



**T.C.**  
**ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Kardiyorenal Sendrom Gelişen Hastalarda İnflamasyon Durumunun**  
**Kardiyovasküler Sonlanım, Son Dönem Böbrek Hastalığına İlerleyiş ve Mortalite ile**  
**İlişkisi**

**Dr. Zeynep AKGÜN**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ALANYA-2025**



**T.C.**  
**ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Kardiyorenal Sendrom Gelişen Hastalarda İnflamasyon Durumunun**  
**Kardiyovasküler Sonlanım, Son Dönem Böbrek Hastalığına İlerleyiş ve Mortalite ile**  
**İlişkisi**

**Dr. Zeynep AKGÜN**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Zehra EREN**

**ALANYA-2025**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DEKANLIĞINA,

Dr. Zeynep Akgün’e ait ‘Kardiyorenal Sendrom Gelişen Hastalarda İnflamasyon Durumunun Kardiyovasküler Sonlanım, Son Dönem Böbrek Hastalığına İlerleyiş ve Mortalite ile İlişkisi’ adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK

Üye Prof. Dr. Zehra EREN

Üye Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN

**ETİK KURUL ONAYI:** Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 07.05.2025 tarih ve 09-09 sayılı kararı ile yürütülmüştür.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik rehberliği ve yapıcı geri bildirimleriyle yolumu aydınlatan; sabrı, nezaketi ve mesleki tutarlılığıyla yalnızca tez sürecime değil, klinik düşünme ve etik duruştaki örnekliğiyle hekimlik anlayışıma da yön veren değerli hocam Prof. Dr. Zehra Eren'e teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizde yüksek mesleki standartları önceleyen vizyoner liderliği, klinik karar süreçlerime kazandırdığı açıklık ve kesintisiz akademik destekleri için anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şakir Özgür Keşkek hocama; sahadaki deneyimi literatürle buluşturan tutarlı yaklaşımı, emeğini cömertçe paylaşan samimi tavrı ve güç veren duruşu için Prof. Dr. Aşkın Erdoğan hocama; çalışkanlığıyla örnek olan tutumu, kliniğimize kattığı genç enerjisi, gelişimimiz için üstlendiği yoğun sorumluluk ve çalışma azmimi besleyen desteği için Doç. Dr. İsmail Beypınar hocama; güler yüzü, samimi dili ile klinikte motivasyonu yükselten enerjisi için Doç. Dr. Onur Yazdan Balçık hocama, klinikteki özverili desteği ve klinik dışında da koruyucu ve yol gösteren yaklaşımı için Dr. Nurcan Alhan hocama minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Fakültenin ilk gününden bugüne, dostluğunu hiç eksiltmeyen; karakteri ve sağlam duruşuyla yoluma yön veren kıymetli arkadaşım Dr. Esin Topdağı'na teşekkür ederim.

Bugün geriye baktığımda, bu yolculuktan bana kalan en kıymetli şey; sevincimizi birlikte çoğaltıp yorgunluğu birlikte hafiflettiğimiz, Alanya'da beraber büyüdüğüm ve artık ailemin bir parçası olan değerli arkadaşlarım Dr. Cihad Raufoğlu, Dr. Zekeriya Karasak, Dr. Seher Kaya, Dr. Mehmet Yıldırım ve Zeynep Deniz'e; bununla birlikte yolumuzun geç birleşmesine rağmen çok güzel anılar biriktirdiğim güzel arkadaşım Dr. İrem Uslu'ya ve kliniğimizde omuz omuza çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ve bu yolculuğun en sağlam dayanağı, her şartta yanımda olan, ben olmamda ve her başarımda en büyük payı olan canım babaannem Devlet Akgün'e, inancını benden hiç esirgemeyen ve her zaman yanımda olan güzel annem Ayla Kar'a, hayatın her aşamasında arkamda duran her zaman destekçim babam İsmail Akgün'e, sevgisi ve sabrıyla beni her gün yeniden büyüten hep yanımda olan abim Remzi Akgün'e ve şefkat dolu desteği için kardeşim Duru Akgün'e gönülden teşekkürlerimi sunarım. Varlığınız bana en büyük hediyedir.

Dr. Zeynep Akgün

Alanya, 2025

## ÖZET

### **Akgün Z. Kardiyorenal Sendrom Gelişen Hastalarda İnflamasyon Durumunun Kardiyovasküler Sonlanım, Son Dönem Böbrek Hastalığına İlerleyiş ve Mortalite ile İlişkisi**

#### **İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Alanya, 2025**

Kardiyorenal sendrom, kalp ya da böbrekte gelişen akut veya kronik fonksiyon kaybının, karşı organda benzer bir disfonksiyonu tetiklediği çift yönlü bir patofizyolojik süreçtir. Kalpte ortaya çıkan yapısal veya fonksiyonel bozukluklar renal perfüzyonu azaltarak böbrek fonksiyonlarını bozar; azalmış glomerüler filtrasyon, sıvı retansiyonu ve toksik metabolit birikimi de kardiyak yükü artırarak kalp yetmezliğini ağırlaştırır. Bu karşılıklı etkileşimde inflamasyon, sürecin temel belirleyicilerinden biridir. Kronik inflamatuvar yanıt, her iki organda da hücresel hasar, fibrozis ve fonksiyonel kaybı hızlandırarak sendromun ilerlemesine katkı sağlar. Dolayısıyla inflamasyon, kardiyorenal sendromda yalnızca bir sonuç değil, aynı zamanda süreci başlatan, sürdüren ve kötüleştiren merkezi bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir.

Bu retrospektif çalışma, 1 Ağustos 2022 – 31 Temmuz 2024 tarihleri arasında Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve Kardiyoloji polikliniklerinde izlenen kronik kardiyorenal (Tip 2) ve kronik renokardiyak (Tip 4) sendrom tanılı toplam 101 hastayı kapsamaktadır. Kardiyorenal sendrom, *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 16. Uzlaşma Raporu* esas alınarak sınıflandırılmış; analize yalnızca kronik tipler dâhil edilmiştir. Tip 2 KRS, en az üç aydır kalp yetmezliği tanısı bulunan ve buna bağlı kalıcı böbrek fonksiyon kaybı ( $eGFR < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ ) gelişen hastaları; Tip 4 KRS ise kronik böbrek hastalığı (KDIGO Evre  $\geq 3$ ) tanısı olup izlemde ejeksiyon fraksiyonu (EF)  $< \%60$ 'a gerileyen olguları kapsamaktadır.

İnflamasyon düzeyi, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi ( $SII = [\text{nötrofil} \times \text{platelet}]/\text{lenfosit}$ ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu parametreler, sistemik inflamatuvar yanıtın göstergeleri olarak ele alınmış ve kardiyak-renal fonksiyon değişimleriyle ilişkileri istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Katılımcıların ortalama yaşı 68 yıl olup, %81,2'si erkektir. İzlem süresince 6 hastada mortalite, 6 hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), 29 hastada ise akut kardiyovasküler hadise (AKVH) gelişmiştir. Kardiyak fonksiyon değerlendirmesinde olguların %36,6'sında EF azalmış, %48,5'inde değişmemiş, %14,9'unda artış gözlenmiştir. Renal fonksiyon açısından, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) olguların %77,2'sinde azalmış, %20,8'inde artmıştır.

İnflamatuvar belirteçlerin analizinde NLO, PLO ve SII düzeyleri mortalite ve SDBY gelişen hastalarda daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tüm  $p > 0,05$ ). Ancak AKVH gelişen olgularda ikinci izlem NLO düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p = 0,025$ ). ROC analizleri, inflamatuvar belirteçlerin klinik sonuçları öngörmedeki ayırt edici gücünün sınırlı olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, inflamatuvar yanıtın kardiyorenal sendromun ilerleyişinde ve klinik sonuçlarında önemli bir rol oynadığı, ancak NLO, PLO ve SII gibi rutin parametrelerin bu süreci öngörmede tek başına yeterli olmadığı belirlenmiştir. Daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalar, inflamasyon temelli prognostik modellerin geliştirilmesine ve risk sınıflandırmasının güçlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyorenal sendrom, Kronik renokardiyak sendrom, Kronik kardiyorenal sendrom, İnflamasyon, Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), Platelet/lenfosit oranı (PLO), Ejeksiyon fraksiyonu (EF), Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)

## **ABSTRACT**

### **Akgün, Z. The Relationship Between Inflammatory Status and Cardiovascular Outcomes, Progression to End-Stage Renal Disease, and Mortality in Patients with Cardiorenal Syndrome**

**Department of Internal Medicine Medical Specialty Thesis**

**Alanya, 2025**

Cardiorenal syndrome is a bidirectional pathophysiological process in which acute or chronic loss of function in the heart or kidney precipitates dysfunction in the contralateral organ. Cardiac structural or functional abnormalities reduce renal perfusion and impair kidney function; in turn, decreased glomerular filtration, fluid retention, and accumulation of uremic toxins increase cardiac workload and exacerbate heart failure. Inflammation is a key determinant within this reciprocal interplay: a sustained inflammatory response accelerates cellular injury, fibrosis, and functional decline in both organs, thereby driving disease progression. Thus, in cardiorenal syndrome, inflammation should be regarded not merely as a consequence but as a central mechanism that initiates, maintains, and aggravates the process.

This retrospective study included 101 patients with chronic cardiorenal (Type 2) or chronic renocardiac (Type 4) syndrome who were followed at the Nephrology and Cardiology outpatient clinics of Alanya Training and Research Hospital between 1 August 2022 and 31 July 2024. Classification was based on the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 16th Consensus Report; only chronic subtypes were analyzed. Type 2 cardiorenal syndrome comprised patients with a diagnosis of heart failure for  $\geq 3$  months and consequent persistent renal dysfunction ( $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ). Type 4 renocardiac syndrome comprised patients with chronic kidney disease (KDIGO stage  $\geq 3$ ) whose left ventricular ejection fraction (EF) declined to  $< 60\%$  during follow-up.

Systemic inflammation was assessed using the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and the systemic immune-inflammation index ( $\text{SII} = [\text{neutrophils} \times \text{platelets}] / \text{lymphocytes}$ ). These biomarkers were evaluated as indicators of systemic inflammatory response and analyzed in relation to changes in cardiac and renal function. The median age of participants was 68 years, and 81.2% were male. During follow-

up, 6 patients died, 6 progressed to end-stage kidney disease (ESKD), and 29 experienced an acute cardiovascular event (ACE). Regarding cardiac function, EF decreased in 36.6% of patients, remained unchanged in 48.5%, and increased in 14.9%. With respect to renal function, estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased in 77.2% and increased in 20.8%. Although NLR, PLR, and SII levels were higher among patients who died or developed ESKD, these differences were not statistically significant (all  $p > 0.05$ ). Notably, second-visit NLR values were significantly higher in patients who experienced an ACE ( $p = 0.025$ ). Receiver operating characteristic analyses demonstrated limited discriminative ability of these inflammatory markers for predicting clinical outcomes.

In conclusion, the inflammatory response appears to play a pivotal role in the progression and clinical outcomes of cardiorenal syndrome; however, routine indices such as NLR, PLR, and SII alone are insufficient to reliably predict risk. Larger, prospective studies are warranted to develop inflammation-based prognostic models and to strengthen risk stratification.

**Keywords:** Cardiorenal syndrome, Chronic renocardiac syndrome, Chronic cardiorenal syndrome, Inflammation, Systemic immune-inflammation index (SII), Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), Ejection fraction (EF), Glomerular filtration rate (GFR), Prognostic markers, Clinical outcomes, Mortality, End-stage renal disease (ESRD)

## İÇİNDEKİLER

|                                                               |      |
|---------------------------------------------------------------|------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI .....                               | III  |
| TEŞEKKÜR .....                                                | IV   |
| ÖZET .....                                                    | V    |
| ABSTRACT .....                                                | VII  |
| İÇİNDEKİLER .....                                             | IX   |
| KISATLIMLAR .....                                             | XI   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                         | XIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                         | XV   |
| 1. GİRİŞ .....                                                | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                       | 3    |
| 2.1. Kardiyorenal Sendrom .....                               | 3    |
| 2.1.1. Tanım .....                                            | 3    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                                    | 3    |
| 2.1.3. Sınıflama .....                                        | 4    |
| 2.1.4. Patofizyoloji .....                                    | 6    |
| 2.1.5. İnflamasyonun Rolü .....                               | 10   |
| 2.1.6. Klinik Sonanımlar ve Prognoz .....                     | 12   |
| 2.1.7. Tanısal Değerlendirme ve Biyobelirteçler .....         | 13   |
| 2.1.8. Görüntüleme .....                                      | 15   |
| 3. YÖNTEM .....                                               | 16   |
| 3.1. Etik Kurul Onayı ve İlkeler .....                        | 16   |
| 3.2. Tanımlar ve Alt Gruplar .....                            | 16   |
| 3.2.1. Kardiyorenal Sendrom (KRS) Tanımı ve Sınıflaması ..... | 16   |
| 3.2.2. Renal Fonksiyon Değerlendirmesi .....                  | 16   |
| 3.2.3. İnflamatuvar Parametrelerin Tanımlanması .....         | 17   |
| 3.2.4. Fonksiyonel Değişimlerin Hesaplanması .....            | 17   |
| 3.3. Çalışma Grupları ve Katılımcı Özellikleri .....          | 17   |
| 3.4. Dahil Edilme Kriterleri .....                            | 18   |
| 3.5. Dışlama Kriterleri .....                                 | 18   |
| 3.6. Veri Toplama Süreci .....                                | 19   |
| 3.7. Sonlanım Ölçütleri .....                                 | 19   |
| 3.8. İstatistiksel Analiz .....                               | 20   |
| 4. BULGULAR .....                                             | 22   |

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1. Demografik özellikler.....                                                                            | 22 |
| 4.2. Laboratuvar parametreleri .....                                                                       | 22 |
| 4.3. Çalışma Grubunda İlk ve İkinci İzlemde Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Tanımlayıcı Bulguları..... | 23 |
| 4.4. Kardiyak Fonksiyon (Ekokardiyografi) Değerlendirmesi .....                                            | 24 |
| 4.5. EF ve GFH Değişimlerinin Tanımlayıcı Bulguları .....                                                  | 24 |
| 4.5.1. EF Değişimine Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması .....                               | 25 |
| 4.5.2. GFH Değişimine Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması.....                               | 26 |
| 4.5.3. Kardiyorenal Fonksiyon Bozulması ile İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması.....              | 28 |
| 4.6. Çalışma Grubunda Ek Hastalıkların Dağılımı.....                                                       | 28 |
| 4.7. Çalışma Grubunda Klinik Sonlanımların Dağılımı .....                                                  | 29 |
| 4.7.1. Mortalite .....                                                                                     | 29 |
| 4.7.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliği.....                                                                    | 34 |
| 4.7.3. Akut Kardiyovasküler Sonlanım .....                                                                 | 39 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                                           | 44 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....                                                                                  | 47 |
| 6.1. Sonuç .....                                                                                           | 47 |
| 6.2. Öneriler.....                                                                                         | 47 |
| KAYNAKÇALAR .....                                                                                          | 48 |
| EKLER .....                                                                                                | 53 |
| Ek 1: Özgeçmiş.....                                                                                        | 53 |

## KISATLMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı  
ADQI: Akut Diyaliz Kalite Girişimi  
AKS: Akut Koroner Sendrom  
AKVH: Akut Kardiyovasküler Hadise  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
CREDIT: Chronic Renal Disease In Turkey  
DM: Diyabetes Mellitus  
eGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı  
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu  
EPO: Eritropoetin  
GA: Güven Aralığı  
GAL-3: Galektin-3  
GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı  
HAPPY: Heart failure prevalence and predictors in Turkey  
HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi  
HT: Hipertansiyon  
IQR: Çeyrekler Arası Aralık  
IL-1 $\beta$ : İnterlökin 1 $\beta$   
IL-6: İnterlökin 6  
JGA: Jukstaglomerüler Aparat  
KBH: Kronik Böbrek Hasarı  
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes  
KIM-1: Böbrek Hasarı Molekülü 1  
KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği  
KRS: Kardiyorenal Sendrom  
KY: Kalp Yetmezliği  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
NLO: Nötrofil/lenfosit oranı  
NF- $\kappa$ B: nükleer faktör  $\kappa$ B  
NGAL: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin  
NO: Nitrik Oksit

NPV: Negatif Prediktif Değer  
OR: Olasılık Oranı  
PLO: Platelet/lenfosit oranı  
PPV: Pozitif Prediktif Değer  
RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi  
ROC: Receiver Operating Characteristic  
ROR: Reaktif oksijen radikalleri  
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği  
SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi  
SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu  
SS: Standart Sapma  
SSS: Sempatik Sinir Sistemi  
TNF- $\alpha$ : tümör nekroz faktörü- $\alpha$

