boyamasında depo demirinin artmış olduğu saptanmıştır. Patolojik sideroblast saptanmamıştır. Biyopsi kesitlerine uygulanan gümüşlemede retikülin liflerinde artım görülmemiştir. Bu örnekte izlenen değişiklikler muhtemel olarak reaktif bir sürece ikincildir. Myeloid serideki belirgin sola kayma ve vakuolizasyon nedeniyle etyolojide infeksiyöz? ve/veya toksik? (ilaç vb.) ajanlar düşünülmelidir. Uzayan entübasyon nedeniyle hastaya Kulak Burun Boğaz (KBB) tarafından trakeotomi açıldı. Ağır sepsis tablosunda entübe izlenen hasta biyopsi ve subtotal kitle eksizyonu amaçlı beyin cerrahisi bölümüne devredildi. Beyin cerrahisi bölümünce ameliyata alınan hastadan endoskopik endonazal transsfenoidal yolla suprasellar lezyondan biyopsi alındı. Frozen tanı germinom ile uyumlu olarak geldi. Takibinde ağır sepsis tablosundan çıkamayan hastada kardiyak arrest gelişti ve yapılan uygun KPR'a yanıt vermedi ve eksitus kabul edildi.

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, ferritin yüksekliği, trigliserid yüksekliği, IL-2R düzeyi

yüksek bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.).

Vaka 4

55 yaşında erkek hasta. Bilinen granulomatöz polianjitis (Wegener granulomatosis) tanısı olan hasta nefes darlığı, efor dispnesi ve ortopne şikâyetlerle dış merkeze başvurmuş. Hastanın bu dönemde bakılan kreatinin değeri 9 mg/dL olarak bulunmuş. Bakılan p-ANCA değerinin pozitif gelmesi üzerine hastaya renal biyopsi yapılmış. Sonucu kresentrik glomerülonefrit ile uyumluymuş. Akciğer grafisinde şüpheli infiltrasyonlar görülmesi nedeni ile çekilen Toraks BT'sinde sol hemitoraskta plevral effüzyon ve her iki akciğerde alt loblarda ve solda daha baskın olan buzlu cam daniste alanları, konsolidasyon sahaları, interlobüler septal kalınlaşmalar saptanmış, bu bulgular öncelikle alveolar interstisyel ödem olarak değerlendirilmiş, ancak kanama ekarte edilememiş. Bronkoskopi yapılmış, BAL alınmış ve hasta ANCA-ilişkili vaskülit olarak değerlendirilmiş. Hastaya pulse steroid ve plazmaferez tedavisi başlanmıştır. Hastanın BAL sonucu ARB negatif, hemosiderin yüklü makrofaj oranı hemoraji ile uyumlu gelmiştir. Hasta mikroskopik poliarteritis nodoza (PAN) olarak kabul edilmiştir. Hasta toplamda 7 kez hemodiyalize alınmıştır. İdame tedavi olarak 1 mg/kg/gün steroid ve endoksan başlanmıştır. Taburculuk sonrası 9. gününde makattan kanaması olan hasta tekrar hastaneye yatırılmış. Hastanın immunsupresif tedavi alması nedeni ile hastada anemi ve nötropeni geliştiği düşünülmüş. Viral enfeksiyon düşünülerek sitomegalovirüs (CMV) virüs yükü bakılan hastanın, viral yükünün yüksek gelmesi üzerine antiviral tedavi ve granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) başlanmıştır. 12 günlük tedavi sonrası virüs yükü negatif gelen hasta, genel durumunun düzelmesi üzerine taburcu edilmiştir. Taburculuktan bir gün sonra genel durumu tekrar bozulan, halsizlik, yürüyememe ve uyku hali şikâyetleri olan hasta tekrar acil servise başvurmuş. Burada çekilen akciğer grafisinde yeni infiltrasyonlar görülmüş. Pansitopenik seyreden hastaya çekilen toraks BT'de her iki akciğer apekslerde kaviter nodüller ve solda kavite komşuluğunda tomurcuklanmış ağaç görünümü, bilateral plevral

effüzyon, her iki akciğer alt zonlarda konsolide alanlar, pulmoner hemoraji şüphesi olarak yorumlanmış. Hasta tüberküloz (TBC), fungal enfeksiyon, hastalık aktivasyonu şüphesi ön tanıları ile servise yatırılmış. Hastanın pansitopenisi aldığı ilaçlara bağlanmış, hematoloji bölüm önerisi ile hastanın steroid dozu azaltılmış. Hastanın torask BT'leri karşılaştırmalı olarak incelenmiş; kaviter lezyonların TBC, alt zonlardaki lezyonların hastalık aktivasyonu olduğu düşünülmüş. Göğüs Hastalıkları önerisi ile gönderilen quantiferon testi şüpheli pozitif olarak gelmiş. Hastaya tekrar bronkoskopi ve BAL yapılmış. BAL sonucu atipik mikobakter enfeksiyonu ile uyumlu bulunan hastada TBC düşünülerek ampirik olarak anti-TBC tedavisi başlanmış. Hasta 16 mg prednizolon ile taburcu edilmiş. Sonraki takipleri için HÜTF'ye başvuran hastanın metilprednizolon dozu göğüs hastalıkları bölüm önerisi ile 32mg/gün olarak değiştirilmiş. Romatoloji Bölümü tarafından değerlendirilen hastada klinik ve radyolojik bulgular ile; ankilozan spondilit eşliğinde Wegener granülomatozis zemininde gelişen kronik böbrek yetmezliği düşünülmüş. Yatırılarak plazmaferez yapılmış pulse steroid ve oral steroid verilmiş, mikofenolat mofetil 4x500 mg kullanması planlanmış. Bunlara ek olarak hastaya primer hastalığına yönelik 7 kez plazmaferez yapılmış ve 2 kür rituksimab tedavisi verilmiş ve taburcu edilmiş. Önceki immunsupresif tedavileri sonrasında lökositlerde düşme eğilimi olan hasta kontrole çağırılmış, ancak hasta gelmemiş. Hasta son birkaç gündür olan genel durum bozukluğu ateş şikayetleri nedeni ile HÜTF BAP'a başvurmuş. Hasta solunum sıkıntısı, nötropenik ateş, sepsis ön tanıları ile DYBÜ'ye kabul edildi.

Öz geçmişinde Wegener granülomatozis, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, geçirilmiş by pass: 3 yıl önce (2 damar bypass, 1 damar balon) olan hastanın soy geçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde ateşi olmayan hasta taşikardik, takipneikti. Venturi maske ile saturasyonu % 82 idi. Orta zonlara kadar bilateral ral mevcut olan hastanın batın distansiyonu artmıştı. Defans ve rebound mevcuttu. FiO₂ %100 olarak ayarlanmasına rağmen saturasyonlarının düşük seyretmesi üzerine hastaya NIMV uygulandı. Acildeki izleminde ara ara hipotansif değerleri ve ateşi olduğu öğrenilen hastaya sepsis protokolü uygulandı. Akciğerdeki

infiltrasyonlar nedeni ile *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) düşünülerek trimetoprim+sulfometaksazol başlandı. Hastaya ek olarak tiflit ön tanısı ile metronidazol başlandı. Gelişinde yapılan fizik muayenesinde batında yaygın defans ve rebound saptanan hasta Genel Cerrahi Bölümü'ne danışıldı. Ayakta duramayan hastaya yatarak karın grafisi ve lateral dekübit grafisi çekildi. Grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı. Hasta orali kapalı olarak izlendi. BT çekilmesi önerildi, ancak hastanın NIMV ile izleniyor olması ve kreatinin değerlerinin yüksek olması nedeni ile BT çekilemedi. Tiflit, perforasyon, akut batın ön tanıları nedeni ile portabl USG yapılan hastada intrabdominal serbest sıvı saptanmadı. EKO'da EF'si %45, Pulmoner arter basıncı 45-50 mmHg olarak ölçüldü, septum apikali ve midanterior bölge akinetik olarak izlendi. Hastanın izleminde karın ağrısının azaldığı görüldü. 3x25 mg stres dozundan metilprednizolon alması planlandı. Sürekli NIMV ile izlenen hastada kısa süreli ayrıldığında bile saturasyonu % 60'a kadar düştü. Hastanın PAAG'de bilateral infiltrasyonları olduğundan PaO₂/FiO₂ oranı 130 olduğu için ön planda ARDS düşünüldü. Hasta balgam çıkaramadığından ve öyküsünde TBC ön tanısı olduğundan bronkoskopi yapılarak örneklerden yayma, kültür, mantar ve TBC örnekleri gönderildi. Hastanın izleminde atriyal fibrilasyon tesbit edildi. Amiodaron ile medikal kardiyoversiyon uygulandı. Hastanın PCP ve idrarda legionella değerleri negatif olarak geldi. Hasadan gönderilen hızlı influenza testi negatif geldi. Hastanın BAL'da TBC negatif olarak saptandı. Pansitopenisi devam eden hastanın bakılan periferik yaymada normokrom normositer eritrositler, yaygın ekinositler ve nadir trombositler görüldü. Yapılan KIAB'de "Biyopsi kesitinde hiposelüler ilik dokusu izlenmiştir. Değerlendirilebilen hücreler çoğunlukla eritroid prekürsörlerdir. Arada az sayıda megakaryosit de izlenirken myeloid prekürsörler ileri derecede azdır. Aspirasyon yaymasında hiposelüler ilik partikülleri mevcut olup Myeloid/Eritroid oranı belirgin olarak azalmıştır (1/10); blast oranı %1 civarındadır. Histiositler sayıca artmış olup kolaylıkla bulunabilmektedir. Bazılarının sitoplazmalarında intakt eritrosit görülmüştür. Çoğunda hücresel debri bulunmaktadır. Eritroid seride hafif megaloblastik /displastik değişiklikler izlenmiştir. Aspirasyon yaymasına uygulanan Prusya

mavisi boyamasında depo demirinin belirgin olarak artmış olduğu saptanmıştır. Sideroblast oranında artım mevcut olup, çok sayıda tip 2 ve daha az sayıda ring sideroblast (%6-7) saptanmıştır. Biyopsi kesitlerine uygulanan gümüşlemede retikülin liflerinde artım görülmemiştir” şeklindeydi. Bakılan ferritin 4681 ng/mL, vitamin B12 1513 pg/mL, fibrinojen 788 mg/dl bulundu. Açlık trigliseridi normal tespit edildi. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2’de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Hastanın takibinde kan kültüründe *Streptococcus pneumoniae*, idrar ve BAL kültüründe *Candida albicans* üremesi saptandı ve uygun antibiyotik tedavileri başlandı. Spot kortizol için kan örneği alındıktan sonra IV 24 saat infüzyon olacak şekilde 40 mg metilprednizolon başlandı. Kortizol düzeyi 43.9 mikrogram/dL saptandı. Takibinde hipoksik seyreden hasta entübe edildi. Entübasyon sonrası 50’yi bulan bradikardisi olan hastada kardiyak arrest gelişti, 1 siklus KPR sonrası sinüs ritmine dönen hasta ağır sepsis ve ARDS tablosunda uygun protokolle izlendi. Takibinde yeniden kardiyak arrest gelişen hastaya uygun KPR uygulandı. Yanıt vermeyen hasta eksitus kabul edildi.

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azalığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, ferritin yüksekliği, IL-2R düzeyi yüksek, KİAB’de hemofagositoz bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.).

Vaka 5

53 yaşında, kadın hasta. Bilinen peptik ülser tanısı olan hasta proton pompa inhibitörü ile tedavi altındayken ani ve şiddetli karın ağrısı ve şişliği şikâyetleriyle Yozgat’ta özel bir hastaneye başvurmuş. Akut batın tablosu saptanan hasta opere edilmiş. Pilor hemen distalinde 1 cm duodenum ulcus perforasyonu “grahamlushka omentoplasti” ile tamir edilmiş. Ameliyat sonrası ateşi olan hastaya IV metronidazol ve seftriakson tedavisi uygulanmış. Ateşi devam eden hemodinamisi stabil olmayan hasta dış merkezde batın içi

sepsis ile 3 hafta yoğun bakımda yatırılmış. Plevral efüzyonu olan hastaya iki kez torasentez yapılmış. Eksuda vafındaymış ampiyem düşünülmemiş. Mekanik ventilasyon ve hemodiyaliz yapılmış. Sonrası 13 gün kadar da Enfeksiyon Hastalıkları servisinde izlenmiş. Yatışı sırasında günde 10 kez bulan sarı-yeşil renkte pis kokulu, kanın eşlik etmediği geceleri de olan tenesmusun olmadığı ishali başlamış. Hastaya kullandığı antibiyotiklere bağı olabileceği söylenmiş. *Clostridium difficile* saptanan hastanın antibiyotikleri kesilmiş ve tigesiklin başlanmıştır. Takibinde şikâyetleri azalmakla birlikte devam etmiştir. Taburcu olan hasta oral alım bozukluğu, bacaklarda şişlik şikayeti ile yaklaşık bir hafta sonra yeniden aynı servise yatırılmış. Tetkiklerinde derin ven trombozu (DVT) saptanan hastaya enoksoparin tedavisi uygulanmıştır. Genel durumu orta şekilde yaklaşık bir hafta sonra taburcu edilen hasta bulantı, kusma, oral alım bozukluğu ile HÜTF BAP'a başvurmuş. Tetkik ve tedavi için akut bakım servisine yatırılmış.