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1:Kardiyorenal Sendrom Sınıflandırması.....                                                                                                         | 4  |
| Tablo 2.2: Kardiyorenal Sendrom Patofizyolojisi.....                                                                                                        | 9  |
| Tablo 2.3: Sistemik inflamatuvar belirtiçlerin tanımı ve hesaplama yöntemleri.....                                                                          | 11 |
| Tablo 2.4: Kardiyorenal Sendromda Klinik Önemi Olan Biyobelirtiçler.....                                                                                    | 14 |
| Tablo 4.1: Demografik özellikler .....                                                                                                                      | 22 |
| Tablo 4.2: Laboratuvar parametreleri.....                                                                                                                   | 23 |
| Tablo 4.3: Çalışma Grubunda Birinci ve İkinci İzlemde Sistemik İnflamatuvar Belirtiçlerin (NLO, PLO, SII) Tanımlayıcı Bulguları .....                       | 23 |
| Tablo 4.4: Kardiyak Fonksiyon (Ekokardiyografi) Değerlendirmesi .....                                                                                       | 24 |
| Tablo 4.5: Çalışma grubunun birinci ve ikinci izleminde EF değişimi (%) ve GFH değişimine ait tanımlayıcı bulgular .....                                    | 25 |
| Tablo 4.6: EF değişimine göre birinci izlem inflamatuvar belirtiçlerin karşılaştırılması (Mann–Whitney U testi).....                                        | 25 |
| Tablo 4.7: EF yüzdesel değişimi ile inflamatuvar belirtiçler arasındaki doğrusal regresyon analizi sonuçları.....                                           | 26 |
| Tablo 4.8: GFH değişimine göre birinci izlem inflamatuvar belirtiçlerin karşılaştırılması (Mann–Whitney U testi).....                                       | 27 |
| Tablo 4.9: GFH sayısal değişimi ile inflamatuvar belirtiçler arasındaki doğrusal regresyon analizi sonuçları.....                                           | 27 |
| Tablo 4.10: NLO, PLO ve SII'nin Kardiyorenal Fonksiyon Bozulması ile İlişisine Ait Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....                                | 28 |
| Tablo 4.11: Çalışma Grubunda Ek Hastalıkların Dağılımı .....                                                                                                | 29 |
| Tablo 4.12: Çalışma Grubunda Klinik Sonlanımların Dağılımı .....                                                                                            | 29 |
| Tablo 4.13: Mortal ve Non-mortal Gruplarında Birinci ve İkinci İzlemde Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....                        | 30 |
| Tablo 4.14: Mortalite ve Non-Mortalite Gruplarında İnflamatuvar Belirtiçlerin (NLO, PLO, SII) Karşılaştırılması .....                                       | 31 |
| Tablo 4.15: Birinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirtiçlerinin Mortalite Öngörüsüne İlişkin Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre)..... | 32 |
| Tablo 4.16: İkinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirtiçlerinin Mortalite Öngörüsüne İlişkin Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre).....  | 33 |

|                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4.17: Mortalite Durumuna Göre Kardiyak ve Renal Fonksiyon Değişimlerinin Dağılımı.....                                                                     | 34 |
| Tablo 4.18: SDBY durumuna göre Birinci ve İkinci İzlemde Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması .....                                          | 35 |
| Tablo 4.19: SDBY gelişmesine göre İnflamatuvar Belirteçlerin (NLO, PLO, SII) Karşılaştırılması.....                                                              | 36 |
| Tablo 4.20: Birinci izlemde değerlendirilen NLO, PLO ve SII biyobelirteçlerinin SDBY gelişimini öngörmeye yönelik tanısal performansı (Youden Index'e göre)..... | 37 |
| Tablo 4.21: İkinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirteçlerinin SDBY Gelişimini Öngörmeye Yönelik Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre).....  | 38 |
| Tablo 4.22: Son Dönem Böbrek Yetmezliği Gelişimine Göre Ejeksiyon Fraksiyonu Değişiminin Dağılımı .....                                                          | 39 |
| Tablo 4.23: AKVH Gelişme Durumuna Göre Birinci ve İkinci İzlemde Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....                                   | 40 |
| Tablo 4.24: AKVH Gelişmesine Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması .....                                                                             | 41 |
| Tablo 4.25: Birinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirteçlerinin AKVH Gelişimini Öngörmeye Yönelik Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre)..... | 42 |
| Tablo 4.26: İkinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirteçlerinin AKVH Gelişimini Öngörmeye Yönelik Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre).....  | 43 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1: Kardiyorenal Sendrom Patofizyolojisi .....                                                                       | 7  |
| Şekil 4.1: Mortalite Durumunu Öngörmeye Birinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri.....                              | 32 |
| Şekil 4.2: İkinci İzlemde Standardize İnflamatuvar Belirteçlerin (NLO, PLO, SII) Mortalite Öngörüsündeki ROC Eğrileri ..... | 33 |
| Şekil 4.3: SDBY Gelişimini Öngörmeye Birinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri .....                                | 37 |
| Şekil 4.4: SDBY Gelişimini Öngörmeye İkinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri .....                                 | 38 |
| Şekil 4.5: AKVH Gelişimini Öngörmeye Birinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri.....                                 | 42 |
| Şekil 4.6: AKVH Gelişimini Öngörmeye İkinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri .....                                 | 43 |

## 1. GİRİŞ

Kalp ve böbrek hastalıkları, tek tek ele alındıklarında dahi ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan klinik tablolardır. Ancak bu iki organın fonksiyonel bütünlüğü bozulduğunda, ortaya çıkan karşılıklı etkileşim, hastalığın seyrini daha karmaşık ve yönetilmesi güç hale getirir. Kardiyak veya renal işlevdeki azalma, birbirini tetikleyen bir döngü oluşturarak hem kalp hem de böbrek üzerinde ilerleyici hasara neden olur.

Bu çift yönlü etkileşimi açıklamak amacıyla tanımlanan Kardiyorenal Sendrom (KRS), patofizyolojik sürecin başlangıç noktası (kalp veya böbrek) ve zamanlamasına (akut ya da kronik) göre beş alt tipe ayrılmaktadır. Bu çalışma, kronik seyirli formlar olan Kronik Kardiyorenal Sendrom (Tip 2) ve Kronik Renokardiyak Sendrom (Tip 4) alt tiplerine odaklanmaktadır.

Kronik Kardiyorenal Sendrom, uzun süreli kalp yetmezliği sonucu zamanla gelişen kalıcı böbrek fonksiyon kaybını; Kronik Renokardiyak Sendrom ise kronik böbrek hastalığı varlığında ortaya çıkan yapısal veya fonksiyonel kardiyak bozuklukları kapsamaktadır. Her iki sendromda da hemodinamik değişikliklerin yanı sıra nöro hormonal aktivasyon, endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon hastalık yükünü artıran temel mekanizmalar arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, düşük düzeyli fakat sürekli seyreden inflamatuvar yanıtın kardiyorenal etkileşimin hem nedeni hem de sonucu olabileceğini göstermiştir.

Bu bağlamda, sistemik inflamasyonun yansıması olarak tam kan sayımı parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilen bazı hematolojik indeksler klinik araştırmalarda giderek daha fazla ilgi görmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) bu göstergeler arasında en sık kullanılanlardır. Bu parametrelerin artışı, kardiyak ve renal fonksiyonlarda bozulma, hastane başvuru sıklığında artış ve yaşam süresinde azalma gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Özellikle Tip 2 ve Tip 4 KRS alt tiplerinde bu parametrelerin izlenmesi, yalnızca sistemik inflamatuvar yük hakkında bilgi sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda hastalığın klinik gidişatının ve olası sonlanımlarının öngörülmesine de katkı sunabilir.

Bu doğrultuda planlanan alışma, NLO, PLO ve SII düzeylerini değerlendirerek, bu inflamatuvar göstergelerin kalp ve böbrek fonksiyonlarıyla ilişkisini araştırmayı amaçlamaktadır. Elde edilecek bulguların, kronik kardiyorenal sendromlu hastalarda uzun dönem risk belirleme ve izlem stratejilerine bilimsel katkı sağlaması beklenmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiyorenal Sendrom

#### 2.1.1. Tanım

Kardiyorenal sendrom (KRS), kalp ya da böbrekte meydana gelen akut veya kronik fonksiyon kaybının, çift yönlü patofizyolojik mekanizmalar ile karşı organda benzer fonksiyon bozukluğunu tetiklediği klinik tablodur. Her iki organ sisteminin de eş zamanlı etkilenmesi, morbidite ve mortalite oranlarını önemli düzeyde artırmakta ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (1).

Kalp ve böbrek arasındaki karşılıklı patofizyolojik ilişki, literatürde ilk defa 1800'lü yıllarda ileri böbrek fonksiyon kaybı olan hastalarda görülen önemli kardiyak yapısal değişikliklere ait klinik gözlemlere dayanarak ortaya konulmuştur. Kardiyorenal sendrom terimi ise ilk kez 2008 yılında *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* konsensüs konferansında resmi olarak tanımlanmış ve klinik yaklaşımı kolaylaştırmak adına 5 alt tipe ayrılmıştır (2,3).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya üzerinde kalp yetmezliği tanılı 64,5 milyon erişkin olduğu tahmin edilmekte olup bu hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişiminin %26-57 gibi oldukça yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir. KBH tanısı olan hastalarda ise tahmini %17-21 oranında kalp yetmezliği (KY) geliştiği gözlemlenmiştir. Bu klinik birliktelik hastaların beklenen yaşam sürelerini kısaltmakta ve tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır (4,5).

Türkiye verilerine göre, Türk Kardiyoloji Derneği'nin HAPPY (Heart failure prevalence and predictors in Turkey) çalışması genel erişkin toplumda KY prevalansını %2,9 olarak, CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışması ise erişkinlerde KBH prevalansını %15,7 olarak bildirmiştir. Bununla birlikte, KBH'de KY gelişimi ile KY'de böbrek işlev kaybını aynı popülasyonda iki yönlü biçimde inceleyen kapsamlı ve metodolojik açıdan sağlam bir ulusal çalışma bulunmamaktadır. Ortak patofizyolojik mekanizmaların klinik sonuçlara yansımaları aydınlatacak çok merkezli, uzun süreli izlem verilerine dayalı prospektif kohort çalışmalarına gereksinim vardır (6,7).

### 2.1.3. Sınıflama

KRS için ortak bir tanım ve sınıflandırma kullanmak, kalp ve böbrek işlev bozukluklarının birlikte izlendiği tabloların açık, tutarlı ve karşılaştırılabilir biçimde değerlendirilmesini sağlar. Tanım; hasarın başlangıç organını, seyrin akut ya da kronik niteliğini ve zaman içindeki karşılıklı etkileşimi içermelidir. Bu yaklaşım, epidemiyolojik verilerin güvenilirliğini artırır; tanısal süreçlerin geliştirilmesini, riskli grupların erken saptanmasını, koruyucu önlemlerin uygulanmasını ve tedavinin rasyonel planlanmasını destekler.

ADQI 2008 raporu, KRS'yi farklı klinik sunumları yansıtacak şekilde beş alt tipe ayırmıştır (Tablo 2.1). Bu sınıflandırma, tanıda birlik sağlar ve hasta yönetiminde ortak dilin kullanılmasına katkıda bulunur.

**Tablo 2.1:Kardiyorenal Sendrom Sınıflandırması**

| Sınıflandırma                                | Tanım                                                                      |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tip 1 : Akut Kardiyorenal Sendrom</b>     | Akut kardiyak patoloji sonucu gelişen akut böbrek hasarı.                  |
| <b>Tip 2 : Kronik Kardiyorenal Sendrom</b>   | Kronik kalp yetmezliği sonucu gelişen kronik böbrek hastalığı.             |
| <b>Tip 3 : Akut Renokardiyak Sendrom</b>     | Akut böbrek hasarı sonucu gelişen akut kalp yetmezliği.                    |
| <b>Tip 4 : Kronik Renokardiyak Sendrom</b>   | Kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen kronik kalp yetmezliği.          |
| <b>Tip 5 : Sekonder Kardiyorenal Sendrom</b> | Sistemik bir hastalığın hem kalp hem de böbrek fonksiyonlarını etkilemesi. |

#### 2.1.3.1. Akut Kardiyorenal Sendrom ( Tip 1 )

Kalpde akut bir olayın ardından gelişen ani işlev kaybının, akut böbrek hasarını (ABH) tetiklediği klinik tablodur. En sık akut dekompanse kalp yetersizliği ve akut koroner sendrom (AKS) sonrası görülür. Patofizyolojide azalmış renal perfüzyon, venöz konjesyon ve artmış inflamatuvar yanıt birlikte rol oynar.

Akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda ABH sıklığının, tanım ve çalışma tasarımıındaki farklılıklara bağılı olarak, literatürde %27–50 aralığında bildirildiğı görölmektedir. Bu grupta böbrek işlevlerindeki hızlı gerileme hemodinamik stabilizasyonu güçleştirir; mortalite ve komplikasyon oranlarını artırır ve hastanede kalış süresini uzatır. Bu nedenle Tip 1 KRS, erken tanı, etkene yönelik tedavi ve yakın böbrek fonksiyon takibi gerektiren yüksek riskli bir durumdur (2,8).

#### **2.1.3.2. Kronik Kardiyorenal Sendrom ( Tip 2 )**

Kalpdeki kronik işlev bozukluğunun, böbrekte ilerleyici yapısal ve fonksiyonel kayba yol açtığı klinik tablodur. Kronik kalp yetersizliğinde düşük kardiyak debi, artmış santral venöz basınç ve kalıcı nörohumoral aktivasyon bir araya gelerek renal perfüzyonu azaltır ve intrarenal venöz basıncı yükseltir. Bu hemodinamik ve nörohumoral etkiler, tübülointerstisyel fibrozis ile glomerüloskleroza hızlandırır; sonuçta glomerüler filtrasyon hızında (GFH) kademeli düşüş ortaya çıkar. Literatürde, özellikle konjestif kalp yetersizliği (KKY) olan hastalarda KBH eş tanısının yüksek olduğunu; tanım ve yöntem farklılıklarına bağılı olarak bazı çalışmalarda %63'e kadar bildirildiğini göstermektedir (9,10).

#### **2.1.3.3. Akut Renokardiyak Sendrom ( Tip 3 )**

Böbreklerde akut gelişen işlev bozukluğunun, doğrudan veya dolaylı yollarla kalp fonksiyonlarında akut bozulmaya yol açtığı klinik tablodur. Bu alt tipte, ABH nedeni ile sistemik inflamasyon artışı, sitokin salınımı, oksidatif stres, elektrolit dengesizlikleri ve üremi gibi faktörler kalpte akut disfonksiyon, aritmi ve hacim yüklenmesi yoluyla kardiyak sorunlar yaratır. Mevcut literatürde bu sendromun tam kapsamı halen netleşmemiş olsa da, son yıllarda tanı kriterlerinin standardize edilmesiyle birlikte tip 3 KRS'nin tanınabilirliği artmıştır (11,12).

#### **2.1.3.4. Kronik Renokardiyak Sendrom ( Tip 4 )**

KBH'ye bağılı olarak gelişen kardiyak yapısal ve işlevsel bozulmaların klinik karşılığıdır. KBH'de kalıcı böbrek işlev kaybı; hipertansiyon, volüm yüklenmesi, anemi ve kalsiyum–fosfor dengesizliği ile ilişkili vasküler kalsifikasyon gibi mekanizmalar üzerinden sol ventrikül hipertrofisi, miyokard fibrozisi ve diyastolik disfonksiyon gelişimine zemin

hazırlar. Süreçte renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS) aktivitesinin artışı ve kronik inflamasyon önemli belirleyicilerdir ve kalp yetersizliği riskini yükseltir. Literatürde, ileri evre KBH olan bireylerde KY sıklığının yaklaşık %30–45 aralığında bildirildiği ve bu durumun yaşam kalitesi ile sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (13,14).

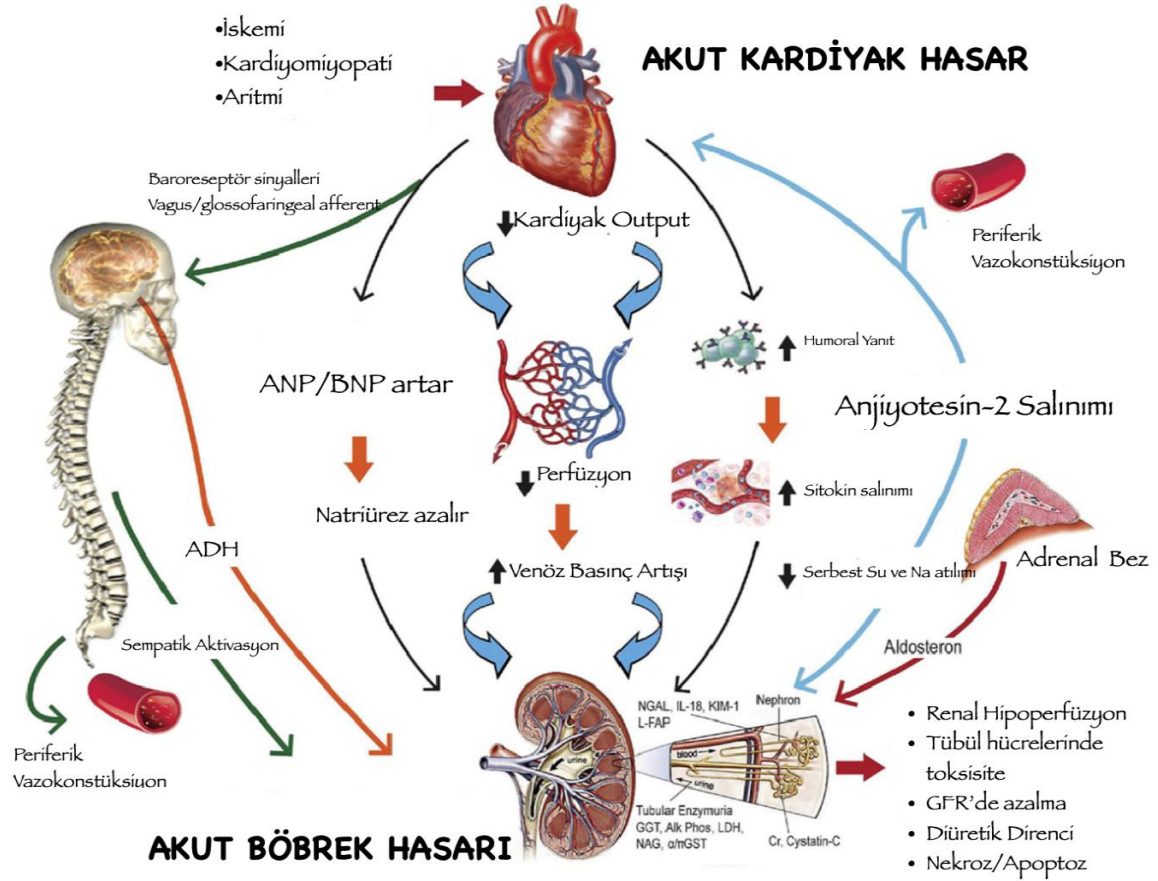
#### **2.1.3.5. Sekonder Kardiyorenal Sendrom ( Tip 5 )**

Sistemik bir hastalık sürecine bağlı olarak kalp ve böbreğin eşzamanlı ve karşılıklı etkilendiği kardiyorenal disfonksiyonu tanımlar. Bu alt tipte temel neden, primer bir kardiyak ya da renal patoloji değil; sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), otoimmün hastalıklar, amiloidoz ve diabetes mellitus (DM) gibi çoklu organ tutulumu ile seyreden durumlardır. Bu süreçlerde mikrovasküler disfonksiyon, endotel hasarı, yoğun sitokin yanıtı ve hemodinamik dalgalanmalar birlikte ilerleyerek kardiyak ve renal yapılarda eşzamanlı, ilerleyici bozulmaya yol açar. Klinik yönetimi güçleştiren bu tablo, özellikle yoğun bakım hastalarında sık görülür ve çoğu zaman olumsuz prognozla ilişkilidir. Literatürde, sepsis ilişkili çoklu organ disfonksiyonu gelişen olgularda kardiyak ve renal işlev bozukluklarının yaklaşık %40–60 oranında birlikte izlendiği bildirilmektedir (15,16).

#### **2.1.4. Patofizyoloji**

KRS'nin patofizyolojisi, tek bir tetikleyiciyle açıklanamayacak kadar çok yönlü ve iç içe geçmiş mekanizmalardan oluşur. Bu klinik tablo, yalnızca kalp ve böbrekte başlayan bir bozulmanın karşı organı etkilemesinden ibaret değildir; aksine, nörohormonal sistemlerin kronik aktivasyonu, inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesi, oksidatif stresin artışı ve endotel işlevinin bozulması gibi mekanizmaların eş zamanlı etkileşimiyle şekillenir. Kalp ve böbrek fizyolojik olarak yüksek düzeyde senkronize çalışırlar. Bu nedenle birindeki fonksiyon kaybı diğerinde telafi edilemeyen yanıtlara yol açar.

Günümüzde modern tedavi yaklaşımlarının sağ kalımı uzatması sonucu hipertansiyon (HT), DM, obezite, aterosklerotik hastalıklar gibi yaygın risk faktörlerine uzun süreli maruziyetin artması hem KBH hem de KY prevalansını hızla artırmakta ve sonuçta bu patolojik etkileşimi daha görünür kılmaktadır (8,17).



**Şekil 2.1: Kardiorenal Sendrom Patofizyolojisi**

#### 2.1.4.1. Hemodinamik Bozukluklar

KRS'de hemodinaminin bozulması, her iki organın işlevini doğrudan belirleyen merkezi bir mekanizmadır. Azalmış kalp debisi renal perfüzyonu düşürerek GFH'yi azaltır; buna eşlik eden santral venöz basınç artışı, renal venöz drenajı zorlaştırıp intrarenal basıncı yükseltir ve peritübüler düzeyde hipoksiye yol açar. Sonuçta iskemi, hücrel stres ve fonksiyonel kayıp gelişir. Akut dekompanse kalp yetersizliği çalışmalarında yüksek santral venöz basınç ile renal disfonksiyon arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir; perfüzyon azalmasıyla venöz konjesyonun birlikteliği böbrek hasarını derinleştirir ve nörohormonal sistemlerin aktivasyonu üzerinden sıvı retansiyonu ile vazokonstrüksiyonu artırır (18–20).

#### 2.1.4.2. Nörohormonal Aktivasyonun Rolü

Hemodinamik değişiklikler, arteriyel baroreseptörler ve jukstaglomerüler aparat (JGA) aracılığıyla RAAS ve sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonunu tetikler.

Başlangıçta kompensatuvar gibi görünen bu yanıt kronikleştiğinde vazokonstrüksiyon, sodyum-su tutulumu, artmış kardiyak iş yükü ve renal vasküler direnç artışıyla sonuçlanır. Devam eden aktivasyon kardiyak remodeling, glomerüler ve tübüler hasar ile interstisyel fibrozisi hızlandırır; böylece ilerleyici bir disfonksiyon döngüsü ve kötü prognoz ortaya çıkar (10,17,19,21).

#### **2.1.4.3. İnflamatuvar Mediyatörlerin Rolü**

KRS’de inflamasyon, yalnızca hasarın sonucu değildir; süreci başlatan ve ilerleten temel bir bileşendir. Hipoperfüzyon, venöz konjesyon ve oksidatif stresle gelişen doku hasarı, hücre içi hasar sinyallerinin salınımına neden olur. Bu sinyaller tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını artırır. Bu yanıt, endotel disfonksiyonu ve apoptozu hızlandırır; deneysel modellerde nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonu ile monosit/makrofaj infiltrasyonu ve buna eşlik eden sitokin artışının renal fonksiyon kaybını hızlandığı gösterilmiştir. Süreklilik kazanan inflamasyon, miyokard ve renal interstisyumda fibrotik yeniden yapılanmayı destekleyerek yapısal bozulmayı kalıcı hâle getirir ve prognozu olumsuz etkiler (21–23).

#### **2.1.4.4. Oksidatif Stres**

Reaktif oksijen radikalleri (ROR) artış ve antioksidan savunmanın yetersizliği, endotel disfonksiyonu ile mitokondriyal hasarı hızlandırır ve aterosklerotik süreci ilerletir; özellikle anjiyotensin II, NADPH oksidaz üzerinden ROR üretimini artırarak bu tabloyu derinleştirir (19,24–26).

İleri evre KBH ve son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) üremik toksinler, renal replasman tedavisi sürecinde maruz kalınan diyaliz solüsyonları sistemik inflamasyonu ve oksidatif yükü artırır; bu durum aterosklerotik süreçlerin erken göstergesi olan karotis intima-media kalınlığında artış ve sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler komplikasyonları beraberinde getirmektedir (26,27).

#### **2.1.4.5. Endotel Disfonksiyonu**

Sağlıklı endotelde nitrik oksit (NO), prostasiklin ve endotelin-1 dengesi vasküler tonüs, akım, platelet yanıtı ve inflamasyonu düzenler; KBH ve KY’de artan oksidatif stres

NO biyoyararlanımını azaltarak bu dengeyi bozar ve sonuçta sistemik ve renal mikrosirkülasyonda perfüzyon azalır, iske mi derinleşir. Böbrekte bu durum GFH’de düşüş, sodyum tutulumu ve interstisyel fibroze; kalpte koroner mikrovasküler disfonksiyon, miyokard iskemisi ve ventriküler remodelinge yol açar. Artmış endotel geçirgenliği de inflamatuvar hücre geçişini kolaylaştırarak doku hasarını kalıcılaştırır ve prognozu kötüleştirir (28–31).

#### 2.1.4.6. Anemi ve Hipoksi

KRS’de anemi, yalnızca bir sonuç değil, süreci hızlandıran bir etkidir. Azalmış eritropoetin (EPO) üretimi, demir metabolizması bozuklukları ve üremik ortamın eritropoezi baskılaması; inflamasyon, hemodilüsyon ve ilaç etkileriyle birleşerek anemiyi derinleştirir. Hepcidin fazlalığına bağlı fonksiyonel demir eksikliği ve eritropoetin direnci, yönetimi güçleştirir; bu nedenle yaklaşım, yalnızca hemoglobin hedeflerine değil, demir homeostazının düzeltilmesi ve inflamatuvar yükün azaltılmasını içeren bütüncül bir stratejiye dayanmalıdır (12,32,33).

**Tablo 2.2: Kardiyorenal Sendrom Patofizyolojisi**

| Mekanizma                      | Açıklama                                                                                                       |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemodinamik Bozulmalar</b>  | Azalmış kalp debisi ve artmış santral venöz basınç, renal perfüzyonun bozulmasına neden olur.                  |
| <b>Nörohormonal Aktivasyon</b> | RAAS ve sempatik sistemin sürekli aktivasyonu kalp ve böbrek hasarını derinleştirir.                           |
| <b>İnflamasyon</b>             | Proinflamatuvar sitokinlerin artışı, çift yönlü hasarı tetikler.                                               |
| <b>Oksidatif Stres</b>         | Reaktif oksijen türlerinin birikimi hücre sel düzeyde hasara ve disfonksiyona yol açar.                        |
| <b>Endotel Disfonksiyonu</b>   | Vazodilatör ve vazokonstriktör dengesinin bozulması vasküler tonusu ve organ perfüzyonunu etkiler.             |
| <b>Anemi ve Hipoksi</b>        | Oksijen taşıma kapasitesinin azalması, doku hipoksisi kardiyak fibrozis ve tübülointerstisyel hasarı tetikler. |

### **2.1.5. İnflamasyonun Rolü**

#### **2.1.5.1. İnflamasyonun Hücre ve Doku Düzeyinde Patofizyolojik Etkileri**

İnflamasyon; damar geçirgenliğinin artışı, lökosit göçü ve mediatör salınımıyla ilerleyen, doku hasarı ve patojenik uyarana karşı gelişen yanıttır. Süreç uzadığında kalıcı yapısal ve işlevsel bozulma gelişir. Hemodinamik denge ve doku perfüzyonunda kilit rolü olan endotel, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 etkisiyle proinflatuvar fenotipe geçerek adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) ve kemokinleri artırır; bu durum monosit adezyonu ve transendotelyal göçü kolaylaştırır. Dokuya ulaşan makrofajların ürettiği sitokinler oksidatif stresi yükseltir, mikrosirkülasyonu bozar ve apoptozu tetikler. Bu durumun kronikleşmesi ile fibrozis ve elastisite kaybı gelişir. İlerlemiş fibrozis, kalpte miyokard hipertrofisi, iletim bozuklukları; böbrekte glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve peritübüler kapiller kaybı ile seyrederek fonksiyonel kapasiteyi kademeli azaltır. İnflatuvar yanıt, bu süreçlerin sadece sonucu değil, doku hasarını başlatan ve sürdüren faktör olarak rol oynar(28,34,35).

#### **2.1.5.2. Sistemik İnflatuvar Belirteçler; SII, NLO ve PLO Oranlarının Klinik Anlamı**

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), tam kan sayımından kolaylıkla hesaplanan göstergelerdir; NLO nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle, PLO platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle, SII [nötrofil  $\times$  platelet] / lenfosit formülüyle hesaplanır. Nötrofil sayısındaki artış akut inflamasyonu, lenfosit sayısındaki azalma ise immün baskılanmayı yansıtır. Plateletler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu süreçlerinde aktif rol oynayan hücrelerdir. Bu nedenle NLO ve PLO artışı, hem inflamasyonun aktif olduğunun hem de immün disregülasyonun bir göstergesidir. NLO ve PLO gibi biyobelirteçler bu süreci dolaylı olarak yansıttıkları için klinik anlamda değer taşırlar (36).

**Tablo 2.3: Sistemik inflamatuvar belirteçlerin tanımı ve hesaplama yöntemleri**

| <b>Belirteç</b>                                 | <b>Hesaplama Yöntemi</b>                                                          | <b>Fizyopatolojik Anlamı</b>                                                                                                        |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO)</b>          | Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı                                                 | Nötrofiller akut inflamasyonu, lenfositler immün yanıtı yansıtır. NLO artışı sistemik inflamasyon ve immün disregülasyonu gösterir. |
| <b>Platelet / Lenfosit Oranı (PLO)</b>          | Platelet sayısı / Lenfosit sayısı                                                 | Platelet aktivasyonu endotel disfonksiyonu ve inflamasyonla ilişkilidir. PLO artışı kronik inflamasyon ve vasküler hasarı gösterir. |
| <b>Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi (SII)</b> | $(\text{Nötrofil sayısı} \times \text{Platelet sayısı}) / \text{Lenfosit sayısı}$ | Hem inflamatuvar hem de immün yanıtı kombine şekilde yansıtır.                                                                      |

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, NLO'nun hem KY hem de KBH olan bireylerde prognozu öngörmeye anlamlı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Örneğin, 2020 yılında yapılan geniş kapsamlı bir retrospektif analizde, KY hastalarında NLO düzeyleriyle hastane yatış süresi, fonksiyonel kapasite azalması ve mortalite riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Kronik böbrek hastalarında yapılan bir meta-analizde, yüksek NLO düzeylerinin GFH'de daha hızlı azalma ve SDBY'ye geçişle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tüm bu veriler, NLO'nun hem kalp hem de böbrek yetmezliği gibi kompleks sendromlarda inflamatuvar süreci yansıtan ve klinik yönetimde yol gösterici olabilecek değerli bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (36,37).

Literatürde NLO'ya kıyasla PLO'nun prognostik gücünün daha düşük olduğu, daha az duyarlı bir gösterge olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. PLO, inflamatuvar süreci yansıtan yardımcı bir belirteç olarak değerlendirilmeli, ancak klinik karar verme süreçlerinde NLO gibi daha güçlü belirteçlerle birlikte kullanılmalıdır.

SII, sistemik inflamasyonun yalnızca tek yönünü değil, aynı zamanda immün yanıtındaki dengesizliği de yansıtan bütüncül bir göstergedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, SII'nin kardiyovasküler ve renal hastalıklar başta olmak üzere birçok kronik hastalıkta kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. 2023 yılında yapılan bir meta-analizde, KY olan bireylerde yüksek SII düzeylerinin artmış hastane yatışı ve kardiyak ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde, kronik böbrek hastalarında yapılan gözlemsel çalışmalarda, SII düzeyindeki yükselmenin GFH düşüşü, proteinüri artışı ve SDBY'ye ilerleme ile anlamlı düzeyde korele olduğu bildirilmiştir. Giderek artan sayıda çalışmada, SII'nin prognoz belirlemede NLO ve PLO gibi klasik göstergelere kıyasla daha güçlü olduğu ve risk sınıflandırmasında tamamlayıcı bir rol üstlenebileceği belirtilmektedir. Bu bağlamda, SII, klinik uygulamada erken risk değerlendirmesi, hasta takibi ve tedavi yanıtlarının izlenmesi açısından değerli bir araç olabilir (38–41).

#### **2.1.6. Klinik Sonlanımlar ve Prognoz**

Güncel epidemiyolojik veriler, KRS'nin hastaneye yatış oranlarını, yeniden hospitalizasyon riskini ve hem kardiyovasküler hem de renal sonlanımları anlamlı şekilde artırdığını göstermektedir. KY hastalarının yaklaşık üçte birinde eşlik eden böbrek disfonksiyonu bulunurken, KBH olan bireylerde de kardiyovasküler olay riski belirgin olarak yüksektir.

KRS'ye sahip bireylerde; miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, ölümcül aritmiler, SDBY gelişimi, renal replasman tedavisi ihtiyacı ve tüm nedenlere bağlı kısa ve uzun dönem mortalite oranları, bu sendromun klinik önemini ortaya koymaktadır. Özellikle eşlik eden DM, HT, yaşlılık, düşük ejeksiyon fraksiyonu, proteinüri ve ileri evre böbrek hastalığı gibi faktörler, kötü sonlanım riskini artıran başlıca prognostik göstergelerdendir.

Klinik seyir, hastalığın tipine (akut ya da kronik), eşlik eden komorbiditelere, sendromun hangi organdan başladığına ve tedaviye verilen yanıtı göre farklılık göstermektedir. Örneğin, tip 1 KRS'de akut kalp yetmezliğiyle tetiklenen hızlı böbrek fonksiyon kaybı öne çıkarken, tip 4 KRS'de kronik böbrek hastalığının kalp fonksiyonları üzerindeki uzun dönem olumsuz etkileri daha baskındır.

Sonuç olarak KRS, sistemik etkileri olan, mortalite ve morbiditeyi anlamlı şekilde artıran bir klinik durumdur. Bu nedenle erken tanı, risk sınıflaması, bireyselleştirilmiş tedavi

yaklaşımları ve yakın takip, klinik sonuçların iyileştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

#### **2.1.7. Tanısal Değerlendirme ve Biyobelirteçler**

KRS'li hastalarda KY ve böbrek disfonksiyonu semptomlarının birbirine benzemesi, tanı koymayı ve klinik kararları güçleştirir. Natriüretik peptitler (BNP, NT-proBNP) hem hacim yüklenmesi hem de azalmış renal klirens durumlarında artış gösterebildiğinden, bu belirteçlerin tek başına kullanımı yanıltıcı olabilir.

KRS'li hastalarda gözlenen kreatinin artışı, her zaman parankimal hasara işaret etmeyebilir. Sıklıkla RAAS inhibitörleri, diüretikler veya diğer kalp yetmezliği tedavilerine bağlı hemodinamik değişikliklerden kaynaklanan kreatinin yükseklikleri görülebilir. Serum kreatinin düzeyindeki her artışın prognozu olumsuz etkilemediği, aksine bazı durumlarda uygun tedavi yanıtı ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle günümüzde, renal fonksiyonlardaki bozulmayı daha iyi tanımlamak için yeni biyobelirteçlerin kullanımı gündemdedir. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1) ve sistatin C gibi tübüler hasar belirteçleri, fonksiyonel düşüşle gerçek yapısal hasarı ayırt etme potansiyeline sahiptir. Bu belirteçlerin akut kalp yetmezliği zemininde değerlendirildiği çalışmalarda, gerçek böbrek hasarının öngörülmesinde önemli katkılar sağladığı gösterilmiştir (21).