Soy geçmişinde annesinde tiroid kanseri, hipertansiyon, menenjiom, major depresyon, babasında multiple miyelom ve renal hücreli karsinom varmış. Hasta hipovolemik hipernatremi tanısı ile tedavi edilmiş. Gastroenteroloji ile konsülte edilen hastada dumping sendromu olabileceği söylenerek endoskopi önerilmiş. Sağ bacağında kızarıklık ve şişlik olan, daha önce tedavi altında DVT tanısı olan hastaya çekilen doppler USG'da sağ popliteal venden ana femoral ven düzeyine uzanım gösteren DVT'nin devam ettiği saptanmıştır. Hastaya oral alımı kötü olması nedeniyle total parenteral nutrisyon (TPN) başlanmıştır. Kanlı ishali olan hastaya endoskopi yapılmış. Rp: "Duodenum 2-3.kısım ve bulbus mukozası normaldi. Pilor deforme ve ödemliydi. Antrum ödemliydi, biyopsi alındı. Korpus, fundus ve kardia mukozası normal olarak izlendi. Hastanın kusmasını açıklayacak bir obstrüksiyon bulgusu izlenmedi". Biyopsi patoloji raporu: "Mide antrumuna ait mukoza örneklerinde glandüler tabakada atrofi mevcuttur, yüzey epitel birçok alanda denüdedir, izlenebilen alanlarda intaktır. Lamina propriada küçük bir lenfoid agregat ve fibroblastik aktivitede artış dikkati çekmiştir. Morfolojik değişiklikler kronik atrofik bir gastriti yansıtmaktadır." Takibinde ateş ve hipotansiyonu olan hastaya sepsis protokolü uygulanmıştır. Uygun kolon

temizliği sonrası Gastroenteroloji tarafından kanlı ishal nedeniyle kolonoskopiye alınmış. Raporda: “Çekumda yaklaşık 2 cm'lik üzerinde milimetrik erozyon bulunan submukozal lezyon izlendi. Biyopsi alınmadı, bu lezyon kontrolü için kontrol kolonoskopi önerilir. Çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon lümeni ve duvarlarında yaygın taze kan ve çok sayıda divertiküller izlendi. Ancak aktif kanama odağına rastlanmadı. Sigmoid ve rektum mukozası normal görünümdeydi. Sigmoid kolonda da küçük çaplı divertiküller izlendi. Anoskopide evre I-II internal hemoroidler izlendi.” Hb:6.2 g/dl, lökosit:4700 trom:61000 /mm³, INR:1.63, aPTT:44.1 sn, Fibrinojen:196 mg/dl, D-dimer:0.46 µg/mL olan hasta Hematoloji Bölümü'ne danışılmış. Hematoloji Bölümü önerisiyle eritrosit ve trombosit transfüzyonu, ve DİK için TDP verilmiş. Hb:4.1 g/dl'e kadar düşen hasta Genel Cerrahi'ye danışılmış. Genel Cerrahi tarafından değerlendirilen hastanın genel durumu düzeldikten sonra cerrahi düşünülebileceği söylenmiş. Takibinde hemodinamisi düzelen hastanınin dopamin dozu azaltılmış. Hastanın takibinde kan ve idrar kültüründe *ESBL(+)* *K.Pneumonia*, kateter kültüründe *ESBL(+)* *K.Pneumonia* ve *Candida Tropicalis* üremiş. Hastaya uygun antibiyotik tedavisi uygulanmış. Hematoloji Bölümü'ne trombositopeni nedeniyle danışılan hastadan periferik yayma (PY) gönderilmiş. PY'de eritrositler normokrom normositer, anizositoz, yer yer göz yaşı hücresi ve 1-2 sferosit görülmüş, trombositler 2-3 tekli, 1 adet yedili küme görülmüş. PY sonucuna göre hastaya kemik iliği biyopsi ve aspirasyon yapılmış. Hasta yakın takip amacıyla DYBÜ'ne devralındı. Geldiğinde takipneik olan hastaya NIMV uygulandı. Takibinde solunum sıkıntısı azaldı. Vazopresör ihtiyacı giderek azalan hastanın karın distansiyonu nedeniyle bakılan intraabdominal basıncı 24 ve takibinde 17 mm Hg ölçüldü. Olası odak açısından çekilen abdominal BT'de: “Karaciğer ileri derecede yağlı ve büyük olup, orta klavikular hatta 27 cm olarak ölçülmüştür. Portal ve hepatik venöz sistem patenttir. Karaciğerde fokal lezyon izlenmemiştir. Safra kesesi normal olup, duvarında kalınlaşma veya anormal kontrast madde tutulumu saptanmamıştır. İntra ve ekstrahepatik safra yollarında dilatasyon izlenmemiştir. Dalağın konturu, büyüklüğü normal olup, parankim içerisinde fokal lezyon izlenmemiştir. Splenik ven, superior

mezenterik arter ve ven patenttir. Sağ femoral venden sağ ana ilyak vene kadar uzanan trombüs izlenmiştir. İnfirior vena kava ve sol ilyak sistem normaldir. Anazarka tarzında cilt ve cilt altı ödem mevcuttur. Pelviste fizyolojik miktarda serbest sıvı vardır. Minimal periçekal sıvı ve çekum duvarında belirginlik izlenmiştir. Tetkik BT anjiyografi olmadığından aktif kanama ile uyumlu yorum yapılamamaktadır. Ancak belirgin bağırsak duvar hematomu saptanmamıştır.” Yatak başı trans torasik EKO yapıldı. EKO’da EF % 60-65, eser triküspid yetmezliği (TY), aort kapağı hafif kalsifikti. KiAB raporu: “Kemik iliği biyopsi kesitleri fragmente ve aspirasyon alanını temsil etmekte olup sub optimal niteliktedir. Biyopsi kesitlerinde depo demirinde artım yanısıra M/E oranında artım mevcuttur. Megakaryositle sayıca normal sınırdadır. Retikülin ile lif artımı izlenmemiştir. Kemik iliği aspirasyon yayma preparatları giemsa ve demir boyanarak incelenmiştir. Aspirasyon yayması partikülden fakir olmakla birlikte izlenebilen alanlarda eritroid prekürsörler ileri derecede azalmıştır. Buna bağlı olarak M/E oranında artma mevcuttur (50/1). Myeloid seride sola kayma mevcuttur. Plazma hücre oranı % 2-3 arasındadır. Blast oranı %5’in altındadır. Depo demiri belirgin artmıştır. Hastanın red cell aplazi yapabilecek etyolojiler açısından araştırılması önerilir.” şeklindeydi. Bakılan ferritin 1808 ng/mL, vitamin B12 1513 pg/mL, fibrinojen 142 mg/dl bulundu. Açlık trigliseridi 694.66 mg/dL tespit edildi. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2.’de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Masif hematokezyası olan hastada çekilen BT anjiyoda: “Rektosigmoid düzeyde ve çekum çıkan kolon düzeyinde hiperdens kolon içeriği ve eşlik eden distansiyon mevcut olup hastanın kanama hikayesi ile beraber değerlendirildiğinde kolon içeriğinin hemorajik vasıfta olduğu düşünülmüştür. Gastrointestinal sistem düzeyinde aktif kanamayı düşündürecek kontrast ekstravazasyonu izlenmemiştir. Kolon segmentlerinde hava sıvı seviyeleri dikkat çekmiştir. Ancak mekanik obstrüksiyon düşündürecek belirgin geçiş zonu saptanmamıştır. Abdominal aorta, çölyak turunkus ve ana dalları, her iki renal arter, superiyor mezenterik arter, inferiyor mezenterik arter, ana ilyak arter ve ana dalları patent olarak

izlenmiştir. Pelvis düzeyinde daha belirgin olmak üzere karın duvarında anazarka tarzı ödeme bağlı kalınlaşma ve dansite artışı mevcuttur.” Hematokezyası devam edilen hasta acil şartlarda opere edildi. Ameliyatta: “Geçirilmiş cerrahiye sekonder yaygın yapışıklıklar vardı. Künt ve keskin diseksiyon sonrasında eksplorasyonda hem inen hem çıkan kolonda yaygın divertiküllerin olduğu ve bu divertiküllerin iflame ve karın yan duvarlarına yapışık olduğu, trietzdan sonra yaklaşık 250. cm’de ince barsak segmentlerinin pubise ve sigmoid kolondaki inflame bölgeye yapışık olduğu görüldü. Total kolektomi yapıldı. Pelvise bir adet samp dren konuldu. Uç ileostomi sağ alt kadrandan çıkarıldı.” Patoloji kemik iliği ek raporunda: “Parvovirüse karşı antikor kullanılarak yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda boyanma gözlenmemiştir. CD138 ile tek tek ve küçük gruplar halinde artmış sayıda plazma hücresi belirgin hale gelmiştir (%5-10).” Yara yerinde yeşil seropürülan akıntısı olduğu gözlenen hasta Genel Cerrahiye danışıldı. İleostomi kenarından kaçak olduğu görülen hastanın yara yerinden alınan yaymada gram pozitif diplokok, gram negatif kokobasil olan hastaya piperasilin-tazobaktam başlandı. Kültürde *Proteus Mirabilis* ve *Pseudomonas* üremesi olan hastaya dirençli olması nedeniyle kolistin eklendi. Çekilen abdominal BT’de raporu: “Hepatomegali, yağlı karaciğer, mide komşuluğunda loküle sıvı kolleksiyonu, hartman poşu düzeyinde duvar kalınlığında belirginleşme, pelvis düzeyinde ve karın ön duvarında yaygın ödeme bağlı kalınlaşma ve dansite artışı. İnce bağırsak segmentlerinde duvar kalınlığında simetrik belirginleşme (erken postop değişiklik?).” Kolektomi patoloji sonucu: “Olguda terminal ileumda daha belirgin, yer yer fissürleşme yapan ülser alanları ve bu ülser alanlarının bazılarında kapalı ve perforasyon ve buna bağlı yapışıklıklar mevcuttur. Belirgin divertikülit veya divertikülozis saptanmamıştır. Ülser alanlarının tabanlarında daha belirgin yaygın hemofagositoz yapan histiyositik reaksiyon yanısıra immünohistokimyasal olarak pozitif CMV inklüzyonları mevcuttur. Histiyositlere yönelik yapılan immünohistokimyasal ve histokimyasal boyamada müsin, PanCk negatif, CD68 pozitifdir. Giemsa, ARB ve PAS ile şüpheli intrasitoplazmik mikroorganizma benzeri boyanma dikkati çekmiştir.

Ancak ARB boyası tekrar edilecek sonuç ek rapor ile bildirilecektir. Tanımlanan tüm bu morfolojik ve ek boyama yöntemlerinin sonunda olguda yaygın CMV enfeksiyonu yanısıra *Salmonella typhimurium* başta olmak üzere enteroinvaziv enfeksiyonlar düşünülmüştür. Olgunun öncelikle enfeksiyöz açıdan araştırılması önerilir. 3 parafin bloktan yapılan tekrar ARB boyamalarında spesifik boyanma saptanmamıştır.” Gönderilen anti CMV IgM ve IgG pozitif geldi. Avidite ise 0.93 yüksek olarak çıktı (sekonder immunité). CMV virüs yükü real time PCR ile 2010 kopya/ml olarak bulundu. Hastada CMV enfeksiyonu düşünüldü. Hastaya IV gansiklovir başlandı. Kontrol virüs yükü <150 kopya oldu. Takibinde yara yerinden gayta geldiği fark edilen hastaya bir kez daha kontrol BT çekildi. Raporu: “Sol alt kadrandan yerleştirilen eksternal drenaj kateterinin çıkartıldığı izlenmiş olup, sol parauterin alanda 4.5x2 cm boyutunda 45 haunsfield ünitesi (HU) dansitesinde kanama alanı mevcuttur. Pelvis düzeyinde eşlik eden minimal serbest sıvı mevcuttur. Önceki incelemede tariflenen mide komşuluğundaki kolleksiyon sebat etmektedir. Oral yoldan verilen kontrast maddenin sağ alt kadrandaki ileostomiye geçişi mevcuttur. Orta hat düzeyindeki insizyonda hiperdens odaklar mevcut olup, oral yoldan verilen kontrast maddenin bu düzeye çıkışı lehine değerlendirilmiştir. Kaçış lokalizasyonu optimum değerlendirilememekle beraber sağ alt kadrandaki ileostomi traktı düzeyi kaçış açısından şüphe uyandırmıştır.” Hasta Genel Cerrahi tarafından fistülize şekilde iyileşmeye bırakılacağı ve yeniden opere edilmesine gerek olmadığı söylendi ve yara yeri dikişleri açılarak cerrahi torba takıldı. Hastanın takibinde ateşleri oldu taramaları yapıldı. Yara yerinden *ESBL(+)* *klebsiella* ve *Pseudomonas* üredi. Dirençli sepsisi olan hastanın DTA yayma ve idrar kültürde *Candida* olması nedeniyle tedaviye kaspofungin eklendi. Kan gazlarında metabolik asidoz tablosu olan hastanın durumu ileostomiden olan bikarbonat kaybına bağlandı. Oral tedaviye başlanan hasta tolere edememesi nedeniyle IV bikarbonat replasmanı yapıldı. Vazopresöre dirençli septik şok tablosu devam eden hasta kardiyak arrest oldu. KPR’a yanıt vermeyen hasta eksitus kabul edildi.

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, ferritin ve trigliserid yüksekliği, IL-2R düzeyi yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, kolektomide hemofagositoz bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.).

Vaka 6

73 yaşında erkek hasta. Bilinen yaklaşık 25 yıldır koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, 10 yıldır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanıları olan hasta eforsuz, çarpıntının eşlik ettiği ve göğüs ağrısının olmadığı nefes darlığı şikayetiyle BAP'a başvurmuş. Hipoksi saptanan hastanın sorgulamasında sinirlilik, elde titreme, uyumakta zorlanma şikâyetleri de varmış. Oksijen tedavisi ile hipoksisi düzelen hastanın bakılan tiroid fonksiyon testlerinde TSH:0.005 mIU/mL, sT3:5.29 pg/ml, sT4:64.16 ng/dl bulunmuş. Hipertiroidi tedavisi için yatışı yapılmış. Öyküsünde amiodaron tedavisi altında yüksek ventrikül hızlı atrial flutter, yaklaşık 20 yıl önce apendektomi, 6 yıl önce de koroner arter bypass girişimi varmış. Soy geçmişinde baba ve abisi KOAH nedeniyle vefat etmiş.