Endotel disfonksiyonu, glomerüler hipertansiyon ve inflamasyon varlığında idrarla albumin atılımı artar. Mikroalbuminürinin KY olan hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, idrar albumin/kreatinin oranı hem böbrek hem de kardiyovasküler sistem hasarının erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda galektin-3 (Gal-3), KRS patogenezinde öne çıkan bir belirteç haline gelmiştir. Makrofajlar tarafından salınan Gal-3, kardiyak ve renal fibrozisi tetikleyerek hem KY hem de KBH'nın progresyonunda rol oynar. Yapılan çalışmalar, yüksek Gal-3 düzeylerinin böbrek fonksiyon kaybı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle Gal-3, yalnızca bir biyobelirteç olarak değil, aynı zamanda potansiyel bir terapötik hedef olarak da değerlendirilmektedir (42).

KRS'de tanı sürecinin yanı sıra risk sınıflaması da hastanın yönetiminde belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle ileri kalp yetmezliği tedavisi (mekanik dolaşım desteği, kalp nakli) planlanan hastalarda bazal böbrek fonksiyonu önemli bir prognostik göstergedir. Ancak bazı olgularda, konjesyonun etkin şekilde giderilmesiyle renal fonksiyonların düzeldiği bildirilmiştir. Bu durum, geri dönüşümlü ve kalıcı böbrek yetmezliğinin ayrımını yapabilmenin klinik sonuçları doğrudan etkilediğini göstermektedir. Venöz konjesyon belirteçleri ve böbrek hasarı biyobelirteçleri, bu ayırmada yol gösterici olabilir.

Sonuç olarak, KRS'nin kompleks patofizyolojisi, tek bir biyobelirteçle değerlendirilemeyecek kadar çeşitli mekanizmaları içerir. Glomerüler hasar (sistatin C, mikroalbuminüri), tübüler hasar (NGAL, KIM-1) ve fibrozisin (Gal-3) birlikte değerlendirilmesi, KRS'nin farklı evrelerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Gelecekte, bu belirteçlerin klinik kullanımını kolaylaştıracak standardize yöntemlerin geliştirilmesi ve bunların tedaviye yanıtının izlenmesindeki rolünün daha iyi tanımlanması, KRS yönetiminde önemli bir adım olacaktır (42,43).

**Tablo 2.4: Kardiyorenal Sendromda Klinik Önemi Olan Biyobelirteçler**

| Belirteç          | Biyolojik Fonksiyon                                     | Klinik Önemi                                                       | Önerilen Kesit Değeri                          |
|-------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Sistatin C</b> | Böbreklerden serbestçe filtre edilir                    | Böbrek fonksiyonunu değerlendirme                                  | >1,5 mg/L (kanda)                              |
| <b>Gal-3</b>      | Fibrozis ve inflamasyonu düzenlenmesi                   | Kardiyak disfonksiyon ve böbrek yetmezliği progresyonu             | >13,5 ng/mL (GFH >60)<br>>18,1 ng/mL (GFH <60) |
| <b>KIM-1</b>      | Hipoksik böbrek hasarına karşı yanıt                    | Tübüler hasar ve hastalık progresyonu                              | 10-15 mg/ng (idrar)                            |
| <b>NGAL</b>       | Glomerüllerden süzülür, tübüllerde tamamen geri emilir. | Akut dekompanse kalp yetmezliği ve böbrek hasarında erken belirteç | >50 µg/L (idrar)                               |

### 2.1.8. Görüntüleme

Görüntüleme amacıyla en sık kullanılan araçlar renal ultrasonografi ve transtorasik ekokardiyografidir.

Renal ultrasonografi, böbreklerin boyutu, kortikomedüller ayrım ve parankimal ekojenite gibi yapısal özelliklerin yanı sıra, arteriyel ve venöz doppler ile perfüzyon ve vasküler direnç hakkında bilgi verir. Üstelik, obstrüktif nedenleri ekarte etmede de güvenilir bir yöntemdir.

Ekokardiyografi ise, kalp yapısını ve fonksiyonunu non-invaziv şekilde değerlendirmeye olanak tanır; sol ve sağ ventrikül fonksiyonları, dolum basınçları, valvüler görünüm ve varsa perikardiyal efüzyon hakkında hızlı bilgi sunar. Ayrıca pulmoner hipertansiyon göstergeleri, inferior vena kava çapı ve varyasyonu gibi parametrelerle konjesyon ve hacim durumuna dair dolaylı veriler sağlar. Bu bulgular, intrakardiyak basınç değişimleri ve kalp debisi üzerinde izlenen dinamiklerle birlikte renal hipoperfüzyon veya venöz konjesyonun ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

Bu iki ultrasonografik yöntem, kardiyorenal sendromun hem tanısında hem ayırıcı tanısında hem de izleminde non-invaziv, erişilebilir ve tekrarlanabilir araçlar olarak değer taşır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) gibi diğer görüntüleme teknikleri destekleyici rol oynayabilmesine karşın, pratikte ilk basamak olarak ultrason temelli değerlendirmeler öne çıkmaktadır (44).

### 3. YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı ve İlkeler

Bu çalışma, tek merkezli, retrospektif bir gözlemsel araştırma olarak planlanmıştır. Araştırmaya başlamadan önce Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve Alanya Eğitim Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden tez onayı ile veri kullanım izni alınmıştır.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi İlkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

#### 3.2. Tanımlar ve Alt Gruplar

##### 3.2.1. Kardiyorenal Sendrom (KRS) Tanımı ve Sınıflaması

Bu çalışmada kronik tipler olan kronik kardiyorenal sendrom (Tip 2) ve kronik renokardiyak sendrom (Tip 4) değerlendirilmiştir.

##### **Kronik Kardiyorenal Sendrom (Tip 2):**

En az üç aydır kronik kalp yetmezliği tanısı bulunan ve buna bağlı olarak kalıcı böbrek fonksiyon kaybı ( $eGFH < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ ) gelişen hastalar bu gruba dahil edilmiştir.

##### **Kronik Renokardiyak Sendrom(Tip 4):**

Kronik böbrek hastalığı (KDIGO evre 3 veya üzeri) tanısı bulunan ve izlem süresince ejeksiyon fraksiyonu (EF)  $< 50\%$  düzeyine gerileyen hastalar bu grupta yer almıştır.

##### 3.2.2. Renal Fonksiyon Değerlendirmesi

Böbrek fonksiyonları, hasta kayıtlarındaki hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı ( $eGFH$ ) değerleri üzerinden değerlendirilmiştir.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerine göre kronik böbrek hastalığı,  $GFH$  düzeyine göre evrelendirilmektedir:

- Evre 1–2:  $GFH \geq 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  (hafif veya erken dönem bozulma)
- Evre 3–5:  $GFH < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  (klinik olarak anlamlı böbrek fonksiyon kaybı)

Bu çalışmada GFH <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan olgular kronik böbrek fonksiyon kaybı olarak kabul edilmiştir.

SDBY, GFH <15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> düzeyine inen ve renal replasman tedavisi gereksinimi gelişen hastalar olarak tanımlanmıştır.

### 3.2.3. İnflamatuvar Parametrelerin Tanımlanması

Çalışmada sistemik inflamatuvar durumun değerlendirilmesinde NLO, PLO ve SII parametreleri kullanılmıştır.

#### **Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO):**

Tam kan sayımında ölçülen nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı olarak hesaplanmıştır.

#### **Platelet/Lenfosit Oranı (PLO):**

Platelet sayısının lenfosit sayısına oranı alınarak belirlenmiştir.

#### **Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII):**

(Nötrofil× Platelet) / Lenfosit formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Bu parametreler, tam kan sayımı testlerinden elde edilen hematolojik veriler aracılığıyla otomatik olarak hesaplanmış ve inflamatuvar yükün göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

### 3.2.4. Fonksiyonel Değişimlerin Hesaplanması

EF ve GFH değişimleri izlem süresindeki birinci ve ikinci ölçümler arasındaki fark üzerinden hesaplanmıştır:

$$\text{EF değişimi (\%)} = [(\text{İkinci EF} - \text{Birinci EF}) \times 100 / \text{Birinci EF}]$$

$$\text{GFH değişimi} = (\text{İkinci eGFH} - \text{Birinci eGFH})$$

Bu parametreler, kronik kardiyak ve renal fonksiyon progresyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.

### 3.3. Çalışma Grupları ve Katılımcı Özellikleri

Araştırmaya, 1 Ağustos 2022 - 31 Temmuz 2024 tarihleri arasında Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran veya bu kliniklerde takip edilen, kronik kardiyorenal sendrom (Tip 2) ve kronik renokardiyak sendrom (Tip 4) tanılı toplam 101 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmada, bu iki alt tipin sınıflandırılması hastane bilgi yönetim sisteminde yer alan tanı kodları, klinik epikriz notları ve laboratuvar verileri temel alınarak yapılmıştır.

- Kronik kardiyorenal sendrom (Tip 2) grubuna, en az 3 aydır kalp yetmezliği tanısı mevcut olup, eGFH  $<60 \text{ mL/dk/1.73m}^2$  düzeyinde kalıcı böbrek fonksiyon kaybı gösteren hastalar dahil edilmiştir.
- Kronik renokardiyak sendrom (Tip 4) grubuna ise, KDIGO evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı tanısı bulunan ve izleminde ejeksiyon fraksiyonu (EF)  $<60\%$ 'a gerileyen hastalar dahil edilmiştir.

Katılımcılar, 18 yaş ve üzeri, en az 1 yıllık izlem süresi bulunan, ilk başvuru ve bir yıl sonraki kontrollerinde karşılaştırılabilir laboratuvar ve ekokardiyografik verileri mevcut bireylerden seçilmiştir.

### **3.4. Dahil Edilme Kriterleri**

1. 18 yaş ve üzerindeki hastalar
2. En az 3 aydır kronik kardiyorenal (Tip 2) veya renokardiyak (Tip 4) sendrom tanısı olan hastalar,
3. Birinci başvuru ve 1 yıl sonraki izlem döneminde karşılaştırılabilir ekokardiyografi (EF) ölçümü ve laboratuvar (üre, kreatinin, eGFH, hemogram) verileri mevcut olanlar,
4. Laboratuvar, klinik ve dosya kayıtları eksiksiz veya değerlendirmeye uygun nitelikte olan olgular

### **3.5. Dışlama Kriterleri**

1. 18 yaş altındaki bireyler,
2. Aktif enfeksiyon, inflamatuvar, otoimmün veya malign hastalığı bulunanlar,
3. Hematolojik hastalığı olan ya da immünsüpresif tedavi (kortikosteroid, kemoterapi vb.) kullananlar,
4. Ekokardiyografik verileri eksik veya izlem süresi 1 yıldan kısa olan hastalar,
5. Laboratuvar kayıtlarında eksiklik veya uyumsuzluk bulunan bireyler

### 3.6. Veri Toplama Süreci

Tüm veriler, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Değerlendirilen değişkenler;

- Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)
- Komorbid hastalıklar
- Laboratuvar parametreleri (serum üre, kreatinin, eGFH, nötrofil, lenfosit, platelet)
- Ekokardiyografik değerlendirme (EF değeri)
- Klinik sonuçlarımlar

Laboratuvar ve ekokardiyografik değerleri şu zaman noktalarında kaydedilmiştir;

- Polikliniğe ilk başvuru zamanı
- En az 12 ay sonra yapılan poliklinik kontrolü
- Takip sürecinde son dönem böbrek yetmezliği, akut kardiyovasküler olay, mortalite sonuçlarımları gelişen hastalarda olay öncesi en son kontrol tarihi

Tüm laboratuvar sonuçları aynı hastanede, aynı cihazlar ve standart yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Bu durum, veri tutarlılığı ve ölçüm güvenilirliğini sağlamıştır.

### 3.7. Sonlanım Ölçütleri

Bu çalışmada üç ana klinik sonlanım değerlendirilmiştir: Akut kardiyovasküler Hadise (AKVH), Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) ve Mortalite.

- **Akut Kardiyovasküler Hadise (AKVH):**

İzlem süresince yeni gelişen akut koroner sendrom (AKS), miyokard enfarktüsü, aritmi, akut kalp yetmezliği alevlenmesi veya akut pulmoner ödem gibi kardiyak olaylar bu başlık altında değerlendirilmiştir. Bu tanımlar, klinik epikriz notları, EKG, kardiyak enzim ve görüntüleme sonuçları esas alınarak yapılmıştır.

- **Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY):**

eGFH  $<15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  olup renal replasman tedavisi endikasyonu gelişen olgular SDBY olarak tanımlanmıştır. Kalp dışı nedenlerle (örneğin nefrotoksik ilaç

kullanımı, obstrüktif üropati, vaskülit veya polikistik böbrek hastalığı) gelişen böbrek yetmezlikleri dışlanmıştır.

- **Mortalite:**

Takip süresi içinde herhangi bir nedenle ölüm gelişen olgular mortalite grubuna dahil edilmiştir. Ölüm bilgisi HBYS sistem kayıtları, hasta dosyaları ve epikriz notları üzerinden doğrulanmıştır.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS yazılım 26.0 versiyon ve Python (version 3.10.18, Anaconda/Jupyter Notebook environment) programları kullanılarak analiz edildi. Python analizlerinde pandas, numpy, matplotlib ve scikit-learn (sklearn.metrics) kütüphaneleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma (ss) veya medyan (minimum–maksimum), kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve histogram grafikleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ve Fisher's exact test ile değerlendirilmiştir.

Biyobelirteçlerin (NLO, PLO, SII) mortalite, SDBY ve AKVH gelişimini öngörmedeki performanslarını belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmıştır ve eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplanmıştır. Optimal cut-off noktaları Youden Index ( $J = \text{sensitivite} + \text{spesifite} - 1$ ) kullanılarak belirlenmiştir. Bu cut-off noktaları üzerinden duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) raporlanmıştır.

Kardiyak fonksiyon değişimi (EF yüzdesel değişimi) ve renal fonksiyon değişimi (GFH sayısal değişimi) üzerinde inflamatuvar belirteçlerin etkisini belirlemek amacıyla doğrusal regresyon analizleri uygulanmıştır. Bağımlı değişken olarak EF yüzdesel değişimi ve GFH sayısal değişimi, bağımsız değişkenler olarak NLO, PLO ve SII değerleri modele dahil edilmiştir. Modelin anlamlılığı ANOVA testi ile değerlendirilmiş; değişkenlerin katkısı  $\beta$  katsayıları ve p değerleri üzerinden yorumlanmıştır.

Kardiyorenal fonksiyon bozulmasını öngörmek amacıyla, EF ve GFH'deki değişim değerleri birlikte değerlendirilmiş,  $\Delta EF < 0$  veya  $\Delta GFH < 0$  olan olgular “kardiyorenal

bozulma = 1”, diğlereri “0” olarak kodlanmıştır. İnflamatuvar belirteçler (NLO, PLO, SII) bağımsız değışken olarak modele dahil edilmiştir. Analizler ikili lojistik regresyon yöntemiyle gerçekteştirilmiş, modelin genel uyumu -2 Log Likelihood, Cox & Snell  $R^2$  ve Nagelkerke  $R^2$  katsayılarıyla değıerlendirilmiştir. Modelin sınıflandırma başarısı ve değışkenlerin odds oranları (Exp[B]) %95 güven aralıklarıyla raporlanmıştır.

Tüm testlerde  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik özellikler

Çalışmaya dahil edilen 101 hastanın yaş ortalaması  $66,3 \pm 8,4$  yıl olup, yaş aralığı 42–75 yıl arasında değişmektedir. Katılımcıların cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerin oranı %81,2 (n=82) ile çoğunluğu oluştururken, kadın oranı %18,8 (n=19) olarak saptanmıştır. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1: Demografik özellikler**

| Değişken  | Toplam (n) | Açıklama                     | Değer                                  |
|-----------|------------|------------------------------|----------------------------------------|
| Yaş (yıl) | 101        | Ortalama $\pm$ SS (min–maks) | $66,32 \pm 8,40$ (42–75)               |
| Cinsiyet  | 101        | Dağılım                      | Erkek: 82 (%81,2)<br>Kadın: 19 (%18,8) |

### 4.2. Laboratuvar parametreleri

Çalışma grubunun sayısal değişkenlerinin tanımlayıcı bulguları Tablo 4.2’de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen 101 hastanın yaş ortalaması  $66,3 \pm 8,4$  yıl olup, katılımcıların yaş aralığı 42–75 arasında değişmektedir. Birinci izlemde biyokimyasal parametreler incelendiğinde, üre düzeyleri ortalama  $62,7 \pm 27,9$  mg/dL, kreatinin  $1,76 \pm 0,76$  mg/dL, GFH  $43,9 \pm 15,2$  mL/dk olarak saptanmıştır. Hematolojik parametrelerden nötrofil ortalaması  $5516 \pm 1900/\text{mm}^3$ , lenfosit ortalaması  $2193 \pm 2159/\text{mm}^3$ , platelet sayısı ise  $252.742 \pm 99.178/\text{mm}^3$  bulunmuştur.