KOAH akut alevlenme ve amiodaron tiroiditi düşünülen hastanın izleminde nefes darlığı artması, köpüklü balgam, karbondiyoksit retansiyonu gelişmesi nedeniyle DYBÜ'ne kabul edildi. Fizik muayenede genel durumu orta, bilinci açık, nabızı 120, solunum sayısı 26/dk idi. Solunum sesleri azalmış, bazallerde ince raller vardı, ronkus yoktu. Taşikardik, ek ses ve üfürüm yoktu. Barsak sesleri artmış, defans ve rebound yoktu. Pretibial bir pozitif ödemi mevcuttu. Hastaya aralıklı NIMV yapıldı. Takibinde ateşi ve hipotansiyonu gelişen hasta septik şok ve ardından ağır sepsis tablosunda izlenmeye başlandı. Vazopresör ihtiyacı artan hasta elektif entübe edildi. Sepsis protokolü uygulanan, taramaları yapılan hastaya piperasilin+tazobaktam başlandı. Bisitopenisi gelişen hastanın bakılan periferik yaymada yaygın ekinositler ve normokrom normositer eritrositler ve nadir trombositler görüldü. Hastanın hemodinamisinin bozuk olması ve medikal tedaviye rağmen hipertiroidizmin devam etmesi nedeniyle Endokrinoloji ve

Hematoloji Bölümü ile değerlendirilme sonrası plazma değişimi yapılmaya başlandı. Gün aşırı yapılan işlem sonrası bakılan tiroid fonksiyonlarında minimal düzelme görüldü. Kan basıncının izin vermemesi nedeniyle ancak beş seans plazma değişimi yapılabilirdi. Plazma değişimi sonrası bakılabilen ferritin 872.1 ng/mL, vitamin B12 154 pg/mL, fibrinojen 71 mg/dl bulundu. Açlık trigliseridi normal sınırlardaydı. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2.'de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Hastanın takibinde kan ve katater kültüründe *Enterobacter faecium*, idrar ve BAL kültüründe *Candida albicans* ve ESBL(+) *E. Coli* üremesi saptandı ve uygun antibiyotik tedavileri başlandı. Yapılan KIAB'de "Kemik iliği biyopsi kesitleri hematoksilin&eoziin ve retikülin boyanarak incelenmiştir. Retikülin ile lif artımı izlenmemiştir. Kemik iliği aspirasyon yayma preparatları giemsa ve demir boyanarak incelenmiştir. Aspirasyon yaymasında partikül izlenmemektedir. Değerlendirilebildiği kadarıyla lenfoid hücre artımı izlenmiştir. Eritroid seride megaloblastik/displastik değişiklikler izlenmiştir, gözlenen artmış sayıdaki histiyosit sitoplazması içerisinde hücresel debris mevcut olup intakt eritrosit izlenmemiştir. M/E oranı normalin üst sınırındadır. Blast oranı %5'in altındadır. Depo demirinde ileri derecede artım izlenmiş olup patolojik sideroblast saptanmamıştır." şeklindeydi. Hastanın tiroidit nedeniyle başlanan 40 mg predizolon tedavisine devam edildi. Alınan spot kortizol değeri 37.3 mg/dl olarak ölçüldü. Takibinde vazopresör ihtiyacı devam eden hasta arrest oldu. KPR'a yanıt vermeyen hasta eksitus kabul edildi.

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, ferritin ve IL-2R düzeyi yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.).

Vaka 7

19 yaşında kadın hasta. Son 5-6 yıldır olan ve özellikle son 3 yıldır daha sık ve şiddetli üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) öyküleri olan hastanın 2010'da kronik sinüzit ve 2 defa da hastaneye yatışı gerektiren pnömoni geçirmiş. Pnömoni nedeniyle çekilen toraks BT'sinde akciğerde nodüllerin saptanması nedeniyle üst merkeze yönlendirilmiş. 2011 yazında ateş etiyojisi nedeniyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yatırılmış. Yapılan tetkiklerinde splenomegali, pansitopeni ve Toraks BT'sinde de akciğerde multipl nodüller saptanmış. Akciğer sağ orta-alt lob wedge rezeksiyonu yapıldı. Patolojisi; T lenfoid hücrelerden zengin, azalmış B lenfositleri ve tamamen kaybolmuş plazma hücrelerini ve hafif zincir yokluğunu göstermektedir. Splenomegali ve pansitopeni nedeniyle yapılan KİAB (05.08.10); "Artmış lenfoid hücre, belirgin azalmış B hücreleri bulunduran, plazma hücrelerinden yoksun hiperselüler kemik iliği, infeksiyöz patolojilere karşı reaktif T hücre artışı bulundurduğu düşünülmüştür" şeklinde raporlanmış. Ağır kombine immun yetmezlik (CVID) tanısı ile IV immunglobulin (İVİG) replasman tedavisi başlanarak pediatrik immunoloji bölümünün takibine alınmış. 15 günde bir İVİG tedavisi alan hasta anal hassasiyetinin olması nedeniyle abse ön şüphesi nedeniyle pelvik MRG çekilmiş; "Anal kanal distalinde, arka orta hatta, intersfinkterik alanda 1 cm de küçük inflamatuvar yumuşak doku. Mezorektal ve sol obturatuvar alanda birkaç adet lenf bezi, mezorektal fasyada hafif kalınlaşma, pelvik minimal serbest sıvı" şeklinde raporlanmış. Şüpheli apse nedeniyle opere edilen hastada apse saptanmamış. Genital bölgesindeki veziküler lezyonlar nedeniyle suprapubik cilt biyopsisi alınmış; "Akantoz, hiperkeratoz ile karakterli yüzeysel perivasküler dermatit, eritema multiforme ve herpes genitalis lehine bulgu saptanmamıştır" olarak raporlanmış. Ağızda herpetik lezyonlar nedeniyle antiviral tedavi verilmiş. Nötropenik ateş ile Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran hastanın tedavi planıyla servise yatışı yapılmış.

Öz ve soygeçmişinde ek bir özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde hepatomegali ve splenomegali mevcutmuş. Perianal bölgede

hiperemik, 2x3 cm kitle görülüyormuş. Servisteki izleminde de ateşleri devam eden hasta Genel Cerrahi Bölümü'ne danışılarak opere edilmiş. Ameliyatta perianal bölgede apseye rastlanılmamış ve doku patolojisi kültürü "aktif kronik iltihap ve nekrotik değişiklikler" şeklinde raporlanmış. Ateş nedeni saptanamayan hastaya Toraks ve abdominal BT çekilmiş; "Bilateral az miktarda plevral sıvı ve perikariyal sıvı, her iki akciğer stabil nodüller, sağ akciğer orta lobda parankimal konsolidasyon- masif hepatosplenomegali (22 cm-29 cm), mezorektal fossada dansite artışları ve miimetrik lenf nodu" olarak raporlanmış. KİAB yapılan hastadan örnekler gönderilmiş. Leishmania saptanmamış. Hastanın Enfeksiyon Hastalıkları servisinde izleminde trombositopeni ve anemisinde derinleşme olması nedeniyle hemoliz, Hemofagositik Sendrom ve DİK araştırılmış. Dalak büyüklüğüne karın ağrısının da eşlik etmesi üzerine spontan dalak rüptürü riski nedeniyle splenektomi yapılmasına karar verilmiş. Ancak hastanın abdominal BT'sinde alana giren kesitlerde plevral effüzyon ve pnömonisi olması nedeniyle işlem tedavi sonrasına ertelenmiş. Takibinde bilincinde bulanıklık, stereotipik hareketler olması nedeniyle Nöroloji Bölümüne danışılmış. Nöbet geçirdiği düşünülen hastaya IV Diazem 5 mg yapılmış. Sonrasında desatüre olan hastanın bakılan arterial kan gazında ph:7.0 laktat yüksekliği olan hasta entübe edilmiş ve DYBÜ'ne devredilmiş.

DYBÜ'de izleminde sepsis protokolü uygulanan hastaya olası kraniyal patoloji açısından Kraniyal BT çekildi; "Solda frontal lob düzeyinde ve sentrum semiovale anterior kesiminde beyaz cevher dansitesinde azalma, İntrakranial enfeksiyon varlığının ayrıntılı değerlendirilmesi isteniyorsa kontrastlı MRG incelemesi önerilir"olarak raporlandı. Pediatrik immunoloji bölümünün önerilerince 20 gram İVİG, 1 ünite granülosit süspansiyonu verildi. Hemofagositik sendrom şüphesi nedeniyle bakılan ferritin 15000 ng/mL, vitamin B12 338 pg/mL, fibrinojen 64 mg/dl bulundu. Açlık trigliseridi 321 mg/dl idi. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2.'de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Anürik seyreden hasta dialize alındı. Takibinde bradikardik olan hastada, sonrasında nabızsız

elektriksel aktivite tesbit edildi. KPR'a başlandı. Yanıt alınamayan hasta eksitus kabul edildi.

Hasta yakınlarıyla konuşulduktan sonra otopsi izni alınan hastaya otopsi yapıldı. Sonuç: "Hastadan alınan lenf nodlarına ve dalak dokusuna yapılan immünohistokimyasal incelemelerden dokunun otolitizi nedeniyle sonuç alınamamıştır. Hastanın eksitus olmadan önceki kemik iliği biyopsisinde izlenen CD3 (+) hücrelerinde artış ve makrofaj aktivasyonu saptanmış ve yapılan klonalite çalışmasında poliklonal doğada sonuç elde edilmiştir. Postmortem inceleme sırasında yapılan immünohistokimyasal boyamalardan sonuç elde edilemediğinden lenfoma olasılığını ekarte etmek mümkün olmamıştır.

Hastanın patolojik ve laboratuvar verileri göz önünde bulundurulduğunda tüm organlardaki belirgin konjesyon ve kanama alanları hastanın ölüm sebebinin immün yetmezliğe sekonder sepsis artı DİK'e bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede hasta yaşarken alınan IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, splenomegali, ferritin, trigliserid ve IL-2R düzeyi yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.).

Vaka 8

20 yaşında erkek hasta. İki yıldır kronik böbrek hastalığı (KBH) olduğu öğrenilen hastaya Erbil de ağabeyinden renal transplantasyon yapılmış. İlerleyen zamanda, bulantı, kusma, karın ağrısı, lökositozu gelişen ve kreatini 3 mg/dl'ye kadar çıkan hastaya doppler USG yapılmış. Sonucu şüpheli rejeksiyon şeklinde öğrenilince renal biyopsi yapılmasına karar verilmiş. Biyopsi sonucunda: "Ciddi diffüz akut interstisyel inflamasyon, nötrofiller" görülmüş (pyelonefrit?). Erbil'de hemodiyaliz yapılmış. Deksametazon 1x10 mg, sirolimus 1x2 mg kullanıyormuş. Hastanın hemodiyaliz ihtiyacı başlayınca Türkiye'ye gelmeye karar vermiş. Son 1 haftadır genel durum bozukluğu da olan hasta HÜTF'e başvurmuş ve servise yatırılmış. Yatışı

sırasında acil dialize alınan hastanın takibinde baş ağrısı ve kusması olması üzerine çekilen kranial BT'de solda parietooksipital düzeyde 58x40 cm ve sağ oksipital lop düzeyinde 16x11 mm boyutunda multifokal kanama odakları görülmüş. Beyin cerrahisine danışılan hastaya operasyon düşünülmemiş, trombositleri 5000 /mm³ 'e kadar düşen hastaya sadece trombosit replasmanı önerilmiş. Hastanın takibinde genel durumunun kötüleşmesi, yoğun sekresyon ve hırıltılı solunumu olması üzerine çekilen PAAG'de bilateral infiltrasyonlarında artış saptanan hastada ön planda hipervolemi düşünülerek diüretik tedavisi verilmiş. Oksijen ihtiyacının artması nedeniyle PCP düşünülerek tedavi verilmiş. DYBÜ'e devredilmiş. Öz ve soygeçmişinde başka bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durum orta-kötüydü. Gövdenin anteriorunda eksofoliyatif döküntüler mevcuttu. Sağ akciğer bazalde solunum sesleri kaba, sol akciğer bazalde solunum sesleri azdı. Transplante böbrek sol iliak fossada ve inferiorunda dokunmakla hassasiyet mevcuttu. Organomegali yoktu. Ayak ve ayak bileklerinde ++ ödem vardı. Üst ekstremiteler ve gövde kasları atrofikti. Sağ gastrokinemusta hassasiyet vardı ve hareketle ağırlıydı.