İkinci izlemler değerlendirildiğinde biyokimyasal parametrelerde belirgin değişiklikler gözlenmiştir. Üre ortalaması  $80,4 \pm 42,6$  mg/dL’ye yükselmiş, kreatinin düzeyi  $2,17 \pm 1,28$  mg/dL’ye artmış, buna paralel olarak GFH ortalaması  $36,7 \pm 14,2$  mL/dk’ye gerilemiştir. Hematolojik parametrelerde nötrofil sayısı bir miktar artarak  $5759 \pm 2054/\text{mm}^3$  olurken, lenfosit sayısında azalma dikkati çekmiştir ( $1829 \pm 860/\text{mm}^3$ ). Platelet ortalaması ise  $233.921 \pm 89.731/\text{mm}^3$  olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.2: Laboratuvar parametreleri**

| Zaman         | Parametre                      | N   | Minimum | Maksimum | Ortalama  | Standart Sapma (SS) |
|---------------|--------------------------------|-----|---------|----------|-----------|---------------------|
| Birinci İzlem | Üre(mg/dL)                     | 101 | 28      | 168      | 62,68     | 27,94               |
|               | Kreatinin(mg/dL)               | 101 | 0,95    | 4,98     | 1,76      | 0,76                |
|               | GFH(mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 101 | 11      | 82       | 43,97     | 15,19               |
|               | Nötrofil (/μL)                 | 101 | 1390    | 10820    | 5516,53   | 1900,97             |
|               | Lenfosit (/μL)                 | 101 | 460     | 22260    | 2193,37   | 2159,65             |
|               | Platelet (/μL)                 | 101 | 101000  | 747000   | 252742,57 | 99178,18            |
| İkinci İzlem  | Üre(mg/dL)                     | 101 | 27      | 261      | 80,36     | 42,63               |
|               | Kreatinin(mg/dL)               | 101 | 1,06    | 7,64     | 2,17      | 1,28                |
|               | GFH(mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 101 | 7       | 69       | 36,66     | 14,22               |
|               | Nötrofil(/μL)                  | 101 | 2120    | 12760    | 5759,21   | 2054,05             |
|               | Lenfosit(/μL)                  | 101 | 190     | 4420     | 1828,61   | 859,76              |
|               | Platelet(/μL)                  | 101 | 21000   | 564000   | 233920,79 | 89731,45            |

#### 4.3. Çalışma Grubunda Birinci ve İkinci İzlemde Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Tanımlayıcı Bulguları

Çalışmaya dâhil edilen 101 hastada sistemik inflamatuvar belirteçler olan NLO, PLO ve SII değerlerinin birinci ve ikinci izlem dönemlerindeki dağılımları Tablo 4.3'te sunulmuştur. Birinci izlemde NLO ortalaması  $3,15 \pm 1,91$  iken ikinci izlemde  $4,37 \pm 4,18$ 'e yükselmiştir. PLO ortalaması birinci izlemde  $145,16 \pm 87,18$ , ikinci izlemde  $173,87 \pm 185,73$  olarak belirlenmiştir. SII değeri ise birinci izlemde  $809.558 \pm 644.527$ , ikinci izlemde  $1.058.686 \pm 1.249.717$  olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 4.3: Çalışma Grubunda Birinci ve İkinci İzlemde Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin (NLO, PLO, SII) Tanımlayıcı Bulguları**

| Zaman         | Belirteç | N   | Minimum   | Maksimum   | Ortalama     | Standart Sapma (SS) |
|---------------|----------|-----|-----------|------------|--------------|---------------------|
| Birinci İzlem | NLO      | 101 | 0,27      | 12,44      | 3,1556       | 1,91190             |
|               | PLO      | 101 | 16,85     | 583,59     | 145,1672     | 87,18705            |
|               | SII      | 101 | 100572,78 | 3998290,08 | 809558,9611  | 644527,44789        |
| İkinci İzlem  | NLO      | 101 | 0,82      | 24,90      | 4,3727       | 4,18751             |
|               | PLO      | 101 | 5,37      | 1594,74    | 173,8713     | 185,72976           |
|               | SII      | 101 | 27337,60  | 8018431,37 | 1058686,8296 | 1249717,58379       |

#### 4.4. Kardiyak Fonksiyon (Ekokardiyografi) Değerlendirmesi

Çalışmamızda, ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (EF) için birinci ve ikinci izlem verilerine ait ortalama  $\pm$  standart sapma, minimum ve maksimum değerler Tablo 4.4'te sunulmuştur

**Tablo 4.4: Kardiyak Fonksiyon (Ekokardiyografi) Değerlendirmesi**

| Kardiyak Fonksiyon (Ekokardiyografi) | N   | Minimum | Maksimum | Ortalama | SS    |
|--------------------------------------|-----|---------|----------|----------|-------|
| EF (1. izlem)                        | 101 | 20      | 60       | 47,82    | 10,56 |
| EF (2. izlem)                        | 101 | 20      | 55       | 45,64    | 11,23 |

#### 4.5. EF ve GFH Değişimlerinin Tanımlayıcı Bulguları

Çalışmaya dâhil edilen 101 hastada birinci ve ikinci izlem değerleri üzerinden EF ve GFH değişimleri hesaplanmıştır. EF değişimi yüzdesi,  $[(\text{İkinci EF} - \text{Birinci EF}) \times 100 / \text{Birinci EF}]$  formülüyle; GFH değişimi ise  $(\text{İkinci GFH} - \text{Birinci GFH})$  farkı olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.5'te sunulan sonuçlara göre, EF değerinde azalma saptanan hasta oranı %36,6 (n=37) iken, EF'si değişmeyenler %48,5 (n=49), artış gösterenler ise %14,9 (n=15) oranındadır.

Benzer biçimde GFH değerinde azalma saptanan olguların oranı %77,2 (n=78), değişmeyenlerin %2,0 (n=2) ve artış gösterenlerin %20,8 (n=21) olarak belirlenmiştir.

Bu bulgular, çalışma grubundaki hastaların büyük çoğunluğunda renal fonksiyonlarda belirgin gerileme olduğunu, yaklaşık üçte birinde ise kardiyak fonksiyonlarda (EF) azalma izlendiğini göstermektedir. Elde edilen bu veriler, izlem süresinde hem kardiyak hem de renal fonksiyonlarda progresif bozulma eğilimi bulunduğu görülmektedir.

**Tablo 4.5: Çalışma grubunun birinci ve ikinci izleminde EF değişimi (%) ve GFH değişimine ait tanımlayıcı bulgular**

|                     | Sayı (n:101) | Yüzde (%)   |
|---------------------|--------------|-------------|
| <b>EF Değişimi</b>  |              |             |
| <b>Azaldı</b>       | 37           | <b>36,6</b> |
| <b>Değişmedi</b>    | 49           | 48,5        |
| <b>Arttı</b>        | 15           | 14,9        |
| <b>GFH Değişimi</b> |              |             |
| <b>Azaldı</b>       | 78           | <b>77,2</b> |
| <b>Değişmedi</b>    | 2            | 2,0         |
| <b>Arttı</b>        | 21           | 20,8        |

#### 4.5.1. EF Değişimine Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması

EF değişim durumuna göre yapılan Mann–Whitney U testi sonuçlarına göre, EF’si azalan hastalar ile EF’si sabit veya artan hastalar arasında inflamatuvar belirteçler (NLO, PLO, SII) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (tüm  $p>0.05$ ).

Her üç parametrenin medyan değerleri iki grup arasında oldukça benzer olup; NLO: 2.78 (IQR: 1.45) vs. 2.92 (IQR: 1.26), PLO: 121.23 (IQR: 82.97) vs. 123.76 (IQR: 81.46), SII: 639,091 (IQR: 341,498) vs. 632,343 (IQR: 438,620) şeklinde dağılım göstermiştir. Bu bulgular, inflamatuvar aktivitenin EF değişimiyle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir.

**Tablo 4.6: EF değişimine göre birinci izlem inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması (Mann–Whitney U testi)**

| Birinci izlem parametre | EF Azalan (n=37) Median (IQR) | EF Değişmeyen veya Artan (n=64) Median (IQR) | Mann–Whitney U | Z      | p-değeri |
|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|----------------|--------|----------|
| <b>NLO</b>              | 2.78 (1.45)                   | 2.92 (1.26)                                  | 1157.0         | –0.190 | 0.849    |
| <b>PLO</b>              | 121.23 (82.97)                | 123.76 (81.46)                               | 1115.0         | –0.486 | 0.627    |
| <b>SII</b>              | 639,091 (341,498)             | 632,343 (438,620)                            | 1167.0         | –0.120 | 0.905    |

EF yüzdesel değişimi üzerine inflamatuvar belirteçlerin etkisini değerlendirmek amacıyla doğrusal regresyon analizleri yapılmıştır. EF yüzdesel değişimini bağımlı değişken

olarak alan modelde NLO, PLO ve SII değişkenleri birlikte değerlendirilmiş, ancak model istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $F(3,97)=1.70$ ,  $p=0.172$ ). Modelin açıklayıcılık düzeyi düşük olup varyansın yalnızca %5'ini açıklamaktadır (Adjusted  $R^2=0.021$ ). Değişkenler incelendiğinde NLO ( $\beta=0.22$ ,  $p=0.141$ ), PLO ( $\beta=-0.11$ ,  $p=0.537$ ) ve SII ( $\beta=0.08$ ,  $p=0.689$ ) değişkenlerinin EF değişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7: EF yüzdesel değişimi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki doğrusal regresyon analizi sonuçları**

| Değişken                                                                                                                                                                        | B                     | SH    | $\beta$ | t      | p      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------|---------|--------|--------|
| Sabit                                                                                                                                                                           | -8.142                | 3.300 | —       | -2.467 | 0.015* |
| NLO                                                                                                                                                                             | 1.741                 | 1.173 | 0.221   | 1.485  | 0.141  |
| PLO                                                                                                                                                                             | -0.019                | 0.031 | -0.110  | -0.620 | 0.537  |
| SII                                                                                                                                                                             | $1.94 \times 10^{-6}$ | 0.000 | 0.083   | 0.401  | 0.689  |
| <b>Model Özeti:</b> $R = 0.224$ , $R^2 = 0.050$ , Adjusted $R^2 = 0.021$ , Tahminin Standart Hata(SH) = 14.88<br>B= Düzeltilmemiş katsayı $\beta$ = Standartlaştırılmış katsayı |                       |       |         |        |        |
| <b>ANOVA (Model Testi):</b> $F(3,97) = 1.70$ , $p = 0.172$                                                                                                                      |                       |       |         |        |        |

#### 4.5.2. GFH Değişimine Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması

GFH değişim durumuna göre yapılan Mann–Whitney U testi sonuçlarına göre, GFH'si azalan hastalar ile GFH'si sabit veya artan hastalar arasında inflamatuvar belirteçler (NLO, PLO, SII) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (tüm  $p>0.05$ ).

Gruplar arası medyan değerler birbirine yakın seyretmiştir: NLO: 2.84 (IQR: 1.26) vs. 2.69 (IQR: 1.58), PLO: 122.74 (IQR: 82.11) vs. 122.05 (IQR: 95.60), SII: 653,736 (IQR: 390,974) vs. 610,994 (IQR: 550,888)

Bu bulgular, izlem döneminde böbrek fonksiyonundaki düşüşün sistemik inflamatuvar belirteçlerle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir.

**Tablo 4.8: GFH değişimine göre birinci izlem inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması (Mann–Whitney U testi)**

| Birinci İzlem Parametre | GFH Azalan (n=78) Median (IQR) | GFH Değişmeyen veya Artan (n=23) Median (IQR) | Mann–Whitney U | Z      | p     |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|--------|-------|
| NLO                     | 2.84 (1.26)                    | 2.69 (1.58)                                   | 797.0          | −0.810 | 0.418 |
| PLO                     | 122.74 (82.11)                 | 122.05 (95.60)                                | 844.0          | −0.429 | 0.668 |
| SII                     | 653,736 (390,974)              | 610,994 (550,888)                             | 765.0          | −1.069 | 0.285 |

GFH sayısal değişimi üzerine inflamatuvar belirteçlerin etkisini değerlendirmek amacıyla doğrusal regresyon analizleri yapılmıştır. GFH sayısal değişimini bağımlı değişken olarak alan modelde ise, modelin genel anlamlılık düzeyi sınırda bulunmuştur ( $F(3,97)=2.283$ ,  $p=0.084$ ). Bu model varyansın %6,6’sını açıklamaktadır (Adjusted  $R^2=0.037$ ). Bağımsız değişkenler arasında NLO değişkeni GFH değişimiyle pozitif yönde anlamlı bir ilişki göstermiştir ( $\beta=0.31$ ,  $p=0.041$ ). SII değişkeni GFH değişimiyle negatif yönde ve sınırda anlamlı bir ilişki göstermiştir ( $\beta=-0.37$ ,  $p=0.076$ ). PLO değişkeninin GFH değişimi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.912$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9: GFH sayısal değişimi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki doğrusal regresyon analizi sonuçları**

| Değişken                                                                                                                                                                            | B                      | SH    | $\beta$ | t      | P             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|---------|--------|---------------|
| Sabit                                                                                                                                                                               | −7.425                 | 2.837 | —       | −2.617 | 0.010*        |
| NLO                                                                                                                                                                                 | 2.088                  | 1.008 | 0.306   | 2.072  | <b>0.041*</b> |
| PLO                                                                                                                                                                                 | −0.003                 | 0.026 | −0.019  | −0.111 | 0.912         |
| SII                                                                                                                                                                                 | $-7.48 \times 10^{-6}$ | 0.000 | −0.370  | −1.794 | 0.076         |
| <b>Model Özeti:</b> $R = 0.257$ , $R^2 = 0.066$ , Düzeltilmiş $R^2 = 0.037$ , Tahminin Standart Hata (SH) = 12.79<br>B= Düzeltilmemiş katsayı $\beta$ = Standartlaştırılmış katsayı |                        |       |         |        |               |
| <b>ANOVA (Model Testi):</b> $F(3,97) = 2.283$ , $p = 0.084$                                                                                                                         |                        |       |         |        |               |

#### 4.5.3. Kardiyorenal Fonksiyon Bozulması ile İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması

EF veya GFH’de azalma saptanan olgular “kardiyorenal fonksiyon bozulması” olarak tanımlanmış ve bu durumun inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi ikili lojistik regresyon analiziyle incelenmiştir. Modelin genel anlamlılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $\chi^2(3)=3.689$ ,  $p=0.297$ ). Modelin açıklayıcılığı düşüktür (Nagelkerke  $R^2=0.059$ ). Modelin sınıflandırma başarısı %83,2 olarak hesaplanmıştır. Bağımsız değişkenler incelendiğinde; NLO (OR=0.669,  $p=0.100$ ), PLO (OR=0.997,  $p=0.545$ ) ve SII (OR=1.000,  $p=0.148$ ) değişkenlerinin kardiyorenal bozulma gelişimi ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Bununla birlikte NLO’nun katsayısı negatif yönde olup, artan NLO değerleriyle kardiyorenal bozulma olasılığının azalma eğilimi gösterdiği izlenmiştir, ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10: NLO, PLO ve SII’nin Kardiyorenal Fonksiyon Bozulması ile İlişkisine Ait Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları**

| Değişken                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | B      | SH    | Wald   | p     | OR    | 95% GA (Alt – Üst) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|--------|-------|-------|--------------------|
| NLO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -0.402 | 0.245 | 2.706  | 0.100 | 0.669 | 0.415 – 1.078      |
| PLO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -0.003 | 0.005 | 0.367  | 0.545 | 0.997 | 0.987 – 1.008      |
| SII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0.000  | 0.000 | 2.093  | 0.148 | 1.000 | 0.999 – 1.001      |
| Sabit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1.836  | 0.572 | 10.304 | 0.001 | 6.271 | —                  |
| <ul style="list-style-type: none"><li><math>\chi^2(3) = 3.689</math>, <math>p = 0.297</math></li><li>Wald: <math>(B/SH)^2</math></li><li>-2 Log Likelihood = 90.984</li><li>Cox &amp; Snell <math>R^2 = 0.036</math></li><li>Nagelkerke <math>R^2 = 0.059</math></li></ul> Sınıflandırma doğruluğu = %83.2 GA: Güven Aralığı OR: Olasılık Oranı |        |       |        |       |       |                    |

#### 4.6. Çalışma Grubunda Ek Hastalıkların Dağılımı

Çalışma grubunda ek hastalıkların dağılımı diyabet mellitus (DM) (n=56; %55,4), hipertansiyon (HT) (n=74; %73,3) ve hiperlipidemi (HL) (n=62; %61,4) şeklindedir. Bu hastalıklara ait ayrıntılı sayısal veriler Tablo 4.11’te sunulmuştur.

**Tablo 4.11: Çalışma Grubunda Ek Hastalıkların Dağılımı**

| Ek Hastalık           | Durum | N:101 | %    |
|-----------------------|-------|-------|------|
| Diyabet mellitus (DM) | Var   | 56    | 55,4 |
|                       | Yok   | 45    | 44,6 |
| Hipertansiyon (HT)    | Var   | 74    | 73,3 |
|                       | Yok   | 27    | 26,7 |
| Hiperlipidemi (HL)    | Var   | 62    | 61,4 |
|                       | Yok   | 39    | 38,6 |

#### 4.7. Çalışma Grubunda Klinik Sonlanımların Dağılımı

Çalışma sürecinde hastaların %5,9’unda (n=6) mortalite geliştiği, aynı oranda (%5,9; n=6) son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştiği saptanmıştır. Ayrıca, takip döneminde akut kardiyovasküler hadise (AKVH) geçiren hasta oranı %28,7 (n=29) olarak belirlenmiştir. Bu klinik sonlanımlara ilişkin ayrıntılı sayısal veriler Tablo 4.12’te sunulmuştur.

**Tablo 4.12: Çalışma Grubunda Klinik Sonlanımların Dağılımı**

| Sonlanım  | Durum | N:101 | %    |
|-----------|-------|-------|------|
| Mortalite | Evet  | 6     | 5,9  |
|           | Hayır | 95    | 94,1 |
| SDBY      | Evet  | 6     | 5,9  |
|           | Hayır | 95    | 94,1 |
| AKVH      | Evet  | 29    | 28,7 |
|           | Hayır | 72    | 71,3 |

##### 4.7.1. Mortalite

##### 4.7.1.1. Mortaliteye Göre Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışmada mortalite gelişen (n=6) ve yaşamını sürdüren (n=95) hastalar karşılaştırıldığında hem birinci hem de ikinci izlem dönemlerinde değerlendirilen biyokimyasal, hematolojik ve ekokardiyografik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm  $p>0,05$ ).

Birinci izlemde EF deęerleri mortalite grubunda daha dūřuk bulunmuř (%40 [IQR: 18,8]) olup, bu fark  $p=0,064$  ile sınırda anlamlılık gōstermiřtir. Benzer řekilde ikinci izlemde de EF mortalite grubunda daha dūřuk saptanmıř (%35 [IQR: 17,5]), ancak fark  $p=0,085$  ile istatistiksel anlamlılık dūzeyine ulařmamıřtır.

Dięer parametreler (ūre, kreatinin, GFH, nōtrofil, lenfosit ve platelet dūzeyleri) bakımından her iki izlem dōneminde de mortalite ve non-mortalite grupları arasında anlamlı fark gōrōlmemiřtir. Bu bulgular, çalışmada mortalite gelişimi ile klasik laboratuvar ve ekokardiyografik gōstergeler arasında belirgin bir ilişki bulunmadığını gōstermektedir. Ayrıntılı veriler tablo 4.13 de sunulmuştur.

**Tablo 4.13: Mortal ve Non-mortal Gruplarında Birinci ve İkinci İzlemde Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

| Parametre                      | Mortal(n=6)<br>Median (IQR) | Non-mortal (n=95)<br>Median (IQR) | Mann-Whitney U | P     |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|-------|
| <b>Birinci izlem</b>           |                             |                                   |                |       |
| Üre (mg/dL)                    | 56,5 (46,8)                 | 56 (28)                           | 279,0          | 0,931 |
| Kreatinin (mg/dL)              | 1,19 (0,80)                 | 1,55 (0,56)                       | 170,0          | 0,098 |
| GFH(mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 47,5 (43,3)                 | 44 (21)                           | 216,5          | 0,325 |
| Nōtrofil (/μL)                 | 6460 (3430)                 | 5250 (2320)                       | 195,0          | 0,196 |
| Lenfosit (/μL)                 | 1760 (1573)                 | 1910 (1050)                       | 238,0          | 0,500 |
| Platelet (/μL)                 | 222.500 (123.000)           | 231.000 (86.000)                  | 234,5          | 0,468 |
| EF (%)                         | 40 (18,8)                   | 55 (15)                           | 163,0          | 0,064 |
| <b>İkinci izlem</b>            |                             |                                   |                |       |
| Üre (mg/dL)                    | 89 (165,3)                  | 68 (36,0)                         | 198,0          | 0,211 |
| Kreatinin (mg/dL)              | 2,61 (2,62)                 | 1,71 (0,74)                       | 223,0          | 0,373 |
| GFH(mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 26,5 (38,5)                 | 38 (20,0)                         | 217,5          | 0,332 |
| Nōtrofil (/μL)                 | 5505 (2850)                 | 5420 (2410)                       | 266,5          | 0,790 |
| Lenfosit (/μL)                 | 1700 (2878)                 | 1730 (1070)                       | 244,5          | 0,561 |
| Platelet (/μL)                 | 191.500 (246.750)           | 223.000 (94.000)                  | 220,0          | 0,350 |
| EF (%)                         | 35 (17,5)                   | 55 (20,0)                         | 172,5          | 0,085 |

#### 4.7.1.2. Mortalite Durumuna Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Mortalite ve non-mortalite grupları arasında sistemik inflamatuvar belirteçler olan NLO, PLO ve SII değerleri karşılaştırılmıştır. Hem birinci hem de ikinci izlem dönemlerinde, bu belirteçlerin ortanca (median) ve çeyrekler arası aralık (IQR) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm  $p>0,05$ ).

Birinci izlemde NLO, PLO ve SII değerleri mortalite grubunda sırasıyla 2,83 (5,85), 121,7 (113,2) ve 634.720 (1.385.108) iken, non-mortalite grubunda sırasıyla 2,82 (1,34), 122,5 (83,4) ve 635.000 (398.392) olarak hesaplanmıştır. İkinci izlemde ise NLO 4,46 (4,33), PLO 82,9 (243,9) ve SII 575.848 (1.360.615) olarak bulunmuş; non-mortalite grubunda sırasıyla 3,02 (2,63), 131,7 (106,5) ve 644.836 (770.283) değerleri elde edilmiştir.

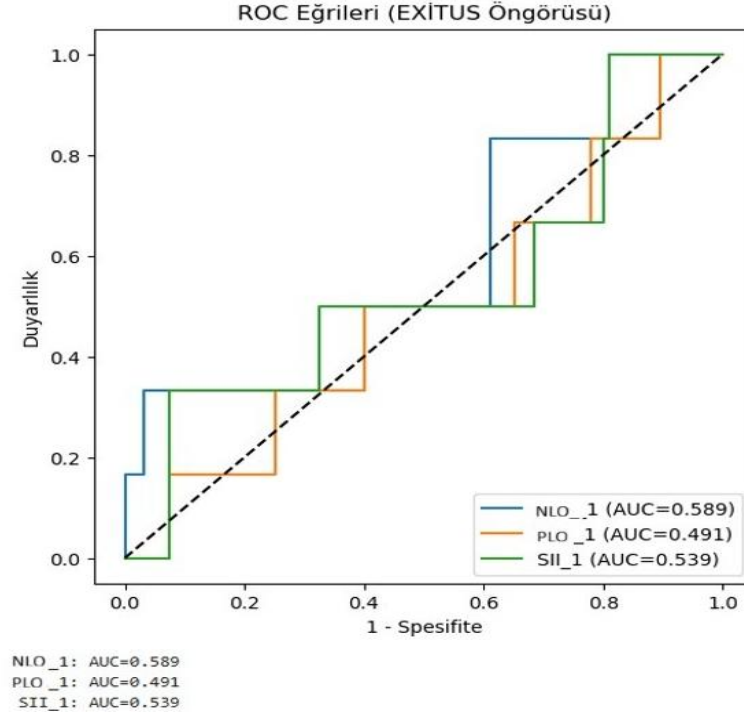
Bu bulgular, çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerin mortalite ile anlamlı bir ilişki göstermediğini, mortaliteyi öngörmeye sınırlı bir prognostik değer taşıdığını göstermektedir. Ayrıntılı veriler Tablo 4.14’te sunulmuştur.

**Tablo 4.14: Mortalite ve Non-Mortalite Gruplarında İnflamatuvar Belirteçlerin (NLO, PLO, SII) Karşılaştırılması**

| Parametre            | Mortalite (n=6)<br>Median (IQR) | Non-mortalite (n=95)<br>Median (IQR) | Mann-Whitney U | p     |
|----------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----------------|-------|
| <b>Birinci izlem</b> |                                 |                                      |                |       |
| <b>NLO</b>           | 2,83 (5,85)                     | 2,82 (1,34)                          | 234,0          | 0,464 |
| <b>PLO</b>           | 121,7 (113,2)                   | 122,5 (83,4)                         | 280,0          | 0,943 |
| <b>SII</b>           | 634.720 (1.385.108)             | 635.000 (398.392)                    | 263,0          | 0,752 |
| <b>İkinci izlem</b>  |                                 |                                      |                |       |
| <b>NLO</b>           | 4,46 (4,33)                     | 3,02 (2,63)                          | 275,0          | 0,886 |
| <b>PLO</b>           | 82,9 (243,9)                    | 131,7 (106,5)                        | 209,0          | 0,275 |
| <b>SII</b>           | 575.848 (1.360.615)             | 644.836 (770.283)                    | 236,0          | 0,481 |

ROC analizi sonuçlarına göre birinci izlemde değerlendirilen NLO, PLO ve SII biyobelirteçlerinin mortaliteyi öngörme gücü sınırlı bulunmuştur. NLO için AUC değeri 0.589 olup, 6.88 cut-off noktasında duyarlılık %33.3, özgüllük ise %96.8 olarak saptanmıştır. PLO için AUC değeri 0.491 olup, cut-off değeri 73.66’da duyarlılık %100, özgüllük ise %10.5 bulunmuştur. SII için AUC değeri 0.539 olup, 1,829,092.8 cut-off

değerinde duyarlılık %33.3 ve özgüllük %92.6 hesaplanmıştır. Bu bulgular, çalışmamızda söz konusu biyobelirteçlerin mortaliteyi tek başına güçlü biçimde öngöremediğini, özellikle NLO ve SII'nin özgüllük değerlerinin yüksek olmasına karşın duyarlılığın düşük kaldığını göstermektedir(Şekil 4.1, Tablo 4.15)



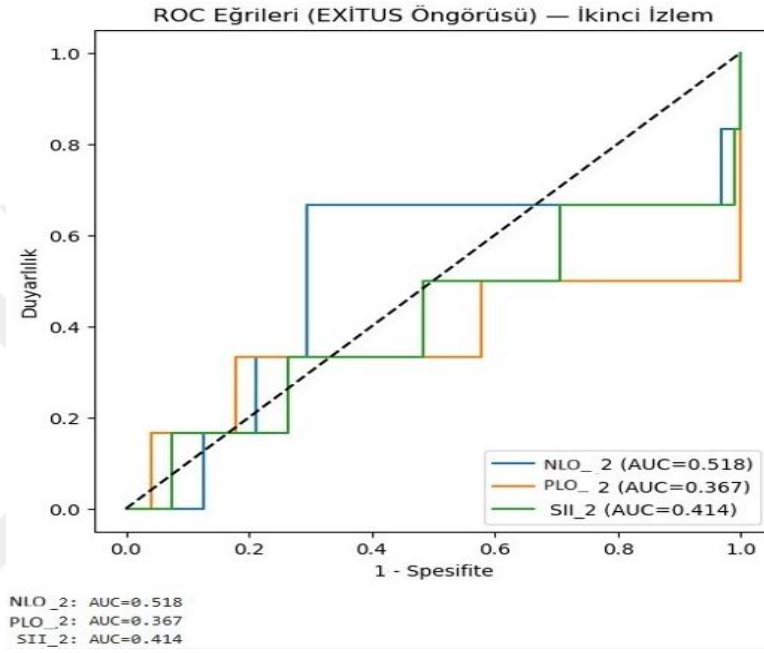
**Şekil 4.1: Mortalite Durumunu Öngörmede Birinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri**

**Tablo 4.15: Birinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirteçlerinin Mortalite Öngörüsüne İlişkin Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre)**

| Belirteç                                                                                                                                                                                                               | AUC   | Cut-off     | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|----------------|--------------|---------|---------|
| NLO birinci izlem                                                                                                                                                                                                      | 0.589 | 6.88        | 33.3           | 96.8         | 40.0    | 95.8    |
| PLO birinci izlem                                                                                                                                                                                                      | 0.491 | 73.66       | 100.0          | 10.5         | 6.6     | 100.0   |
| SII birinci izlem                                                                                                                                                                                                      | 0.539 | 1,829,092.8 | 33.3           | 92.6         | 22.2    | 95.7    |
| Kısaltmalar: NLO= Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO = Platelet/Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AUC = ROC eğrisi altında kalan alan, PPV = Pozitif Prediktif Değer, NPV = Negatif Prediktif Değer. |       |             |                |              |         |         |

İkinci izlem biyobelirteçleri üzerinden yapılan ROC analizi, mortaliteyi öngörme açısından düşük ayırt edici değerler göstermiştir. NLO için AUC 0.518 olup, 4.33 cut-off

noktasında duyarlılık %66.7, özgüllük %70.5 olarak saptanmıştır. PLO için AUC 0.367 olup, 215 cut-off değerinde duyarlılık %33.3 ve özgüllük %82.1 bulunmuştur. SII için AUC 0.414 olup, 2,475,000 cut-off değerinde duyarlılık %16.7 ve özgüllük %92.6 hesaplanmıştır. Bu bulgular, ikinci izlem biyobelirteçlerinin mortaliteyi öngörmeye sınırlı bir tanısal performansa sahip olduğunu, özellikle NLO'nun diğer belirteçlere kıyasla daha dengeli duyarlılık ve özgüllük sağladığını göstermektedir (Şekil 4.2, Tablo 4.16.).



**Şekil 4.2: İkinci İzlemde Standardize İnflamatuvar Belirteçlerin (NLO, PLO, SII) Mortalite Öngörüsündeki ROC Eğrileri**

**Tablo 4.16: İkinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirteçlerinin Mortalite Öngörüsüne İlişkin Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre)**

| Biyobelirteç                                                                                                                                                                                                                 | AUC   | Cut-off     | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|----------------|--------------|---------|---------|
| NLO İkinci izlem                                                                                                                                                                                                             | 0.518 | 4.33        | 66.7           | 70.5         | 12.5    | 97.1    |
| PLO İkinci izlem                                                                                                                                                                                                             | 0.367 | 215.0       | 33.3           | 82.1         | 10.5    | 95.1    |
| SII İkinci izlem                                                                                                                                                                                                             | 0.414 | 2,475,000.0 | 16.7           | 92.6         | 12.5    | 94.6    |
| <b>Kısaltmalar:</b> NLO= Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO= Platelet/Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi, AUC = ROC eğrisi altında kalan alan, PPV = Pozitif Prediktif Değer, NPV = Negatif Prediktif Değer. |       |             |                |              |         |         |

#### 4.7.1.3. Mortalite Durumuna Göre Kardiyak ve Renal Fonksiyon Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada mortalite durumuna göre EF ve GFH değişimleri karşılaştırılmıştır. EF’de azalma görülen hastaların %8,1’inde (n=3) mortalite gelişirken, EF’si değişmeyen veya artan hastalarda mortalite oranı %4,7 (n=3) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,666; Ki-kare testi). Benzer şekilde, GFH düzeyinde azalma olan hastalarda mortalite oranı %6,4 (n=5), GFH’si değişmeyen veya artan hastalarda ise %4,3 (n=1) bulunmuştur. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,713; Fisher’s exact test).

Sonuç olarak, çalışmamızda EF ve GFH değişimlerinin mortalite gelişimiyle anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. Bulgular, hastaların mortalite durumuna göre kardiyak ve renal fonksiyonel değişimlerini göstermekte olup Tablo 4.17’de sunulmuştur.

**Tablo 4.17: Mortalite Durumuna Göre Kardiyak ve Renal Fonksiyon Değişimlerinin Dağılımı**

| Değişken                   | Kategori         | Mortal-n (%) | Non-mortal n(%) | Toplam(N):101 | p (χ²)  |
|----------------------------|------------------|--------------|-----------------|---------------|---------|
| EF                         | Azaldı           | 3 (8,1)      | 34 (91,9)       | 37            | 0,666*  |
|                            | Değişmedi/ Arttı | 3 (4,7)      | 61 (95,3)       | 64            |         |
| GFH                        | Azaldı           | 5 (6.4)      | 73 (93.6)       | 78            | 0.713** |
|                            | Değişmedi/Arttı  | 1 (4.3)      | 22 (95.7)       | 23            |         |
| *Ki kare test              |                  |              |                 |               |         |
| **Fisher’s exact test      |                  |              |                 |               |         |
| Satır yüzdesi sunulmuştur. |                  |              |                 |               |         |

#### 4.7.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliği

##### 4.7.2.1. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Gelişimine Göre Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Birinci izlemde SDBY gelişen hastalarda üre ve kreatinin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, GFH değerleri ise daha düşüktü (tümü için  $p<0,001$ ). İkinci izlemde de benzer şekilde SDBY grubunda üre ve kreatinin düzeyleri anlamlı derecede yüksek, GFH değerleri ise düşük saptandı ( $p\leq 0,001$ ). Diğer parametreler (nötrofil, lenfosit, platelet ve

EKO-EF) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18: SDBY durumuna göre Birinci ve İkinci İzlemde Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

| İzlem         | Parametre                      | SDBY Var<br>(n=6)<br>Median (IQR) | SDBY Yok<br>(n=95)<br>Median (IQR) | Mann-Whitney U | p      |
|---------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------|--------|
| Birinci İzlem | Üre (mg/dL)                    | 126 (73.8)                        | 55 (27.0)                          | 33.5           | <0.001 |
|               | Kreatinin(mg/dL)               | 3.73 (1.46)                       | 1.49 (0.48)                        | 18.5           | <0.001 |
|               | GFH(mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 16.5 (8.0)                        | 45 (19.0)                          | 13.0           | <0.001 |
|               | Nötrofil (/µL)                 | 5515 (3605)                       | 5280 (2430)                        | 243.5          | 0.551  |
|               | Lenfosit (/µL)                 | 1835 (768)                        | 1910 (1100)                        | 270.5          | 0.835  |
|               | Platelet (/µL)                 | 223000 (55250)                    | 231000 (98000)                     | 260.5          | 0.725  |
|               | EF (%)                         | 55 (7.5)                          | 55 (15.0)                          | 206.0          | 0.230  |
| İkinci İzlem  | Üre (mg/dL)                    | 165 (90,0)                        | 68 (36,0)                          | 57.0           | 0.001  |
|               | Kreatinin (mg/dL)              | 6,03 (3,43)                       | 1,70 (0,63)                        | 7.0            | <0.001 |
|               | GFH(mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 8,5 (3,5)                         | 38,0 (17,0)                        | 4.0            | <0.001 |
|               | Nötrofil (/µL)                 | 6510 (3098)                       | 5420 (2580)                        | 193.0          | 0.186  |
|               | Lenfosit (/µL)                 | 1610 (1155)                       | 1730 (1120)                        | 262.5          | 0.746  |
|               | Platelet (/µL)                 | 236000 (164500)                   | 222000 (92000)                     | 261.5          | 0.736  |
|               | EF (%)                         | 50 (10,0)                         | 50 (20,0)                          | 281.0          | 0.951  |