Solunum sıkıntısı giderek belirginleşen hasta aynı gün entübe edildi. Takibinde ateşi ve hipotansiyonu olan hasta septik şok ve ağır sepsis kabul edildi sepsis protokolü uygulandı. Abdomen USG'de "Karaciğer vertikal Boyutu 170 mm olup normalden büyüktür. Portal ve hepatik venöz sistem değerlendirilebildiği kadarıyla patenttir. Safra kesesi minimal hidropik olup içerisinde safra çamuru izlenmektedir. Dalak boyutu normaldir, parankimi interkostal aralıktan değerlendirilmiş olup değerlendirilebilen kesiminde akut patoloji saptanmamıştır. Her iki nativ böbrek normalden küçük olup ekojenitesi artmıştır ve çevre parankimden güçlükle ayırtedilmektedir. Hidronefroz saptanmamıştır. Transplante böbrek ekojenitesi diffüz artmıştır. Üroepitel kalınlaşmış olup yer yer 3.5 mm'ye ulaşmaktadır. Hidronefroz izlenmemiştir. Transplante böbrek komşuluğunda 43x25 mm boyutlarında koleksiyon izlenmiştir. Bu koleksiyonun içerisinde yer yer yoğun içerikle uyumlu olabilecek ekojeniteler mevcuttur (enfekte?). Ayrıca mesane superiorunda da ikinci bir sıvı koleksiyonu/serbest sıvı izlenmiştir" olarak

raporlandı. Bakılan transtorasik EKO'sunda EF %55 olarak saptandı, septum bazali hipokinetik olarak görüldü. Bisitopeni tablosu için gönderilen periferik yaymada hipokrom mikrositer anemi, şıştositler saptandı. Ferritin 1041.2 ng/mL, vitamin B12 1521 pg/mL, fibrinojen 158 mg/dl bulundu. Açlık trigliseridi 338.91 mg idi. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2.'de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Hastanın takibinde kan ve katater kültüründe *Enterobacter faecium* (VRE) ve ESBL(+) *E. coli*, idrar kültüründe *Enterobacter faecium* (VRE) ve BAL kültüründe *Candida albicans*, MRSE ve *Aspergillus fumigatus* kompleks üremesi saptandı ve uygun antibiyotik tedavileri başlandı. KİAB'de "Biyopsi kesitleri hiposellüller olup, depo demiri belirgin artmıştır ve M/E oranında artım izlenmiştir. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda CD3 ve CD20 ile ender hücrede pozitiflik saptanmıştır. Retikülin boyamada retikülin liflerde grade 2/3 artım mevcuttur. Aspirasyon yaymasında normosellüler ilik partikülleri mevcuttur. M/E oranında (8:1) rölatif artım izlenmiştir, blast oranı %5'in altındadır. Eritroid prekürsörlerde nükleer düzensizlik ve myeloid prekürsörlerde pelgeroid değişiklikler ile karakterli displastik bulgular mevcuttur. İzlenen makrofajların sitoplazmasında hücresel debri mevcut olup, intakt eritrosit izlenmemiştir. Makrofajlar kolaylıkla bulunabilmektedir. Demir boyamasında depo demiri belirgin artmıştır, multiple granüllü sideroblastlar mevcuttur." şeklindeydi. Hastanın idrarda lejyonella antijeninin sınırda pozitif olması nedeniyle hastaya siprofloksasin 1x400 mg başlandı. Hastadan tekrar gönderilen PY'de hemoliz bulgularının sebat ediyor oluşu, bakılan LDH değerinin 2500 U/L olarak saptanması üzerine hastaya Hematoloji Bölümü'nce trombotik trombostopenik purpura (TTP) ön tanısıyla plazma değişimi yapılması planlandı. Hasta self ekstübe oldu ve NIMV ile izlenmeye devam edildi. Hastanın CMV virüs yükü 150, 449 ve 954 kopya olarak saptanması üzerine gansiklovir tedavisi başlandı. Plazma değişimi tedavisine devam edildi. Hasta kardiyak arrest oldu. Bir siklus KPR'dan sonra sinüs ritmi alınan hasta yeniden entübe edildi. Sonrasında hasta soğutulmaya başlandı. ARDS ve ağır sepsiste izlenen hastanın sol el bileği ve distalinde ekimoz, sol

el falankslarında siyanoz olması üzerine bakılan nabız muayenesinde sağ ve sol kolda brakial arter ve distalinde nabız alınamaması üzerine yapılan bilateral üst ekstremite arteriyel ve venöz doppler USG sonucu "Sağda brakial ve interosseöz arterde minimal akım izlenmiştir. Sağ radyal ve ulnar arterde akım saptanmamıştır. Solda brakial, interosseöz, radyal ve ulnar arterlerde akım izlenmemiştir. Her iki üst ekstremite venöz sisteminde trombus saptanmamıştır" idi. Üst ekstremite BT anjio çekildi. Sağda brakial arter patent, brakial arterin 2 cm distalinden itibaren radyal ve ulnar artere kontrast geçişi saptanmadı. Solda brakial arter distalinde akım olmadığı, ulnar ve radyal artere kontrast geçişi saptanmadığı belirtildi. Hastanın sol kolundaki tromboza yönelik 1x0.4 enoksoparin başlandı. Plazma değişimi tedavisi altında izlenen hastanın elinde iskemiye bağlı demarkasyon hattı oluşması nedeniyle Ortopedi Bölümü'ne amputasyon açısından danışıldı. Ortopedi Bölümü tarafından hastanın sol kolunun ampute edilmesine karar verildi. Sonrasında hastada dinamik hemodinamik ölçümler yapılması amacıyla pulse uyarılı devamlı kardiyak output (PICCO) kateteri takıldı. Yapılan ölçümler sonucu volüm kısıtlaması yapıldı. Hastaya sol önkol amputasyon ameliyatı ve takibinde ameliyathanede trakeostomi yapıldı. Takibinde sedasyonu kesilmesine rağmen bilinci açılmayan ve pupilleri fiks dilate olan hastanın değerlendirmesinde beyin ölümü geliştiği saptandı. Asistol gelişmesi üzerine KPR'a başlandı. Yanıt vermeyen hasta eksitus kabul edildi.

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, ferritin, trigliserid ve IL-2R düzeyi yüksekliği bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3).

Vaka 9

22 yaşında kadın hasta. Bilinen komorbiditesi olmayan 9 haftalık gebe hasta, 2 haftadır devam eden karın ağrısı ve bulaş şeklinde vajinal kanama şikâyetleriyle Kırıkkale'de Devlet Hastanesi'ne başvurmuş. Kolestatik karaciğer enzimleri yüksek olan hastaya Abdominal USG çekilmiş. Sonucu "Hepatomegali, karaciğer hilusunda en büyüğü 30x20 mm boyutunda multipl

lenfadenopati, splenomegali” şeklinde raporlanan hasta, HÜTF’e sevk edilmiş. Acil servise başvurusunda yapılan fizik muayenesinde: Kan Basıncı 80/60 mmHg, vücut sıcaklığı 38.8 °C, nabız 105/dakika, solunum sayısı 18/dakika olarak saptanmış. Abdominal USG’de “Karaciğer vertikal uzunluğu 22 cm, dalak vertikal uzunluğu 20 cm, karaciğer parankimi heterojen, dalak parankiminde multiple en büyüğü 24x21 mm hipoekoik nodüler lezyonlar, portal hilusta en büyüğü 35x15 mm multipl lenfadenopatiler, perihepatik bölgede ve pelviste serbest sıvı, intrauterin tek canlı fetüs” olarak raporlanmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü’nce değerlendirilen hastada obstetrik ya da jinekolojik bir patoloji düşünülmemiştir. Bunun üzerine hasta lenfoma ön tanısıyla Akut Bakım Ünitesi’ne yatırılmış. Öz ve soygeçmişinde başka bir özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 38.7°C, kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 105/dk ritmik, trakea orta hatta, sağ ön servikal 1.5 cm lenfadenopati, karaciğer vertikal uzunluğu 18 cm, dalak vertikal uzunluğu 16 cm tespit edilmiştir. Septik şok tablosunda olduğu görülen hasta DYBÜ’ye devredilmiştir. Burada takibinde bakılan Ferritin 8826 ng/ml, Triglicerid 374 mg/dl, Vitamin B12 416 pg/ml olarak saptandı. Hastanın ileri tetkiklerinin planlanması ve mevcut durumun tedavisi için gebelik terminasyonunun gerekli olduğu hasta ve hasta yakınlarına anlatıldı. Yazılı onamları aldıktan sonra Kadın-Hastalıkları Doğum Bölümü’nce gebelik terminasyonu planlanan hastaya boyun-toraks-abdominal BT çekildi. Sonucu “Solda supraklaviküler alanda, alt servikal düzeyde lenfadenopatiler (Bazılarında nekroz alanları, en büyüğü 27 mm). Sağ parotis bezi posterior kesimi ve derin lobu düzeyinde 16x14 mm boyutunda fokal hipodens lezyon (Lenf nodu?, Ek Patoloji?). Dalak transvers çapı 15 cm, karaciğer vertikal uzunluğu 20 cm, karaciğer ve dalakta yaygın, en büyüğünün boyutu 4 cm olarak ölçülen hipodens fokal lezyonlar. Portal hilus düzeyinde, çölyak trunkus komşuluğunda, dalak hilusu düzeyinde en büyüğünün kısa çapı 17 mm ölçülen lenfadenopatiler. Sol adrenal bezde 4 mm boyutunda karakterize edilemeyen fokal hipodens lezyon. Periton kalınlığında yer yer belirginleşme ve kontrast tutulumu. Lenfoma-lenfoproliferatif hastalığa ikincil olabilir. Intrauterin 2.5 cm gebelik. Her iki akciğer parankiminde daha ziyade periferik

yerleşimli, en büyüğünün boyutu 7 mm ölçülen buzlu cam dansitesinde nodüller. Sağ akciğer alt lobda periferik yerleşimli plevraya oturan konsolidasyonlar (lenfoma?, enfeksiyon?). Sol aksiller bölgede konglomere lenfadenopatilerin oluşturduğu 10x8 cm boyutunda yumuşak doku kitlesi mevcuttur. Büyümüş lenf nodlarının bazılarında muhtemel eşlik eden nekroza bağlı hipodens alanlar mevcuttur. Daha küçük boyutta olmak üzere sağ aksiller bölgede ve sol supraklaviküler alanda lenfadenopatiler” şeklinde raporlandı. Yapılan KIAB sonucu: “İlik dokusu değişken selülarite göstermektedir. Bazı alanlar hipselüler bazı alanlar normoselülerdir (ortalama selülarite %40). Megakaryositler sayıca normal sınırlardadır. Retikülin liflerde artış saptanmamıştır. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda CD20 ve CD3 ile dağınık olarak az sayıda hücrede pozitiflik saptanmıştır. CMV, LMP-1, Parvovirus, granzyme B, CD4 ve CD8 ile boyanma gözlenmemiştir. Yayımlar normoselüler ilik partikülleri içermektedir. Blast oranı %1’dir. Eritroid prekürsörlerde megaloblastik-displastik değişiklikler mevcuttur. Makrofajlar kolaylıkla bulunabilmektedir. Makrofajlar içerisinde intakt eritrositler izlenmektedir. Nadir atipik lenfosit görülmüştür. Hastanın Hemofagositik Sendrom açısından diğer klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi önerilir”. Lenfoma şüphesi devam eden hastaya Genel Cerrahi Bölümü’nce aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Aksiller lenf nodunun patoloji raporu: “Kesitlerde normal lenf nodu yapısını tamamen ortadan kaldıran, kapsül dışı yağ dokusuna da taşma gösteren geniş geografik nekroz odakları içeren lenfohistiyositik proliferasyon izlenmiştir. Bu hücresel proliferasyon küçük lenfositler arasında yoğun histiositler ve immunoblast morfolojisinde blastik hücreler ile az sayıda plazma hücrelerinde oluşmuştur. Histiyositler içerisinde yer yer intakt eritrositler ve hücresel debri bulunduğu gözlenmiştir. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda immunoblastik hücreler ağırlıklı olarak CD20, arada kalan küçük lenfositler ise ağırlıklı olarak CD3 pozitifdir. İri blastik hücrelerde Ki-67 indeksi yüksektir ve genel olarak lenf nodunda %50-60 civarındadır. Sitotoksik T hücre belirteçleri olan granzyme B ve TIA 1 de çok sayıda küçük lenfositte pozitiflik olduğu izlenmiştir. CD 68 ile örneğin tamamında diffüz olarak artmış sayıdaki

histiyositik hücreler boyanmıştır. LMP negatiftir. CD23 ile lenf nodu periferinde küçük bir alanda foliküler dendritik ağ kalıntısı belirgin hale gelmiştir. Blastik hücrelerin bir kısmı Bcl-6, bir kısmı ise MUM-1 pozitifdir. Yapılan moleküler çalışmalarda klonal T hücre proliferasyonunu destekleyecek bulgu elde edilememiştir. Ig ağır zincirine yönelik PCR çalışmaları oligoklonal patern göstermiştir. Morfolojik olarak ayırıcı tanıda malign lenfoma (T hücresi ve histiyositten zengin B hücreli), viral infeksiyonlara ikincil lenfoid proliferasyon, atipik lenfoplazmositik immunoblastik proliferasyon düşünülmüştür. Hastanın otoimmün ve viral etyolojiler açısından klinik ve labaratuvar çalışmaları değerlendirilmesi önerilir” olarak raporlandı. Bunun üzerine sekonder Hemofagositik Sendrom nedenlerini ekarte etmek için hastadan birtakım tetkikler gönderildi. EBV-VCA IgM: negatif, EBV-VCA IgG: 182.3 RU/ml (0-20), EBV-EA IgG: negatif, Anti-CMV IgM: negatif, Anti-CMV IgG: pozitif-52 AU/ml (0-6), EBV EBNA IgG:164 RU/ml (0-20), Anti-HIV: negatif, VLDR-RPR: negatif, Arbovirus PCR: negatif, ANA: negatif, Anti-ds-DNA: negatif, ENA JO-1: negatif, C3 85.2 mg/dl, C4 50.3 mg/dl bulundu. Hemofagositik Sendrom tanısıyla HLH-2004 protokolü başlanması planlanan hastadan, intrakranial tutulum ekartasyonu için bakılan Kranial MRG sonucu: “Bilateral talamus mediyal çekirdeklerinde simetrik T2 sinyal artışı. Hemisferik duruda düzgün kalınlaşma ve kontrastlanma artışı. Hemofagositik sendromda SSS tutulumu geniş bir radyolojik bulgular spektrumunu kapsamaktadır. Mevcut lezyonlar alışıldık HFS tutulum paternine uymamakla birlikte başka bir patoloji açısından da tipik olmaması ve hastada konulmuş HFS tanısı olması nedeniyle atipik HFS tutulumunu temsil edebilir”. Bu rapor intrakranial tutulum lehine yorumlandı fakat hastanın kanama parametreleri lomber ponksiyon yapılmasına izin vermediğinden, hastaya intratekal tedavi verilmesi düşünülmeydi.

HLH 2004 protokolüne uygun olarak etoposid, deksametazon ve siklosporin tedavisine başlandı. Bu dönemde yoğun bakım ihtiyacı ortadan kalkan hasta serviste izlenmeye başlandı. Deksametazon tedavisi öncesi muhtemel romatolojik patoloji ekarte edilemeyen hastaya 3 gün 500 mg Pulse steroid tedavisi verildi. Bu tedaviyle DİK parametreleri düzelen hastanın

pansitopenisi, karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluğu ve transfüzyon ihtiyacı devam ediyordu. Nötropenisi uzayan hastaya, Hematoloji bölümünün önerisiyle G-CSF başlandı. Yanıt alınamadı. HLH 2004 protokolüyle birlikte profilaktik flukonazol ve trimetoprim-sulfametoksazol tedavileri eklendi. Servisteki izleminde akut solunum sıkıntısı gelişen hastanın çekilen akciğer grafisinde bilateral yaygın interstisyel infiltrasyonlar tespit edildi. Ön planda akut pulmoner ödem düşünülen hastadan gönderilen Brain natriüretik peptit (BNP) düzeyi 2276 pg/ml olarak saptandı. Solunum sıkıntısı progresif olarak artan hasta entübe edildi. İV furosemid tedavisiyle birlikte solunum parametreleri iyileşen hasta self-ekstube oldu. Sadece bir gece entübe kaldı. Sistolik kalp yetmezliğini ekarte etmek için yapılan transtorasik EKO'da EF % 23, azalmış sol ventrikül fonksiyonları tespit edildi. Kardiyomegalisi yoktu. Bu durum Hemaofagasitik Sendromla ilişkili sitokin deşarjına bağlandı fakat mevcut durumun viral bir myokarditle de ilişkili olabileceği ön tanılar arasındaydı. Kemoterapisini protokolüne uygun şekilde almaya devam eden takiplerinde 38.8-39.0°C bulan ateşleri olan hastanın bazal değerlerine göre daha derin hipotansif değerleri oldu (70/50 mmHg). Hasta septik kabul edilerek taramaları yapıldı sepsis protokolü uygulandı. Klinik durumu progresif olarak kötüleşen hastada akut böbrek hasarı gelişti ve hemodialize alınmaya başlandı. Tedavilere refrakter seyreden sepsise bağlı olarak hasta ÇOY tablosuna girdi. Kardiopulmoner arrest gelişen hasta KPR'a yanıt vermeyince eksitus kabul edildi. Postmortem bildirilen kültürlerinde *VRE* ve *Acinetobacter baumannii* üremeleri olduğu görüldü. CMV viral yük değerleri 0-1000 kopya / ml arasında seyretmişti. Fakat bu değerler Enfeksiyon Hastalıkları tarafından anlamlı kabul edilmedi. Postmortem çıkan sonuçlarda CMV virüs yükü 4080 kopya/ml olduğu görüldü (Tablo 4.1., Tablo 4.2.).

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, ferritin, trigliserid ve IL-2R düzeyi yüksekliği, fibrinojen düşüklüğü, KİAB'de ve LAP eksizyonunda hemofagositoz bulunan bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.).

Vaka 10

25 yaşında kadın hasta. Bilinen dâhili hastalığı olmayan, 16 haftalık gebe hasta bir haftadır olan ateş ve karın ağrısı şikâyetleri nedeniyle dış merkeze başvurmuş. Bakılan Hb 9,1g/dl, Beyaz küre 13000 /mm³, trombosit 50,000 /mm³ saptanmış. Hastanın bakılan PY'si bisitopeni ile uyumlu olduğu görülmüş ve sola kayma rapor edilmiş. Bisitopeni etiolojisini araştırmak planıyla HÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne yönlendirilmiş. PY'de trombositlerin her alanda 15-20 adet olması üzerine hasta psödötrombositopeni olarak değerlendirilmiş. Hastanın karın ağrısı etiolojisine yönelik yapılan Abdomen USG'si " Karaciğer, dalak, her iki böbrek parankiminde akut patolojik bulgu saptanmamıştır. Portal ve hepatik venöz sistem patenttir. Safra yollarında ya da böbrek toplayıcı sistemlerinde dilatasyon izlenmemiştir. Safra kesesi hidropik olmamakla birlikte duvar kalınlığında belirginleşme (en kalın yerinde 4,5mm) ve en kalın yerinde 13 mm'ye ulaşan perikolesistik ödem izlenmiştir. Safra kesesi duvarında 3 mm boyutunda polip izlenmiştir. Safra kesesi boynu düzeyinde 4 mm boyutunda hareketsiz impakte taş/ polip ayrımı net yapılamayan hiperekojen görünüm izlenmiştir. Sağ parakolik olukta ve pelviste serbest sıvı mevcuttur. Sağ parakolik alandaki sıvı içerisinde 4,5 mm çaplı apendikse ait olabilecek kör sonlanan tübüler yapı izlenmiştir. İntrauterin tek, canlı gebelik izlenmiştir. Overler visualize edilememiştir" şeklinde rapor edilmesi ve subfebril ateş, lökositozu olması üzerine hastaya Genel Cerrahi Bölümü tarafından laparoskopik kolesistektomi yapılmış. Laparoskopik kolesistektomi materyali patolojisi "Kronik kolesistit ve kolesterolozis" olarak rapor edilmiş. Enfeksiyon Hastalıkları tarafından değerlendirilen hastaya kolesistit tanısıyla Seftriakson 1x2 gr başlanmış. Post-op izleminde Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü doğumhanesinde oksijensiz saturasyonu %86'ya düşen hastaya nazal oksijen tedavisi başlanmış. Gün içi izleminde hastanın takipneik olması üzerine gönderilen AKG'de pH:7,45 pO₂: 65 mmHg pCO₂: 33,9 mmHg HCO₃: 23,3 mmol/L SO₂: %93 (4lt/dk oksijen ile) bulunmuş. Hasta mevcut solunum sıkıntısı nedeniyle izlem ve tedavi amaçlı DYBÜ'ne devralındı.

Öz ve soygeçmişinde ek bir özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde genel durum orta-kötüydü. Kan basıncı 85/52 mmHg, nabız 115/dk, SS 55/dk'dı. Bilateral uyluk bölgesinde pembe maküler erüpsiyonlar vardı. Bilateral yaygın kaba raller mevcut; ral, ronkus ve wheezing yoktu. Taşikardik olan hastanın mitral odakta 2/6 pansistolik üfürüm vardı. Septik şok tablosunda olan hastaya sepsis protokolü uygulandı. Spot kortizol için kan örneği alındıktan sonra intravenöz 24 saat infüzyon olacak şekilde 40 mg metilprednizolon başlandı. Kortizol düzeyi 19.8 mikrogram/dL saptanan hastanın steroid tedavisine son verildi. Takipnesi olan hastaya NIMV uygulandı. Takiplerinde takipnesi gerilemeyen hasta gebe olması sebebiyle uygun anestezi tedavisi açısından Anestezi Bölümü'ne danışıldı. Riskleri aileye anlatılarak hastaya çekilen PAAG ARDS ile uyumluydu. Anestezi Bölümü önerisiyle hasta propofol ile sedatize edilerek entübe edildi. ARDS takip ve tedavisi amacıyla PEEP çizelgesi yapıldı. Takiplerinde pik basınçlarının yüksek seyretmesi nedeniyle Klinik Eczacılık ve Anestezi bölümlerine danışılan hastaya fentanil ile sedasyon uygulandı. EKO'da EF %55, PAB 55 mmHg, 2+TY, 1-2+ MY saptandı. Pulmoner hipertansiyon ve triküspid yetmezlik bulguları nedeniyle pulmoner tromboemboli (PTE) şüphesi olan hastaya Hematoloji Bölümü'ne danışılarak enoksaparin 1x0,6 cc başlandı. Bisitopenisi olan hastanın değerlendirmesinde ferritin 13879 ng/mL, vitamin B12 369 pg/mL, fibrinojen 192 mg/dl bulundu. Açlık trigliseridi 379 mg/dL idi. Bu ve diğer laboratuvar ve enfeksiyon bulguları Tablo 4.1. ve 4.2.'de belirtilmiştir. Onam alındıktan sonra hastadan IL-2R ve NK aktivitesi için daha sonra değerlendirilmek üzere kan örneği alındı. Hastanın takibinde kan kültüründe *Proteus mirabilis*, *S. Haemoliticus*, katater kültüründe *E. Faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* ve katater üç kültüründe *A. Baumannii*, idrar kültüründe *C. glabrata* ve BAL kültüründe *A. Baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi saptandı ve uygun antibiyotik tedavileri başlandı. Takibinde kardiyak arrest gelişen hasta 1 siklus KPR sonrası sinüs ritmine döndü. Takiben saturasyonlarının düşmesi üzerine hasta 1 saat kadar ambulandı. PAAG'de sağ akciğer tamamen konsolide görünümdeydi. Pıhtılı vajinal kanaması olan hasta Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü tarafından

değerlendirildi. Abortusu olan hastanın gebelik materyali boşaltıldı. 2 gün süreyle oksitosin infüzyonu ile izlendi. Takiplerinde ARDS protokolüne uygun olarak hasta prone pozisyona alındı. Yoğun diüretik tedavisi ile saturasyonlarında yükselme gözlemlendi. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü tarafından plasenta ve ekleri çıkarıldı, oksitosin infüzyonu kesildi. Abortus plasentasının patolojisi "Fibrotik koryon villusları içeren plasental dokular, 117gr" olarak rapor edildi. Sağ elde parmakların distalinde siyanoz gelişen hasta portabl arteriyel doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Ulnar arter görüntülenemedi. Radial arterde trombüs görüldü. Kalp damar cerrahisi tarafından değerlendirilen hastaya heparinizasyon ve acil cerrahi önerildi. Ancak hastanın yüksek PEEP ihtiyacı, derin septik şok tablosu olması nedeniyle opere edilemedi. Spontan abortusu ve akut arter tıkanıklığı olan hastanın bakılan ANA, antifosfolipid, antikardiyolopin antikoru negatif ve C3-C4 normal olarak saptandı. 08/10/12 tarihinde emboli etiyojisini saptamak için yapılan EKO'da kapaklarda vejetasyonlarla uyumlu olabilecek görünüm izlenmedi, global EF %60-65 olarak ölçüldü. Bol ishali başlayan hastanın gayta yaymasında beyaz küre ve kırmızı küre saptanmadı. *C. difficile* toksini negatif idi. İshalinin azalmaması üzerine hastaya metronidazol 3x500 mg başlandı. Akut arter tıkanıklığı nedeniyle sağ el 4-5. parmaklarda nekroz gelişen hasta antikoagulan tedavisiz izlenmekteyken kesin tedavi planı amacıyla Kalp Damar Cerrahisi Bölümü'ne tekrar danışıldı. Tıkanıklık distaline by-pass cerrahisi yapılabileceği; ancak öncesinde Anestezi Bölümü tarafından sempatik blokaj yapılması önerildi. Sempatik blokaj yapıldı. İzleminde atrial fibrilasyon gelişen hastaya kardiyoversiyon yapıldı. Kardiyak enzimlerinde yükseklik saptanan ve EKG'sinde yaygın T negatiflikleri olan hastaya ST elevasyonunun olmadığı myokard enfarktüsü (NSTEMI) tedavisi başlandı. Dirençli ateşleri devam eden hastaya intraabdominal abse şüphesiyle çekilen Abdomen BT'si "Sepsisle uyumlu bulgular, sepsise bağlı akut kortikal nekrozu destekler her iki böbrek korteksinde yoğun ödemlenme ve kontrast tutulumunda azalma, hepatomegali, bağırsak segmentlerinde hemodinamik bozukluğu düşündürecek yaygın ödemlenme, cilt altında anazarka tipi yaygın ödem, her

iki akciğerde yaygın parankimal infiltrasyon izlenmektedir" şeklinde raporlandı. CMV virüs yükünde progresif yükselme (negatif--<150--560--1250/kopya) saptananan hastaya gansiklovir tedavisi başlandı. Weaning parametreleri uygun olmayan, septik şok ve yüksek PEEP ihtiyacı nedeniyle sedatize izlenen hastanın entübasyonunun uzaması ve yakın dönem ekstübasyon planı olmaması nedeniyle KBB bölümüne danışılarak ameliyathane şartlarında trakeostomi açıldı. Ortopedi Bölümü'ne amputasyon planıyla danışılan hastanın öncelikle tıkanıklık düzeyinin belirlenmesi gerektiğini söylemesi üzerine hastaya sağ üst ekstremitte arter tıkanıklığı nedeniyle pre-op değerlendirme amacıyla sağ üst ekstremitte BT anjiyografi çekildi. "Radial arter distal kesimde, ulnar arter orta kesimde total oklüzyon, el düzeyinde radial arter kollateraller yolu ile dolmaktadır" şeklinde rapor edildi. Yapılan KIAB'de "Biyopsi kesitleri H-E ve retikülin ile boyanarak incelenmiştir. Kesitlerde peritrabeküler immatür zonda kalınlaşma, M/E oranı ve megakaryositlerde artış gösteren hafif hiperselüler kemik iliği dokusu izlenmektedir. Retikülin boyamasında grade1-2 retikülin lif artışı saptanmıştır. Kemik iliği yayma preparatları Giemsa ve demir boyaları ile boyanarak incelenmiştir. Aspirasyon yaymaları partikülden fakirdir ve az sayıda hücre içermektedir. Megakaryosit ile eritroid seride daha belirgin olmak üzere (eritroid nükleer kontür bozuklukları, myeloid hipergranülasyon ve megaloblastik değişiklik) hematopoetik elemanlarda displastik değişiklikler dikkati çekmiştir. Blast oranı %5'in altındadır. Demir boyamasında depo demiri artmıştır, patolojik sideroblast saptanmamıştır. CMV ve parvovirüs için yapılan immünohistokimyasal çalışmalar negatif saptandı" şeklindeydi. Takibinde asistol olan hasta 1 siklus KPR ile döndü. Takiben tekrar asistol olan hasta uygun KPR'a yanıt vermedi ve eksitus kabul edildi.

Metodda belirtildiği gibi sonradan yapılan değerlendirmede IL-2R düzeyi yüksek bulundu. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu tespit edilmedi. Ateşi, bisitopenisi, ferritin, trigliserid ve IL-2R düzeyi yüksekliği bulunan hasta HLH-2004 kriterlerine göre HLH olarak değerlendirildi (Tablo 4.3.).