#### 4.7.2.2. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Gelişimine Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması

Çalışmada SDBY gelişen (n=6) ve SDBY gelişmeyen (n=95) hastalar arasında NLO, PLO ve SII gibi inflamatuvar belirteçlerin birinci ve ikinci izlem dönemlerindeki değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, her iki izlem döneminde de inflamatuvar parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tüm

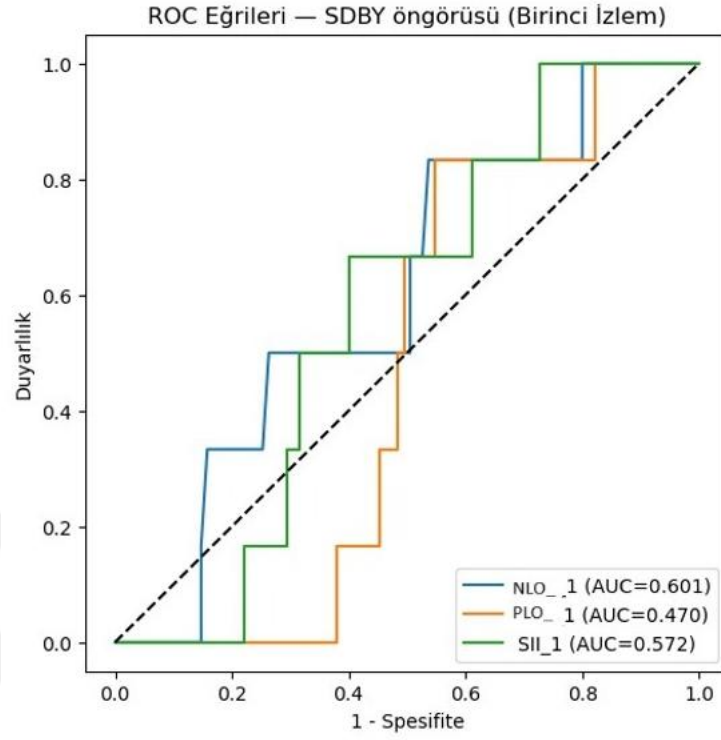
$p>0,05$ ). Birinci izlemde SDBY grubunda NLO, PLO ve SII median değerleri hafifçe daha yüksek bulunmuş; benzer şekilde ikinci izlemde de bu belirteçlerdeki artış eğilimi gözlenmiştir. Ancak bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır, yani inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri SDBY gelişimi açısından belirgin bir ayırıcı özellik göstermemiştir.

Sonuç olarak, bu bulgular inflamatuvar belirteçlerin SDBY gelişimini öngörmede sınırlı prediktif değer taşıdığını, ancak SDBY grubunda inflamatuvar aktivitenin genel olarak daha yüksek seyrettiğini düşündürmektedir. Ayrıntılı veriler tablo 4.19’ de sunulmuştur.

**Tablo 4.19: SDBY gelişmesine göre İnflamatuvar Belirteçlerin (NLO, PLO, SII) Karşılaştırılması**

| İzlem         | Parametre | SDBY Var (n=6)<br>Median (IQR) | SDBY Yok (n=95)<br>Median (IQR) | Mann-Whitney U | p     |
|---------------|-----------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|-------|
| Birinci izlem | NLO       | 3,10 (1,37)                    | 2,82 (1,34)                     | 227,0          | 0,405 |
|               | PLO       | 123,5 (27,5)                   | 122,0 (83,7)                    | 268,0          | 0,807 |
|               | SII       | 731.888 (310.533)              | 629.687 (415.704)               | 244,0          | 0,556 |
| İkinci izlem  | NLO       | 3,92 (4,22)                    | 3,02 (2,69)                     | 212,0          | 0,294 |
|               | PLO       | 168,5 (111,3)                  | 126,3 (107,9)                   | 236,0          | 0,481 |
|               | SII       | 1.083.181 (1.078.577)          | 635.518 (752.401)               | 215,0          | 0,315 |

Birinci izlem biyobelirteçleri kullanılarak yapılan ROC analizi sonuçlarına göre, SDBY öngörüsünde NLO, PLO ve SII’nin sınırlı ayırt edici güce sahip olduğu görüldü. NLO için AUC 0.601 olup, 2.69 cut-off değerinde duyarlılık %83.3 ve özgüllük %46.3 olarak belirlendi. PLO için AUC 0.470 olup, 116 cut-off noktasında duyarlılık %83.3, özgüllük %45.3 bulundu. SII için AUC 0.572 olup, 485,468.8 cut-off değerinde duyarlılık %100, özgüllük %27.4 olarak hesaplandı. Bu bulgular, birinci izlemde değerlendirilen biyobelirteçlerin SDBY öngörüsünde yüksek duyarlılığa karşın düşük özgüllüğe sahip olduğunu, özellikle SII’nin duyarlılığının çok yüksek ancak özgüllüğünün oldukça düşük kaldığını göstermektedir (Şekil 4.3, Tablo 4.20).



NLO\_1: AUC=0.601  
PLO\_1: AUC=0.470  
SII\_1: AUC=0.572

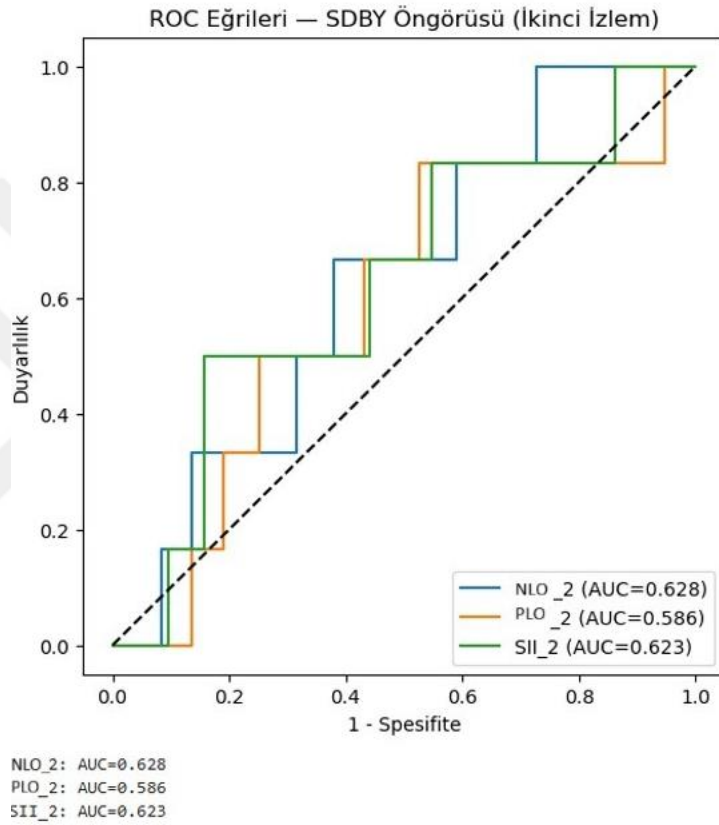
**Şekil 4.3: SDBY Gelişimini Öngörmeye Birinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri**

**Tablo 4.20: Birinci izlemde değerlendirilen NLO, PLO ve SII biyobelirteçlerinin SDBY gelişimini öngörmeye yönelik tanısal performansı (Youden Index'e göre).**

| Biyobelirteç                                                                                                                                                                                                                   | AUC   | Cut-off   | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|----------------|--------------|---------|---------|
| NLO birinci izlem                                                                                                                                                                                                              | 0.601 | 2.69      | 83.3           | 46.3         | 8.9     | 97.8    |
| PLO birinci izlem                                                                                                                                                                                                              | 0.470 | 116.0     | 83.3           | 45.3         | 8.8     | 97.7    |
| SII birinci izlem                                                                                                                                                                                                              | 0.572 | 485,468.8 | 100.0          | 27.4         | 8.0     | 100.0   |
| <b>Kısaltmalar:</b> NLO = Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO = Platelet/Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AUC = ROC eğrisi altında kalan alan, PPV = Pozitif Prediktif Değer, NPV = Negatif Prediktif Değer. |       |           |                |              |         |         |

İkinci izlem biyobelirteçleri üzerinden yapılan ROC analizi sonuçlarına göre, SDBY öngörüsünde NLO, PLO ve SII sınırlı fakat kısmen anlamlı ayırt edici özellikler göstermiştir.

NLO için AUC 0.628 olup, 3.54 cut-off değerinde duyarlılık %66.7 ve özgüllük %62.1 olarak hesaplanmıştır. PLO için AUC 0.586 bulunmuş, 122.86 cut-off noktasında duyarlılık %83.3 ve özgüllük %47.4 saptanmıştır. SII için AUC 0.623 olup, 1,455,339.3 cut-off değerinde duyarlılık %50.0 ve özgüllük %84.2 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, ikinci izlemde özellikle NLO ve SII'nin orta düzeyde öngörücü potansiyel taşıdığını, ancak genel olarak biyobelirteçlerin SDBY'yi yüksek doğrulukla öngörmekte sınırlı kaldığını ortaya koymaktadır (Şekil 4.4 , Tablo 4.21)



**Şekil 4.4: SDBY Gelişimini Öngörmeye İkinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri**

**Tablo 4.21: İkinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirteçlerinin SDBY Gelişimini Öngörmeye Yönelik Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre)**

| Biyobelirteç     | AUC   | Cut-off     | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|------------------|-------|-------------|----------------|--------------|---------|---------|
| NLO İkinci izlem | 0.628 | 3.54        | 66.7           | 62.1         | 10.0    | 96.7    |
| PLO İkinci izlem | 0.586 | 122.86      | 83.3           | 47.4         | 9.1     | 97.8    |
| SII İkinci izlem | 0.623 | 1,455,339.3 | 50.0           | 84.2         | 16.7    | 96.4    |

#### 4.7.2.3. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Durumuna Göre Kardiyak Fonksiyon Değişimi

Çalışmada, SDBY gelişen (n=6) ve SDBY gelişmeyen (n=95) hastalarda ejeksiyon fraksiyonu (EF) değişimi değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, SDBY grubundaki hastaların %10,8'inde (n=4) EF değerinde azalma, %2,0'ında (n=1) değişiklik olmama ve %6,7'sinde (n=1) artış saptanmıştır. Buna karşın SDBY gelişmeyen hastalarda %89,2 (n=33) EF azalması, %98,0 (n=48) EF'de değişiklik olmaması ve %93,3 (n=14) oranında EF artışı izlenmiştir. SDBY görülen olgularda EF azalması daha sık gözlenirse de bu fark istatistiksel düzeyde anlamlı değildi ( $p=0,232$ ) (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22: Son Dönem Böbrek Yetmezliği Gelişimine Göre Ejeksiyon Fraksiyonu Değişiminin Dağılımı**

| EF Değişimi | SDBY Var (n:6) | SDBY Yok (n:95) | Toplam (n:101) | p     |
|-------------|----------------|-----------------|----------------|-------|
| Azaldı      | 4 (10,8%)      | 33 (89,2%)      | 37             | 0,232 |
| Değişmedi   | 1 (2,0%)       | 48 (98,0%)      | 49             |       |
| Arttı       | 1 (6,7%)       | 14 (93,3%)      | 15             |       |

#### 4.7.3. Akut Kardiyovasküler Sonlanım

##### 4.7.3.1. Akut Kardiyovasküler Sonlanım Gelişme Durumuna Göre Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışmada AKVH gelişen (n=29) ve AKVH gelişmeyen (n=72) hastalar, birinci ve ikinci izlem dönemlerinde klinik ve laboratuvar parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Birinci izlem sonuçlarına göre, AKVH gelişen grupta nötrofil sayısının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu (6020 vs. 5095/ $\mu$ L,  $p=0,033$ ) ve EF anlamlı olarak daha düşük bulunduğu (45% vs. 55%,  $p=0,011$ ) saptanmıştır. Bu durum, akut kardiyovasküler olay gelişimiyle artmış inflamatuvar yanıt ve azalmış kardiyak performans arasında olası bir ilişkiyi düşündürmektedir.

İkinci izlemde de benzer eğilim korunmuş; AKVH gelişen hastalarda EF değerleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır (40% vs. 55%,  $p=0,003$ ). Diğer parametreler olan üre,

kreatinin, GFH, lenfosit ve platelet değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (tüm  $p>0,05$ ).

Sonuç olarak, bu bulgular düşük ejeksiyon fraksiyonu ve yüksek nötrofil düzeylerinin AKVH gelişimiyle ilişkili olabileceğini, bu parametrelerin hastalarda kardiyak olay riskinin biyokimyasal ve fonksiyonel göstergeleri olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ayrıntılı veriler Tablo 4.23'te sunulmuştur.

**Tablo 4.23: AKVH Gelişme Durumuna Göre Birinci ve İkinci İzlemde Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|               | Parametre                      | AKVH var<br>(n=29)<br>Median (IQR) | AKVH yok<br>(n=72)<br>Median (IQR) | Mann-Whitney U | p      |
|---------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------|
| Birinci izlem | Üre (mg/dL)                    | 54 (24.0)                          | 57.5 (27.5)                        | 915.0          | 0.333  |
|               | Kreatinin (mg/dL)              | 1.46 (0.56)                        | 1.55 (0.60)                        | 872.5          | 0.198  |
|               | GFH(mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 51 (25.0)                          | 42 (20.0)                          | 784.5          | 0.051  |
|               | Nötrofil (/µL)                 | 6020 (2965)                        | 5095 (2413)                        | 759.5          | 0.033  |
|               | Lenfosit (/µL)                 | 1910 (1210)                        | 1910 (993)                         | 1043.0         | 0.994  |
|               | Platelet (/µL)                 | 218000 (128000)                    | 236000 (66000)                     | 991.0          | 0.691  |
|               | EF (%)                         | 45 (20.0)                          | 55 (10.0)                          | 721.5          | 0.011  |
| İkinci izlem  | Üre (mg/dL)                    | 75 (62.0)                          | 67.5 (38.8)                        | 794.0          | 0.061  |
|               | Kreatinin (mg/dL)              | 1.73 (1.10)                        | 1.68 (0.68)                        | 885.0          | 0.233  |
|               | GFH(mL/dk/1.73m <sup>2</sup> ) | 39 (21.0)                          | 38 (20.5)                          | 987.5          | 0.671  |
|               | Nötrofil (/µL)                 | 5840 (3440)                        | 5245 (2348)                        | 802.5          | 0.070  |
|               | Lenfosit (/µL)                 | 1500 (1315)                        | 1830 (1065)                        | 862.0          | 0.172  |
|               | Platelet (/µL)                 | 211000 (147500)                    | 225500 (85750)                     | 960.0          | 0.528  |
|               | EF (%)                         | 40 (25.0)                          | 55 (18.8)                          | 673.5          | 0.003* |

#### 4.7.3.2. Akut Kardiyovasküler Hadise Gelişimine Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Çalışmada AKVH gelişen (n=29) ve gelişmeyen (n=72) hastalarda NLO, PLO ve SII düzeylerinin birinci ve ikinci izlem dönemlerindeki dağılımları incelenmiştir. Elde edilen

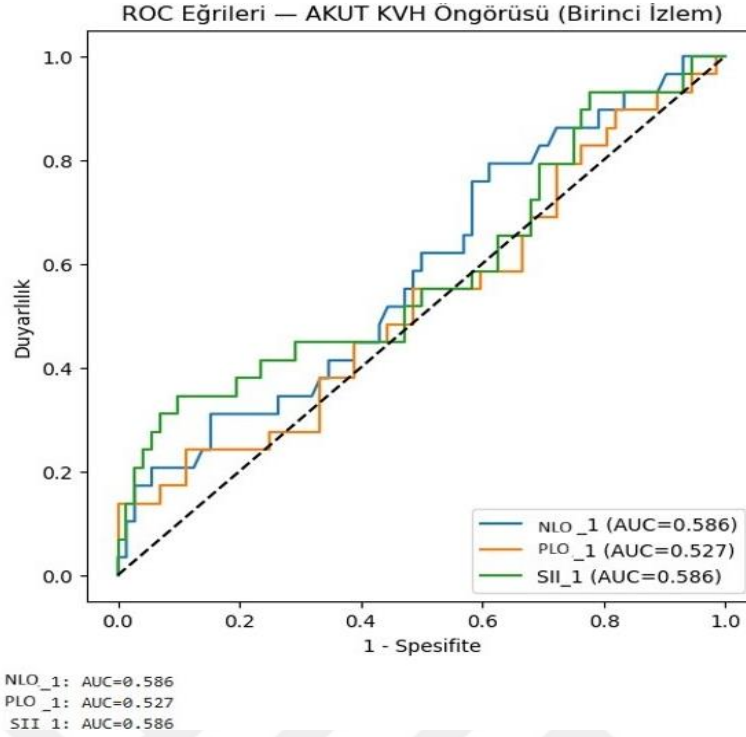
sonuçlara göre, inflamatuvar belirteçlerden yalnızca ikinci izlem NLO değerinin AKVH gelişen grupta anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,025$ ). Medyan değerlere göre, AKVH grubunda ikinci izlem NLO değeri 4,33 (IQR: 3,5) iken, AKVH gelişmeyen grupta bu değer 2,89 (IQR: 2,2) olarak belirlenmiştir.