4.2. Hasta özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan ve ağır sepsis tanısı alıp HLH tanı kriterlerini açısından sekiz kriterden en az beşini karşılayan 10 hasta vaka serisi şeklinde değerlendirmeye dâhil edildi. Yedi tanesi kadın olan hastaların üç tanesi acil servisten, dört tanesi İç Hastalıkları yataklı servislerinden, iki tanesi Kadın ve Doğum Hastalıkları Bölümü'nden ve bir tanesi de Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi'nden DYBÜ'ne kabul edilmişti (Tablo 4.1.). Hastaların tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.2'de belirtilmiştir. En sık yatış nedenleri beklendiği gibi septik şoktu. Bunun dışında ABH üç hastada mevcuttu. Ayrıca pulmoner ödem, koma, nefes darlığı, ARDS ve GİS kanama tanılarında vardı. İki hastamız yatış sırasında gebe idiler. Diğer komorbiditeler Tablo 4.1.'de belirtilmiştir. Bütün hastalarımızın taramalarının en az birinde üreme kaydedildi. Serolojik değerlendirmede dört hastamızda akut CMV enfeksiyonu tespit edildi. Beş numaralı hastamızda GİS tutulumlu CMV enfeksiyonu vardı. İki hastamızda geçirilmiş EBV ve bir hastamızda da akut parvovirüs enfeksiyonu tespit edildi. Bütün hastalarımıza non invaziv ve/veya invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Değerlendirme sonunda bütün hastalarımız öldü.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Hasta Özellikleri	Hastalar									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cinsiyet	K	K	K	E	K	E	K	E	K	K
Yaş	73	42	21	55	53	73	20	21	22	25
DYBÜ'ne geliş günü	1.	22.	1.	1.	16.	33	24.	9.	3	2
Geldiği yer	A.	GCYB Ü	A.	A.	B.91	B.93	E.	B.76	K.D.	K.D.
DYBÜ'de kalış süresi(Gün)	12	6	55	9	30	17	4	27	9	42
Hastanede kalış süresi(Gün)	13	29	56	10	49	50	26	36	40	44
APACHE II skoru	15	23	23	22	12	14	24	24	16	37
Giriş SOFA	15	9	10	8	7	8	14	16	8	14
Çıkış SOFA	20	20	14	18	16	17	14	20	20	16
Yatış nedeni	SŞ ABH	SŞ, Koma	SŞ	SŞ, ABH	SŞ, GIS K.	SŞ,PÖ	SŞ	SŞ, ARDS, ABH	SŞ	SŞ, ND
Komorbiditeler	HT, DM	Meme kanser	Optik gliom	GP	PU	KAH, KOAH, HT, Hipertiroidi	CVID	Renal trans	CVID, Gebe	Gebe, Kolesistit
Kan kültürü	C.Alb.	-	-	S.pne.	K.pneu, C.trop	E.faec, S.epid	-	E.faec	E.faec, A.bau	P.mir, S.hae.
Katater kültürü	A.bau	-	E.faec, MRSA	-	K.pneu, E.coli	E.faec, S.epid	-	E.faec, E.coli	E.faec, A.bau	E.faec, A.bau, P.aeru
İdrar kültürü	-	E.kloa, E.coli	K.pneu, C.trop	C.Alb	K.pneu, C.glab	C.Alb, E.coli	-	E.faec	E.faec	C.glab
BAL kültürü	C.Alb.	A.bau, E.coli, P.aeru	A.bau, E.kloa	C.Alb	A.bau, P.aeru	C.Alb	-	C.Alb, MRSE, A.fumi	-	A.bau P.aeru
Diğer	-	-	-	-	-	-	T/S: E.faeci E.coli	-	-	KIAB: E.faec A.bau P.aeru C.glab, M.mor
Viral seroloji	-	-	-	-	Akut CMV	-	Parvo - Geç. EBV	Akut CMV	Akut CMV- Geç. EBV	Akut CMV
NIMV/Gün	6	-	3	-	8	5	-	3	-	1
IMV/Gün	6	26	50	7	2	12	4	24	2	41
Sonuç	Ölüm	Ölüm	Ölüm	Ölüm	Ölüm	Ölüm	Ölüm	Ölüm	Ölüm	Ölüm

DYBÜ: Dahiliye yoğun bakım ünitesi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score, K:kadın, E: erkek, A: acil, GCYBÜ: Genel cerrahi yoğun bakım ünitesi, K.D.: Kadın-doğum, SŞ: Septik şok, ABH: Akut böbrek hasarı, GIS K.:Gastrointestinal kanama, PÖ: pulmoner ödem, ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu, ND: nefes darlığı, HT: Hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, GP: granulomatoz polianjitis, PU: peptik ülser, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, CVID: Common variable immun deficiency, C.Alb.: Candida Albicans, A. Bau.: Acinetobacter baumannii, E. kloa.: Enterobacter kloaka, E.coli: Escherichia coli, P.aeru.: Pseudomonas aeruginosa, E.faec.: Enterobacter faecium, MRSA: Metisilin rezistans stafilokokus aureus, K.pneu.: Klebsiella pneumoniae, C.trop.: Candida tropicalis, S.pne.: Streptokokus pneumoniae, C.glab.: Candida glabrata, CMV: Sitomegalovirüs, S.epid.: Staflokokus epidermidis, MRSE: Metisilin rezistans Staflokokus epidermidis, A.fumi.: Aspergillus fumigatus, EBV: Epstein Barr virüs, P.mir.: Proteus mirabilis, S.hae.: Staflokokus haemolyticus, M.mor.: Morganella morgagni, NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon, IMV: İnaziv mekanik ventilasyon

Tablo 4.2. Hasta özellikleri tanımlayıcı istatistikleri

n=10	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Oran (%)	Minimum-maksimum	%25-75 persantil
Cinsiyet (%E-K)				30-70		
Yaş	40.5	21.7	33.5		20-73	21-59.5
DYBU'ne geliş günü	11.2	11.7	6		1-33	1-22.5
DYBU'de kalış süresi (Gün)	21.1	17	14.5		4-55	8.25-33
Hastanede kalış süresi (Gün)	35.3	15.6	38		10-56	22.75-49.25
APACHE II skoru	21	7.25	22.5		12-37	14.75-24
Giriş SOFA	10.9	3.4	9.5		7-16	8-14.25
Çıkış SOFA	17.5	2.4	17.5		14-20	15.5-20
NIMV (gün)	4.3	2.5	4	60	1-8	2.5-6.5
IMV (gün)	17.4	17.1	9.5	100	2-50	9.5-29.75
Ölüm (%)				100		

4.3. Laboratuvar özellikleri

Hastaların kan sayımı, ferritin, vitamin B12 gibi anemi parametreleri, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, DİK parametreleri, CRP ve prokalsitonin gibi enfeksiyon parametreleri, serolojilerinde anlamlı yükseklik saptananların viral yükleri ve sepsis protokolünde değerlendirilen kortizol düzeyleri (bir hasta dışında) değerlendirildi (Tablo 4.3.-4.4.).

Tablo 4.3. Laboratuvar özellikleri

Laboratuvar değerleri	Hastalar									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hb (11.7-15.5 g/dL)	6.5	8.8	5.8	8.1	6.8	8.4	7.3	6.6	7.4	7.1
Trom.(159-388x10 ³ /mm ³)	12	13	47	49	4	17	16	11	16	16
WBC (4.1-11200 /mm ³)	1500	1000	860	1200	140	380	1000	1400	500	1200
Nötrofil (/mm ³)	1200	500	690	1100	100	350	500	700	100	1400
Na (136-147 mEq/L)	123	140	165	141	130	131	134	144	135.7	138.6
K (3.5-5.1 mEq/L)	5.3	3.74	4.2	5.1	4.5	4	4.1	4.8	5.7	3.45
BUN (mg/dL)	49.3	24.3	9	71.4	32	46.	46.4	100	160.5	40.5
Kreatinin (mg/dL)	2.07	0.82	0.9	2.8	0.97	0.7	2	3.2	3.88	0.22
Kalsiyum(8.8-10.2 mg/dL)	7.03	7.8	7.1	7.3	7.3	8.5	8.1	8.7	7.2	6.97
Fosfor (2.7-4.5 mg/dL)	3.65	6.2	2.8	5.7	1.44	4.3	3	6.3	8.25	2.26
Albumin (3.4-4.8 g/dL)	1.32	2	3.4	2.1	2.54	2.7	2.65	2.95	2.69	2.38
ALT (<33 U/L)	43.5	164	30.	32	16	150	16	12.4	186	103.8
AST (<31 U/L)	233.	204.	29.	66	43	55.	54	41.8	2486.6	510.5
LDH(240-480 U/L)	1228	1685	127	2054	871	120	730.8	1176	1199	2355
Trigliserid (<200 mg/dL)	94.5	493	499	104	694.	116	321	339	374	379
Fibrinojen(219-403)	65	376	574	788	142	71	64	158	63	192

mg/dL)										
INR (0.86-1.2)	1.82	1.32	1.23	1.8	1.33	1.89	4.79	1.48	2.66	1.4
aPTT (27.9-38.1 sn)	48.8	25.9	27	40.9	30.8	43	90.2	31.4	104	35.5
D-dimer (0-0.48 µg/mL)	2.96	0.99	0.97	3.65	0.58	0.84	>40	19	17.5	>40
CRP (0-0.8 mg/dl)	7.38	16	27.5	>21.4	>21.4	14.4	>21.4	12.5	12.6	36.5
Prokalsitonin (sepsis 0-2 ug/L)	2.29	9.3	269.5	96.32	48.5	3.73	13.4	88.3	325.7	25.8
Ferritin (ng/mL)	639.8	40316	2668	4681	1808	872.1	>15000	1041	>15000	13879
Vit-B12 (200-860 pg/mL)	1027	2000	1513	1513	1513	154	338	1513	433	369
Kortizol (sabah 5-25, öğleden sonra 2.5-12.5 µg/dL)	25.7	9.46	2.5	43.9	49.9	37.3	45.5	5.2	19.8	-
Çözünür IL-2R düzeyi (2.5-3.9-ort:3 ng/mL)	45	8.6	16.1	22.3	17.8	21.3	52.3	18.8	72.4	14.4
Viral yük (kopya/mL)	-	-	-	-	2010 (CMV)	-	15175 (parvovirüs)	954(CMV)	4080(CMV)	2240(CMV)

Tablo 4.4. Laboratuvar özellikleri tanımlayıcı istatistikleri

Laboratuvar verileri	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	%25 persantil	%75 persantil	Minimum	Maksimum
Hb (11.7-15.5 g/dL)	7.3	0.9	7.2	6.5	8.1	5.8	8.8
Trom.(159-388x10 ³ /mm ³)	20	1.5	16	11.75	24.5	4	49
WBC (4.1-11200 /mm ³)	2160	2430	1300	1000	2075	500	8600
Nötrofil (/mm ³)	1690	2052	1050	500	1400	500	6900
Na (136-147 mEq/L)	138	11.3	137	131	141	123	165
K (3.5-5.1 mEq/L)	4.5	0.72	4.35	4	5.1	3.45	5.7
BUN (mg/dL)	58	44	46.5	33	71.4	9	160.5
Kreatinin (mg/dL)	1.77	1.22	1.48	0.82	2.8	0.22	3.88
Kalsiyum(8.8-10.2 mg/dL)	7.6	0.63	7.3	7.1	8.1	6.97	8.7
Fosfor (2.7-4.5 mg/dL)	4.4	2.1	3.97	2.87	6.2	1.44	8.25
Albumin (3.4-4.8 g/dL)	2.47	0.57	2.6	2	2.8	1.32	3.4
ALT (<33 U/L)	75.4	68.6	37.75	16	150	12.4	186
AST (<31 U/L)	372.45	757.8	60.6	43	233.6	29.3	2486.6
LDH(240-480 U/L)	1378	507.6	1216.3	1176	1685.7	730.8	2355
Trigliserid (<200 mg/dL)	341.4	195.3	356.5	116	493	94.5	694.6
Fibrinojen(219-403 mg/dL)	249.3	251.6	150	65	376	63	788
INR (0.86-1.2)	1.96	1.05	1.64	1.33	1.89	1.23	4.7
aPTT (27.9-38.1 sn)	47.75	27.2	38.2	30.8	48.8	25.9	104
D-dimer (0-0.48 µg/mL)	12.65	16	3.3	0.97	19	0.58	40
CRP (0-0.8 mg/dl)	19.1	8.5	18.7	12.6	21.4	7.38	36.5
Prokalsitonin (sepsis 0-2 ug/L)	88.3	116	37.1	9.3	96.3	2.29	325.7
Ferritin (ng/mL)	9592.5	12394	3684.5	1041	15000	639.8	40316
Vit-B12 (200-860 pg/mL)	1037.3	659.4	1270	369	1513	154	2000
Kortizol (sabah 5-25, öğleden sonra 2.5-12.5 µg/dL)	26.6	18.4	25.7	9.5	44	2.5	49.9
Çözünür IL-2R düzeyi (2.5-3.9-ort:3 ng/mL)	28.9	20.6	20	16.1	45	8.6	72.4

4.4. HLH değerlendirilmesi

Çalışma sonunda HLH tanı kriterleri açısından yapılan değerlendirmede 10 hastanın tanı kriterlerini karşıladığı görüldü. Ortanca kriter sayısı 5 bulundu. Bütün hastalarda ateş, bisitopeni, ferritin ve IL-2R düzeyi yüksek bulundu. Hastaların laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri tablo 4.4.'de belirtilmiştir. İki hastada splenomegali, üç hastada ise hepatomegali olduğu görüldü. NK aktivitesi yokluğu veya azlığı hiçbir hastamızda tespit edilmedi. Üç hastada dokuda hemofagositoz tespit edildi. Bunlardan ikisinde kemik iliğinde, birinde lenf nodu biyopsisinde, birinde de kolon rezeksiyonu patolojisinde hemofagositoz görüldü. İzlem boyunca sadece bir hasta HLH tanısı ve uygun tedavi aldı (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastalardaki HLH tanı kriterleri

HLH Tanı Kriterleri ve tedavi	Hastalar									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ateş	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bisitopeni	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hb<9 g/dl	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nötrofil<1000 /mm ³	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-
Trombosit<100000 /mm ³	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Trigliserid>265 mg/dl	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Fibrinojen<150 mg/dl	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-
Ferritin>500 ng/mL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NK aktivitesi azlığı/yokluğu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-2R düzeyi>erişkin normal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Splenomegali	-	-	-	-	-(HMG)	-	+	-(HMG)	+	-(HMG)
Hemofagositoz (yer)				+(Kİ)	+(KOLON)				+(LAP,Kİ)	
Tedavi	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Toplam kriter	5	5	5	5	6	5	6	5	7	5

5. TARTIŞMA

Hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH) klinik olarak hızlıca bozulup çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilen bir durumdur. İmmün ve inflamatuvar yollardaki düzenleme mekanizmalarının kontrol edilememesinden kaynaklanır. Uzun süre net bir tanı kriteri olmayan HLH tanısı, 2004 yılında Histiyosit Derneği'nin belirlediği sekiz kriterden en az beşinin sağlanmasıyla konulabilmektedir [2]. Fakat ne yazık ki; HLH'nin nispeten spesifik olmayan kliniği yüzünden tanı konusunda hala sıkıntılar yaşanmaktadır. Örneğin, sitokin fazlalığı HLH için bir belirteç olmasına rağmen, SİYS, septik şok, ağır sepsis ve ÇOY ile beraber görülebilmektedir. Artmış çözünür IL-2R düzeyi HLH için sensitif ve spesifik bir durum olsa da, SİYS, septik şok, ağır sepsis ve ÇOY'da da yükselebilmektedir [85]. Çoğu HLH hastalarının yoğun bakım ihtiyaçları olmaktadır. Sonuçta septik şok, ağır sepsis ve ÇOY'a ilerleyebilirler. En sık ölüm nedenleri ÇOY, kanama ve sepsisdir [4]. Bazı otopsi çalışmaları göstermektedir ki; HLH yoğun bakımda fark edilemeyebilmektedir [5]. Bu nedenle bu klinik durumları birbirinden ayırt etmek çoğu zaman imkânsızdır.

Biz bu çalışmada ağır sepsis ve bisitopeni ile izlenen on üç hastadan onunda HLH kriterlerinin karşılandığını tespit ettik. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri birbirine çok benziyordu. Hastaların hepsi uygun septik şok protokolüne göre tedavi edilmeleri, uygun antibiyotik ve diğer medikal tedavileri almalarına rağmen öldü. Hastalardan sadece bir tanesi ölmeden önce HLH tanısını aldı. Bu sonuç olası HLH tanısının fark edilmediği şeklinde yorumlanabilir. Hastaların hepsinde tedaviye dirençli ateş mevcuttu. Uygun odak kontrolü ve tedavisine rağmen hastaların ateşleri düzelmedi. En az bisitopenisi olan hastaların alındığı bu çalışmada sadece 2 hastamızda DİK tespit edildi. Hastaların tamamında en az bisitopeni tablosunun sepsis kliniği sırasında olduğu görülmektedir. Hemoglobin ve trombosit düşüklüğü bütün hastalarda olmasına rağmen, mutlak nötrofil düşüklüğü dört hastamızda görüldü. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla paralel sonuçları yansıtmaktadır. Stephan ve arkadaşlarının [83] 1997 yılında yaptığı bir çalışmada septik şok

ile yoğun bakımda izlenen hastalardaki trombositopeni gelişmesinde altta yatan hemofagositik histiyositozun katkısı araştırılmıştır. Her ne kadar HLH tanı kriterlerinin henüz net belirlenmediği bir dönemde yapılmışsa da, 20 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada 12 hastada hemofagositik histiyositoz (HH) bulunmuştur. Bu hastaların onbirinde DİK tespit edilmiş. HH grubundaki hastaların sekizi, diğer gruptakilerin dördü ölmüş. Sepsis ilişkili trombositopeni sıklıkla DİK ve pulmoner sekestrasyon gibi periferik yıkıma bağlıdır. Fakat sepsis hastalarındaki altta yatan medullar hemofagositoz da bu duruma katkıda bulunabilir. Bununla birlikte hala sepsisin uyardığı immünsüpresif durumumdaki makrofaj aktivasyonu ve sitokin anormalliğinin rolü net değildir [86]. Yedi hastamızda anlamlı trigliserid yüksekliği olduğu görülmüştür. Ağır sepsisin getirdiği insülin direnci, mitokondriyal bozukluklar ve lipit metabolizmasındaki bazı yolaklardaki baskılanmadan hipertrigliseridemi görülebilir. HLH hastalarının yaklaşık %60-70'nde hipertrigliseridemi görülür [52]. Bütün hastalarımızda anlamlı düzeyde ferritin yüksekliği vardır. Bununla birlikte ferritin yüksekliği sistemik inflamatuvar durumun en son ortak yolağının belirteci ve altta yatan hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak yoğun bakımda tespit edilebilmektedir [87]. Sadece iki hastamızda splenomegali görülmüştür. Fakat üç hastamızda da hepatomegali vardı. Her ne kadar tanı kriterlerinden olmasa da hepatomegali HLH kliniğinde sıklıkla karşılaşılan ve tanıya yardımcı durumlardan bir tanesidir. Ek olarak hepatit durumunun da tanıda kullanılması önerilmiştir. Bizim hastalarımızın dördünde de anlamlı karaciğer enzim yükseklikleri mevcuttu. Hipertrigliseridemi, hipofibrinojemi, splenomegali gibi kriterlerin duyarlılığı %50'dan fazla değildir [5]. Buna karşın IL-2R düzeyi ve NK aktivitesinin duyarlılığı %100'lere ulaşabilmektedir [42]. Bizim hastalarımızın tamamında erişkin yaşa göre belirgin artmış çözünür IL-2R düzeyi bulunmuştur. NK aktivitesi azlığı veya yokluğu hiçbir hastamızda bulunmamıştır. Bu testler rutin olarak çalışılmayan testlerdir. Bizim bilgilerimize göre literatürde erişkin çalışmalarda HLH ve sepsis konusunda IL-2R ve NK aktivitesinin bütün hastalarda bakıldığı çalışma yoktur. Bu

anlamda bizim çalışmamız tanı da bu testlerin ne kadar önemli olduğunu göstermiştir.

Bu konuda literatürde yoğun bakımda yapılan ilk klinik çalışma 1997 yılında Stephan ve arkadaşlarının yaptığı yukarıda ayrıntıları bahsedilen çalışmadır. Bunun dışında otopsi çalışmaları vardır. 2010 yılında Buyse F. ve arkadaşlarının [80] yaptığı bir çalışmada HLH tanısı almış ve yoğun bakımda bakılan 56 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 43 (%78,6)'ünde altta yatan tümörel hastalık mevcutmuş. Bu hastaların 29'u kaybedilmiş. Bu 29 hastadan 21'i (%72,4) septik şok tablosunda izlenmiş. Buna karşın; yaşayan 27 hastanın 13'ü (%48,1) septik şok tablosundaymış ($p=0.04$). Bizim hastalarımızdan birinde öyküde meme kanseri vardı. Fakat hasta remisyonda izleniyordu. 2011 yılında Rasche A.R. ve arkadaşının [88] yaptığı üç hastadan oluşan yoğun bakımda izlenmiş HLH hastalarından oluşan bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada erişkinlerdeki sekonder HLH'nin ağır sepsis ile olan ilişkisinin gözden kaçan bir durum olduğu vurgulanmış. Bu hastalarda özellikle pansitopeninin görüldüğü ağır sepsis hastalarında sekonder HLH açısından en önemli uyarıcı özellik olduğu bahsedilmiştir. Bu hastalarda CMV pnömonisi, *Serratia marcesens* pnömonisi ve *C.glabrata* bakteriyemisi bulunmuştur. Bizim hastalarımızın dördünde CMV enfeksiyonu ve birinde de *Parvovirüs* mevcuttu. Ayrıca iki hastamız EBV enfeksiyonu geçirmişti. Bunlar dışında sekonder HLH'ye HIV, parvovirüs, influenza, hepatit virüsleri, *Staphylococcus aureus*, gram-negatif bakteriyemi, fungal enfeksiyonlar ve parazitik enfeksiyonlar ve romatolojik hastalıklar neden olabilir [52]. Bizim hastalarımızda da Tablo 4.1.'de belirtildiği gibi geniş bir üreme sonuçları vardır. Bir hastamızda da Granulomatoz Polianjitis (WG) tanısı mevcuttu. Romatolojik hastalıklara bağlı sekonder HLH, makrofaj aktivasyon sendromu olarak isimlendirilmektedir. Çoğu hastada daha hafif seyreder ve tedavi olarak kemoterapi dışında daha hafif immünsüpresif tedaviler kullanılır [43]. 2012 yılında Okabe T. ve arkadaşlarının [61] yaptığı üç vakadan oluşan bir çalışmada yoğun bakımçıların HLH hakkında neler bilmeleri gerektiği vurgulanmış. Septik şok ve anlamlı ferritin yüksekliği ile izlenen hastalarda zamanında ve gerekirse tekrarlanarak uygun dokuda

hemofagositozun gösterilmesi gerektiğinden bahsedilmiş. Bu hastalardan ikisinde birden fazla doku biyopsisi (kemik iliği, karaciğer) yapılmış. Bizim hastalarımızın üçünde dokuda hemofagositoz gösterildi. Birinde kemik iliğinde, birinde kolon dokusunda ve birisinde de hem kemik iliği hem de LAP biyopsisinde hemofagositoz saptanmıştır. Sadece üç hastada hemofagositoz saptanmasına rağmen hastaların tamamında HLH tanısı konabilmiştir. Çünkü dokuda hemofagositoz gösterilmesi olmazsa olmaz bir kriter değildir.

Ayrıca bizim hastalarımızın ikisinde CVID, ikisinde gebelik ve birinde de renal trans mevcuttu. Altta yatan primer immün yetmezlik ve ağır kombine immün yetmezlik durumları özellikle pediatrik yaş grubunda karşılaşılabilen HLH nedenleridir. Gebelikte rölatif immün süpresif bir tablo olarak erişkinlerde HLH nedeni olarak bildirildiği vaka raporları vardır. Renal trans olan hastamızın kullanmış olduğu immün süpresif ilaçlar sepsis ve HLH gelişiminde katkıda bulunmuş olabilir [42, 89]. Sadece bir hastamız izlem sırasında HLH tanısı almış ve HLH-2004 tedavi protokolünü almaya başlamıştır. Fakat tedavi süresince sepsis tablosu derinleşmesi nedeniyle faydalı olmamıştır. Yoğun bakımda HLH tanısının konması yanında, tedavisi de klinisyenleri kısıtlamaktadır. HLH-2004 tedavi protokolünün erişkin kritik hastalarda kullanımı konusunda kesin bir kanıt yoktur. Fakat önerilen, immünsüpresif tedavinin vakit kaybetmeden başlanmasıdır [88, 90]. Bunun dışında sıklıkla kullanılan tedaviler IVIG, plazmaferez ve plazma değişimidir. Bizim hastalarımızdan ikisine plazma değişimi tedavisi uygulanmıştır. Birinde tedaviye dirençli hipertiroidi nedeniyle, diğerinde de TTP ön tanısıyla plazma değişimi yapılmıştır. Fakat faydalı olmamıştır. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada ağır sepsis ile izlenen tedaviye dirençli, klinik düzelme sağlanamayan ve takiplerinde bisitopeni gelişen on vaka örneğinin incelenmesi sonucunda; bu hastaların HLH kriterlerini karşıladığı görülmektedir. Hastaların hepsi ölmüştür. Bu durumda patogeneze ve etyolojide altta yatan ve ortak fizyopatolojileri olan HLH durumunun olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalardan sadece bir tanesi izlem sırasında geç de olsa HLH tanısı almış ve tedavi görmüştür. Bu da bize yoğun bakımda tedaviye dirençli ağır sepsis ile izlenen ve takiplerinde bisitopeni gelişen hastalarda HLH tanısının akla gelmesi ve hızlı bir değerlendirme yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Bir vaka serisi olarak bu çalışmamız HLH'nin beklenenden ve teşhis edilenden fazla olduğunu göstermektedir. Bu noktada daha büyük hasta sayıları ile prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖNERİLER

1. Yoğun bakımda ağır sepsis ile izlenen tedaviye dirençli hastalarda bisitopeni gelişmesi ve klinik bozulma durumunda ileri inceleme yapılmalıdır.
2. Ortak fizyopatolojiye sahip HLH tanı kriterleri açısından gerekli özellikle bisitopeni ayırıcı tanısı açısından başta kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi olmak üzere, çözünür IL-2R, NK aktivitesi, açlık trigliseridi, ferritin değerlendirilmelidir.
3. Kemik iliği dışında hemofagositoz olabilecek lenfadenopati, karaciğer, barsak gibi diğer dokularda dikkatlice değerlendirilmelidir.
4. Tanı konulan hastalarda vakit kaybetmeden tedaviye başlanmalı, yoğun bakım şartları ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak ağır sepsis nedeniyle alternatif tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.
5. Erişkin yoğun bakım hastalarında HLH tedavisi açısından ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Ağır sepsis ve HLH ortak fizyopatolojileri ve tanı kriterlerinin doğurduğu ortaklıklardan kaynaklanan yanlış ve/veya geç tanıları engellemek açısından HLH tanı kriterlerini, özellikle yoğun bakım hastalarını da göz önünde bulundurarak yeniden değerlendirecek çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Castillo, L. and J. Carcillo, *Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation*. *Pediatr Crit Care Med*, 2009. **10**(3): p. 387-92.
2. Henter, J.I., et al., *HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **48**(2): p. 124-31.
3. Janka, G.E., *Hemophagocytic syndromes*. *Blood Rev*, 2007. **21**(5): p. 245-53.
4. Gauvin, F., et al., *Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome*. *Crit Care Med*, 2000. **28**(9): p. 3341-5.
5. Strauss, R., et al., *Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis*. *Crit Care Med*, 2004. **32**(6): p. 1316-21.
6. Ost, A., S. Nilsson-Ardnor, and J.I. Henter, *Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Histopathology*, 1998. **32**(4): p. 310-6.
7. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
8. Annane, D., E. Bellissant, and J.M. Cavillon, *Septic shock*. *Lancet*, 2005. **365**(9453): p. 63-78.
9. Marshall, J.C., et al., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome*. *Crit Care Med*, 1995. **23**(10): p. 1638-52.
10. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. *Crit Care Med*, 1992. **20**(6): p. 864-74.

11. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 296-327.
12. Vincent, J.L., et al., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee*. JAMA, 1995. **274**(8): p. 639-44.
13. Jones, G.R. and J.A. Lowes, *The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis*. QJM, 1996. **89**(7): p. 515-22.
14. Martin, G.S., D.M. Mannino, and M. Moss, *The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 15-21.
15. Dremsizov, T., et al., *Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course?* Chest, 2006. **129**(4): p. 968-78.
16. Netea, M.G. and J.W. van der Meer, *Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors*. N Engl J Med, 2011. **364**(1): p. 60-70.
17. Esper, A.M. and G.S. Martin, *Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction*. Crit Care, 2009. **13**(1): p. 120.
18. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
19. Jawad, I., I. Luksic, and S.B. Rafnsson, *Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality*. J Glob Health, 2012. **2**(1): p. 10404.
20. Dombrovskiy, V.Y., et al., *Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003*. Crit Care Med, 2007. **35**(5): p. 1244-50.

21. Esper, A. and G.S. Martin, *Is severe sepsis increasing in incidence AND severity?* Crit Care Med, 2007. **35**(5): p. 1414-5.
22. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.* N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54.
23. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study.* Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 344-53.
24. Winters, B.D., et al., *Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review.* Crit Care Med, 2010. **38**(5): p. 1276-83.
25. Peres Bota, D., et al., *Body temperature alterations in the critically ill.* Intensive Care Med, 2004. **30**(5): p. 811-6.
26. Poutsiaka, D.D., et al., *Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis.* Scand J Infect Dis, 2009. **41**(6-7): p. 469-79.
27. Brun-Buisson, C., F. Doyon, and J. Carlet, *Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group.* Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(3 Pt 1): p. 617-24.
28. Farquhar, J.W. and A.E. Claireaux, *Familial haemophagocytic reticulosis.* Arch Dis Child, 1952. **27**(136): p. 519-25.
29. Freeman, H.R. and A.V. Ramanan, *Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis.* Arch Dis Child, 2011. **96**(7): p. 688-93.
30. Filipovich, A.H., *Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: p. 127-31.
31. Filipovich, A.H., *Life-threatening hemophagocytic syndromes: current outcomes with hematopoietic stem cell transplantation.* Pediatr Transplant, 2005. **9 Suppl 7**: p. 87-91.
32. Rudd, E., 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**(4): p. e14.
33. Stepp, S.E., et al., *Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.* Science, 1999. **286**(5446): p. 1957-9.

34. Jordan, M.B., et al., *An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder*. Blood, 2004. **104**(3): p. 735-43.
35. Feldmann, J., et al., *Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3)*. Cell, 2003. **115**(4): p. 461-73.
36. zur Stadt, U., et al., *Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11*. Hum Mol Genet, 2005. **14**(6): p. 827-34.
37. Zur Stadt, U., et al., *Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A*. Hum Mutat, 2006. **27**(1): p. 62-8.
38. Cote, M., et al., *Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells*. J Clin Invest, 2009. **119**(12): p. 3765-73.
39. Ohadi, M., et al., *Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping*. Am J Hum Genet, 1999. **64**(1): p. 165-71.
40. Enders, A., et al., *Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II*. Blood, 2006. **108**(1): p. 81-7.
41. Henter, J.I., et al., *Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Acta Paediatr Scand, 1991. **80**(4): p. 428-35.
42. Janka, G., *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: when the immune system runs amok*. Klin Padiatr, 2009. **221**(5): p. 278-85.
43. Grom, A.A., *Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities?* Curr Opin Rheumatol, 2003. **15**(5): p. 587-90.
44. Janka, G.E., *Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Eur J Pediatr, 2007. **166**(2): p. 95-109.

45. Fisman, D.N., *Hemophagocytic syndromes and infection*. Emerg Infect Dis, 2000. **6**(6): p. 601-8.
46. Henter, J.I., et al., *Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections*. Acta Paediatr, 1993. **82**(4): p. 369-72.
47. Imashuku, S., *Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Crit Rev Oncol Hematol, 2002. **44**(3): p. 259-72.
48. Kawaguchi, H., et al., *Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome*. J Clin Invest, 1993. **92**(3): p. 1444-50.
49. Dolezal, M.V., et al., *Virus-associated hemophagocytic syndrome characterized by clonal Epstein-Barr virus genome*. Am J Clin Pathol, 1995. **103**(2): p. 189-94.
50. Takenaka, H., et al., *Virus-associated haemophagocytic syndrome caused by rubella in an adult*. Br J Dermatol, 1998. **139**(5): p. 877-80.
51. Hoang, M.P., et al., *Polymerase chain reaction amplification of archival material for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and parvovirus B19 in children with bone marrow hemophagocytosis*. Hum Pathol, 1998. **29**(10): p. 1074-7.
52. Roupheal, N.G., et al., *Infections associated with haemophagocytic syndrome*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(12): p. 814-22.
53. Bhatia, S., F. Bauer, and S.A. Bilgrami, *Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus*. Clin Infect Dis, 2003. **37**(11): p. e161-6.
54. Brastianos, P.K., et al., *Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(7): p. 447-54.
55. Sanchez, A., A.K. Celaya, and A. Victorio, *Histoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome: a case report*. AIDS Read, 2007. **17**(10): p. 496-9.
56. Ramanan, A.V. and E.M. Baildam, *Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis--need for the right terminology*. J Rheumatol, 2002. **29**(5): p. 1105; author reply 1105.

57. Grom, A.A., *Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis?* Arthritis Rheum, 2004. **50**(3): p. 689-98.
58. Ravelli, A., et al., *Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.* J Pediatr, 2005. **146**(5): p. 598-604.
59. Hazen, M.M., et al., *Mutations of the hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated gene UNC13D in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(2): p. 567-70.
60. Kakkar, N., et al., *Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: an autopsy study.* Pediatr Pathol Mol Med, 2003. **22**(3): p. 229-42.
61. Okabe, T., et al., *What intensivists need to know about hemophagocytic syndrome: an underrecognized cause of death in adult intensive care units.* J Intensive Care Med, 2012. **27**(1): p. 58-64.
62. Goo, H.W. and Y.C. Weon, *A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis.* Pediatr Radiol, 2007. **37**(11): p. 1110-7.
63. Abraham, N.G. and G. Drummond, *CD163-Mediated hemoglobin-heme uptake activates macrophage HO-1, providing an antiinflammatory function.* Circ Res, 2006. **99**(9): p. 911-4.
64. Otterbein, L.E., et al., *Heme oxygenase-1: unleashing the protective properties of heme.* Trends Immunol, 2003. **24**(8): p. 449-55.
65. Berberat, P.O., et al., *Heavy chain ferritin acts as an antiapoptotic gene that protects livers from ischemia reperfusion injury.* FASEB J, 2003. **17**(12): p. 1724-6.
66. Creput, C., et al., *Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis.* Intensive Care Med, 2008. **34**(7): p. 1177-87.
67. Okamoto, M., et al., *Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome.* Intern Med, 2009. **48**(10): p. 775-81.

68. Samra, J.S., L.K. Summers, and K.N. Frayn, *Sepsis and fat metabolism*. Br J Surg, 1996. **83**(9): p. 1186-96.
69. Komp, D.M., J. McNamara, and P. Buckley, *Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes*. Blood, 1989. **73**(8): p. 2128-32.
70. Schaer, C.A., et al., *Constitutive endocytosis of CD163 mediates hemoglobin-heme uptake and determines the noninflammatory and protective transcriptional response of macrophages to hemoglobin*. Circ Res, 2006. **99**(9): p. 943-50.
71. Nagasawa, M., et al., *Soluble TWEAK is markedly elevated in hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Am J Hematol, 2008. **83**(3): p. 222-5.
72. Marcenaro, S., et al., *Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc13-4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease*. Blood, 2006. **108**(7): p. 2316-23.
73. Horne, A., et al., *Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis*. Br J Haematol, 2005. **129**(5): p. 622-30.
74. Baldwin, E.L. and N. Osheroff, *Etoposide, topoisomerase II and cancer*. Curr Med Chem Anticancer Agents, 2005. **5**(4): p. 363-72.
75. Mahlaoui, N., et al., *Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients*. Pediatrics, 2007. **120**(3): p. e622-8.
76. Tomaske, M., et al., *Alpha-CD25 antibody treatment in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Med Pediatr Oncol, 2002. **38**(2): p. 141-2.
77. Henzan, T., et al., *Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Am J Hematol, 2006. **81**(1): p. 59-61.

78. Imashuku, S., et al., *Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center*. Med Pediatr Oncol, 2003. **41**(2): p. 103-9.
79. Gupta, S. and S. Weitzman, *Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy*. Expert Rev Clin Immunol, 2010. **6**(1): p. 137-54.
80. Buyse, S., et al., *Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Intensive Care Med, 2010. **36**(10): p. 1695-702.
81. Demirkol, D., et al., *Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment?* Crit Care, 2012. **16**(2): p. R52.
82. Puente, J., et al., *In vitro studies of natural killer cell activity in septic shock patients. Response to a challenge with alpha-interferon and interleukin-2*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1993. **31**(6): p. 271-5.
83. Stephan, F., et al., *Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock*. Clin Infect Dis, 1997. **25**(5): p. 1159-64.
84. Kuwata, K., et al., *Peripheral hemophagocytosis: An early indicator of advanced systemic inflammatory response syndrome/hemophagocytic syndrome*. Shock, 2006. **25**(4): p. 344-50.
85. Imashuku, S. and S. Hibi, *Cytokines in hemophagocytic syndrome*. Br J Haematol, 1991. **77**(3): p. 438-40.
86. Francois, B., et al., *Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor*. Am J Med, 1997. **103**(2): p. 114-20.
87. Bennett, T.D., et al., *Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients*. Pediatr Crit Care Med, 2011. **12**(6): p. e233-6.
88. Raschke, R.A. and R. Garcia-Orr, *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory*

- response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults. Chest, 2011. 140(4): p. 933-8.*
89. Karras, A., et al., *Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. Transplantation, 2004. 77(2): p. 238-43.*
90. Bouffandeau, B., A. Mofredj, and S. Blanc, *Hemophagocytic syndrome in the critically ill. Intensive Care Med, 2001. 27(5): p. 948-9.*

EKLER

EK 1:

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN HASTA VE/VEYA YAKINLARINDAN ALINMIŞ AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Sepsis ile ilgili yeni bir çalışma planlamaktayız. Çalışmamızın ismi "*İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi edilen ağır sepsis hastalarında Hemofagositik Sendrom'un araştırılması'dır.*

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, tedaviye yanıtı olmayan ağır sepsis hastalarında patogeneizde rol oynayabilecek hemofagositik sendromun araştırılması ve olası pozitif sonuç doğrultusunda bu hastaların tedavilerine ek bir katkı sağlamaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi tarafından düzenlenen bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Burçin HALAÇLI veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından hasta dosyanız değerlendirilecek ve gerekli bulgular ve bilgiler kaydedilecektir. Değerlendirilme sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir

değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Burçin HALAÇLI tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma hakkında herhangi bir bilgi edinmek istersem; herhangi bir saatte, Dr. Burçin HALAÇLI'yı 03123052709(iş) veya 05557158766 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Yoğun Bakım Ünitesi adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek 2: Hasta İzlem Formu

HASTA İZLEM FORMU	
Ad-soyad-cinsiyet	
Doğum tarihi	
Protokol numarası	
Hastaneye başvuru tarihi	
Yoğun bakıma kabul tarihi	
APACHE II skoru	
SOFA Skoru (giriş/çıkış)	
Yatış nedeni	
Komorbiteler	
İnfeksiyon odağı	
Tip	
Kan/Katater kx	
İdrar yayma/kx	
DTA yayma/kx	
Diğer	
Sedimantasyon	
CRP/PCT	
Viral (Seroloji)	
Antibiyotik	
Diğer medikal tedavi	
HFS Tanı Kriterleri	
Ateş	
Splenomegali	

Sitopeni	
Hb<9 g/dl	
Trombosit<100000	
Nötrofil<1000	
Hipertrigliseridemi	
Açlık trigliserid ≥ 265 mg/dL	
Hipofibrinojenemi < 1.5 g/L(<150 mg/dL)	
Ferritin ≥ 500 μ g/L	
NK aktivitesi	
CD 25 düzeyi > erişkin değerine göre	
Kemik iliği bulguları	
Lab değerleri	
Hgb (g/L)	
Plt (mm ³)	
WBC (mm ³)	
Nötrofil (mm ³)	
Sodyum (mEq/L)	
Potasyum (mEq/L)	
Albumin (g/L)	
BUN/Kre	
Ca/P	
ALT	
AST	
Kortizol	

LDH	
Trigliserid	
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	
Fibrinogen (mg/dL)	
INR	
Aptt	
D-dimer	
Vit B 12	

Tedavi(doz/gün)	
Plazma değişimi	
Steroid	
IVIG	
IFN alfa	
Diğer	
Ventilasyon/Süre	
Yoğun bakımda kalış süresi	
Hastanede kalış süresi	
Sonuç	Ex/Sağ
Ölüm nedeni	