Buna karşın, PLO ve SII değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (tüm  $p>0,05$ ). Bununla birlikte, AKVH grubunda hem birinci hem de ikinci izlemdeki parametrelerin medyan değerlerinin genellikle daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir, ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24: AKVH Gelişmesine Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması**

| İzlem         | Parametre | AKVH var<br>(n=29)<br>Median (IQR) | AKVH yok<br>(n=72)<br>Median (IQR) | Mann-Whitney U | p              |
|---------------|-----------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|
| Birinci izlem | NLO       | 2,92 (1,33)                        | 2,74 (1,33)                        | 864,0          | 0,177          |
|               | PLO       | 122,98 (90,2)                      | 121,81 (82,7)                      | 988,0          | 0,674          |
|               | SII       | 639091 (931836)                    | 626500 (335573)                    | 865,0          | 0,179          |
| İkinci izlem  | NLO       | <b>4,33 (3,48)</b>                 | 2,89 (2,20)                        | 746,0          | <b>0,025 *</b> |
|               | PLO       | 146,94 (125,6)                     | 126,24 (96,5)                      | 931,0          | 0,396          |
|               | SII       | 850617 (1074816)                   | 633240 (589971)                    | 846,0          | 0,137          |

Birinci izlem biyobelirteçleri kullanılarak yapılan ROC analizi sonuçlarına göre, AKVH öngörüsünde NLO, PLO ve SII'nin ayırt edici gücü sınırlı bulunmuştur. NLO için AUC 0.586 olup, 2.48 cut-off değerinde duyarlılık %79.3, özgüllük %38.9 olarak hesaplanmıştır. PLO için AUC 0.527 olup, 390.8 cut-off noktasında duyarlılık %13.8 ve özgüllük %100.0 bulunmuştur. SII için AUC 0.586 olup, 1,087,155.3 cut-off değerinde duyarlılık %34.5 ve özgüllük %90.3 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, NLO'nun daha yüksek duyarlılık sağladığını, PLO'nun ise düşük duyarlılığa rağmen özgüllüğünün tam olduğunu göstermektedir. Ancak genel olarak biyobelirteçlerin AKVH gelişimini güçlü biçimde öngörme kapasitesinin sınırlı olduğu görülmektedir (Şekil 4.5, Tablo 4.25).



**Şekil 4.5: AKVH Gelişimini Öngörmeye Birinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri**

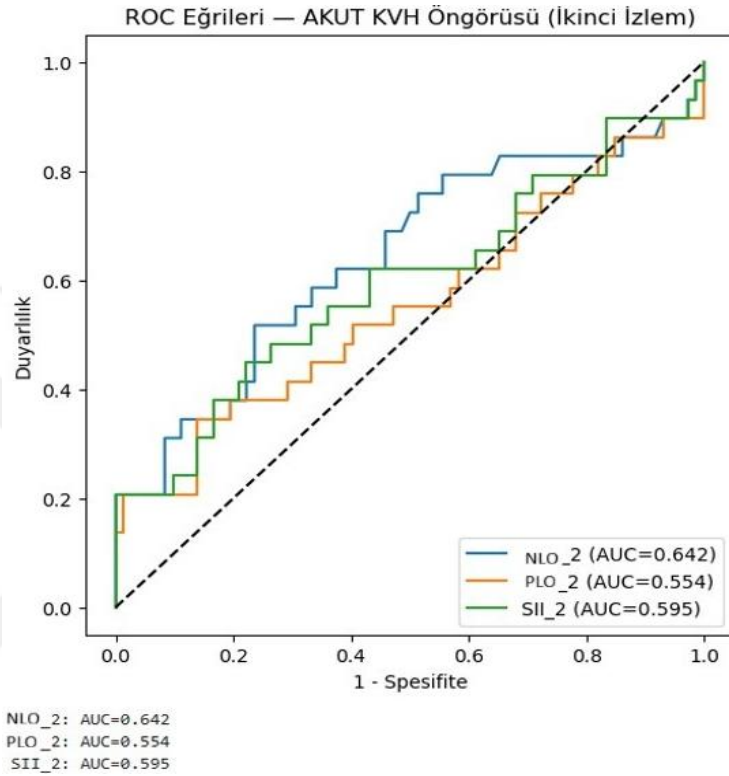
**Tablo 4.25: Birinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirteçlerinin AKVH Gelişimini Öngörmeye Yönelik Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre)**

| Biyobelirteç      | AUC   | Cut-off     | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|-------------------|-------|-------------|----------------|--------------|---------|---------|
| NLO birinci izlem | 0.586 | 2.48        | 79.3           | 38.9         | 34.3    | 82.4    |
| PLO birinci izlem | 0.527 | 390.8       | 13.8           | 100.0        | 100.0   | 74.2    |
| SII birinci izlem | 0.586 | 1,087,155.3 | 34.5           | 90.3         | 58.8    | 77.4    |

Kısaltmalar: NLO = Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO = Platelet/Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AUC = ROC eğrisi altında kalan alan, PPV = Pozitif Prediktif Değer, NPV = Negatif Prediktif Değer.

İkinci izlem biyobelirteçlerine ilişkin ROC analizi sonuçlarına göre, AKVH öngörüsünde NLO, PLO ve SII'nin ayırt edici gücü orta düzeyde bulunmuştur. NLO için AUC 0.642 olup, 4.33 cut-off noktasında duyarlılık %51.7, özgüllük %76.4, pozitif prediktif değer %46.9 ve negatif prediktif değer %79.7 olarak hesaplanmıştır. PLO için AUC 0.554 bulunmuş, 213.4 cut-off değerinde duyarlılık %34.5 ve özgüllük %86.1 saptanmıştır. SII için

AUC 0.595 olup, 1,130,913.7 cut-off noktasında duyarlılık %44.8 ve özgüllük %77.8 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, ikinci izlemde özellikle NLO'nun diğer biyobelirteçlere göre daha dengeli bir duyarlılık ve özgüllük sağladığını, ancak genel olarak biyobelirteçlerin AKVH gelişimini öngörmeye sınırlı doğruluk sunduğunu göstermektedir (Şekil 4.6, Tablo 4.26).



**Şekil 4.6: AKVH Gelişimini Öngörmeye İkinci İzlemde NLO, PLO ve SII için ROC Eğrileri**

**Tablo 4.26: İkinci İzlemde Değerlendirilen NLO, PLO ve SII Biyobelirteçlerinin AKVH Gelişimini Öngörmeye Yönelik Tanısal Performansı (Youden Index'e Göre)**

| Biyobelirteç     | AUC   | Cut-off     | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|------------------|-------|-------------|----------------|--------------|---------|---------|
| NLO İkinci izlem | 0.642 | 4.33        | 51.7           | 76.4         | 46.9    | 79.7    |
| PLO İkinci izlem | 0.554 | 213.4       | 34.5           | 86.1         | 50.0    | 76.5    |
| SII İkinci izlem | 0.595 | 1,130,913.7 | 44.8           | 77.8         | 44.8    | 77.8    |

Kısaltmalar: NLO = Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO = Platelet/Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, AUC = ROC eğrisi altında kalan alan, PPV = Pozitif Prediktif Değer, NPV = Negatif Prediktif Değer.

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Akut Diyaliz Kalite Girişimi (ADQI) 16. Uzlaşı Raporu sınıflamasına göre tanımlanmış kronik kardiyorenal (Tip 2) ve kronik renokardiyak (Tip 4) sendrom tanıılı 101 hastanın izlem verileri değerlendirilmiştir. İzlem süresince mortalite %5,9, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) %5,9 ve akut kardiyovasküler hadise (AKVH) %28,7 oranında saptanmıştır. Hastaların yaklaşık üçte birinde ejeksiyon fraksiyonunda (EF) azalma, dörtte üçünde ise tahmini glomerüler filtrasyon hızında (GFH) düşüş izlenmiştir.

İnflamatuvar belirteçler ile klinik sonlanımlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren analizler, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve sistemik immün-inflamasyon indeksinin (SII) mortalite ve SDBY gibi uzun dönem sonlanımları öngörmede sınırlı performansa sahip olduğunu göstermiştir. Ancak izlem sürecinde NLO düzeylerindeki artış, AKVH gelişen olgularda anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, dinamik inflamatuvar yanıtın, statik ölçümlerden daha değerli bir prognostik gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

NLO, yalnızca AKVH gelişen olgularda belirgin artış göstermiş; mortalite ve SDBY ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde ise yüksek NLO düzeylerinin hem kardiyak hem de renal olumsuz sonlanımlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yoshitomi ve ark. (256 KBH hastası) yüksek NLO'nun hızlı GFH kaybı ve diyaliz gereksinimini bağımsız olarak öngördüğünü belirtmiştir. Xu ve ark. (2025, 36 çalışma, 26 074 hasta) yaptıkları meta-analizde, NLO yüksekliğinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler ölüm riskini yaklaşık %20 oranında artırdığını bildirmiştir. Ancak bazı akut koroner sendrom ve kalp yetmezliği kohortlarında, çok değişkenli analizlerde bu ilişki kaybolmuştur. (45–48)

Bizim kohortumuzda NLO'nun mortalite ve SDBY öngörüsündeki düşük ayırt gücü, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, hasta grubunun ileri evre ve yüksek bazal inflamatuvar yüke sahip olması ve izlem süresinin kısa kalmasıyla açıklanabilir. Buna karşın, izlem sırasındaki NLO artışının AKVH riskindeki yükselişi yansıtması, bu parametrenin seri ölçümlerle takip edilmesinin klinik değerini ortaya koymaktadır.

PLO'nun hem mortalite hem SDBY hem de AKVH ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ROC analizleri de bu parametrenin sınırlı ayırt gücünü

doğrulamıştır. Literatürde PLO'nun inflamasyon ve tromboz eğilimini yansıttığı, yüksek PLO değerlerinin özellikle hemodiyaliz hastalarında artmış mortalite riskiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Zhang et al., 2023). Ancak bazı geniş kohort çalışmalarında, örneğin Mayne ve ark.'nın 1700'den fazla diyaliz hastasını içeren analizinde, PLO'nun bağımsız prognostik değerinin bulunmadığı rapor edilmiştir.(62,63)

Bizim çalışmamızda PLO'nun anlamlı fark yaratmaması, bazal inflamatuvar yükün yüksekliği, olay sayısının azlığı ve antiplatelet ilaç kullanımı gibi karıştırıcı etkenlere duyarlılığıyla açıklanabilir. Bu nedenle PLO'nun klinik karar süreçlerinde tek başına değil, NLO ve SII gibi diğer belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir.

SII değerleri mortalite, SDBY ve AKVH gibi klinik sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. ROC analizlerinde SII'nin AUC değerleri 0,5–0,6 aralığında kalmıştır. Buna karşın literatürde, yüksek SII değerlerinin KBH, kalp yetmezliği ve hemodiyaliz popülasyonlarında artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Ma et al., 2024; Zhu et al., 2023; Özmen et al., 2022).(64-66)

Bizim kohortumuzun homojen ve ileri evre KRS hastalarından oluşması, bazal inflamatuvar yükün yüksek olmasına ve SII'nin risk ayırtırmadaki duyarlılığının azalmasına yol açmış olabilir. Ayrıca ölçümlerin sadece iki zaman noktasında yapılması, SII'nin dinamik değişimini yansıtamamıştır. Bu nedenlerle SII'nin KRS popülasyonlarında tek başına prognostik bir belirteç olarak kullanımı sınırlı görünmektedir.

Çalışmamız, kronik kardiyorenal sendromda inflamasyonun patofizyolojik önemini desteklemekle birlikte, hematolojik indekslerin tek başına prognostik değerinin sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu durum, kardiyorenal sendromun çok faktörlü doğasını yansıtmakta ve biyobelirteç temelli risk modellerinde multifaktöriyel yaklaşımların gerekli olduğunu vurgulamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, kronik kardiyorenal ve renokardiyak sendromlu ileri evre hastalarda NLO, PLO ve SII gibi inflamatuvar indekslerin tek başlarına uzun dönem klinik sonuçları için güçlü öngördürücüler olmayabileceğini göstermiştir. Buna rağmen, özellikle izlemdeki NLO artışının akut kardiyovasküler olay riski ile anlamlı biçimde ilişkili bulunması; bu indekslerin belirli bağlamlarda faydalı olabileceğine işaret etmektedir.

Bulgularımız, inflamatuvar belirteçlerin klinik karar süreçlerine entegrasyonu konusunda dikkatli ve çok yönlü bir değerlendirme gerekliliğini ortaya koymakta; bu tür belirteçlerin en verimli şekilde, diğer klinik göstergeler ve tekrarlanan ölçümlerle desteklenmiş risk modelleri içinde değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Kardiyorenal sendrom gibi kompleks hastalık gruplarında biyobelirteçlerin klinik kullanımıyla ilgili literatüre katkı sağlaması ve ileride yapılacak daha geniş ölçekli, uzun dönemli çalışmalara zemin hazırlaması açısından bu çalışmanın değerli olduğu kanaatindeyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuç

Bu çalışma, kronik kardiyorenal (Tip 2) ve renokardiyak (Tip 4) sendromlu hastalarda NLO, PLO ve SII gibi hematolojik inflamasyon indekslerinin mortalite, SDBY ve AKVH gibi klinik sonlanımları öngörmedeki performansını değerlendirmiştir. Bulgular, bu belirteçlerin genel olarak sınırlı prognostik güce sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, izlem sürecinde NLO'daki artışın akut kardiyak olay gelişimiyle anlamlı biçimde ilişkili bulunması, dinamik inflamatuvar yanıtın klinik izlemde dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

### 6.2. Öneriler

1. Kardiyorenal sendromda inflamatuvar indekslerin değerlendirilmesi, klinik karar süreçlerine yardımcı olabilir; ancak bu belirteçler tek başına değil, diğer klinik ve biyokimyasal parametrelerle birlikte yorumlanmalıdır.
2. İzlem süresince artan NLO değerleri, akut kardiyak olay riski açısından uyarıcı kabul edilmeli ve bu hastalar daha yakından takip edilmelidir.
3. PLO ve SII gibi göstergelerin değişken sonuçlar verebildiği göz önünde bulundurulmalı; tedavi, komorbidite ve ilaç kullanımı gibi etkenler dikkate alınmalıdır.
4. Daha geniş örneklemlili, prospektif ve çok merkezli çalışmalar, bu belirteçlerin prognostik değerini ve klinik kullanılabilirliğini daha net ortaya koyacaktır.
5. Kardiyorenal sendromun heterojen doğası göz önüne alınarak, alt tipler bazında analizler ve dinamik ölçümler planlanmalı; bu yaklaşım hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKÇALAR

1. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JE, Chang TI, Costa S, Lentine KL, vd. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 16 Nisan 2019 [a.yer 05 Temmuz 2025];139(16):e840-78. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000664>
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, vd. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* [Internet]. Mart 2010 [a.yer 06 Temmuz 2025];31(6):703-11. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2838681/>
3. Dai X, Zhou B, Fan S, Xiao HB. Cardiorenal syndrome: a Bright idea with earlier roots. *Br J Cardiol* [Internet]. 22 Nisan 2021 [a.yer 08 Temmuz 2025];28(2):22. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8822507/>
4. Parmar SS, Muthuppalaniappan V, Banerjee D. Gaps in Modern Heart Failure and Chronic Kidney Disease Research. 04 Ocak 2023 [a.yer 06 Temmuz 2025]; Erişim adresi: [https://www.ecrijournal.com/articles/gaps-modern-heart-failure-and-chronic-kidney-disease-research?language\\_content\\_entity=en](https://www.ecrijournal.com/articles/gaps-modern-heart-failure-and-chronic-kidney-disease-research?language_content_entity=en)
5. Prevalence and clinical profile of kidney disease in patients with chronic heart failure. Insights from the Spanish cardiorenal registry. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* [Internet]. 01 Ocak 2024 [a.yer 06 Temmuz 2025];77(1):50-9. Erişim adresi: <https://www.revespcardiol.org/en-prevalence-and-clinical-profile-of-kidne-articulo-S1885585723001408>
6. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, vd. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. Haziran 2011;26(6):1862-71.
7. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, vd. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. Haziran 2012;40(4):298-308.
8. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *JACC* [Internet]. 04 Kasım 2008 [a.yer 05 Temmuz 2025];52(19):1527-39. Erişim adresi: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
9. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. Şubat 2014;35(7):455-69.
10. House AA, Anand I, Bellomo R, Cruz D, Bobek I, Anker SD, vd. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. Mayıs 2010;25(5):1416-20.

- 11.Chuasuwan A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol.* Ocak 2012;32(1):31-9.
- 12.Prastaro M, Nardi E, Paolillo S, Santoro C, Parlati ALM, Gargiulo P, vd. Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease. *Journal of Clinical Ultrasound* [Internet]. 2022 [a.yer 12 Temmuz 2025];50(8):1110-24. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcu.23265>
- 13.Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev* [Internet]. 01 Mayıs 2015 [a.yer 12 Temmuz 2025];20(3):259-72. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9460-9>
- 14.Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 04 Kasım 2008;52(19):1527-39.
- 15.Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review. *J Crit Care.* Şubat 2018;43:122-7.
- 16.Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* [Internet]. 01 Mayıs 2008 [a.yer 12 Temmuz 2025];34(5):957-62. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1017-8>
- 17.Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, vd. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 16 Nisan 2019;139(16):e840-78.
- 18.Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, vd. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 17 Şubat 2009;53(7):589-96.
- 19.Kumar U, Garimella PS, Wettersten N. Cardiorenal syndrome-Pathophysiology. *Cardiol Clin* [Internet]. Ağustos 2019 [a.yer 05 Temmuz 2025];37(3):251-65. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658134/>
- 20.Peng X, Zhang HP. Acute Cardiorenal Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Assessment, and Treatment. *Rev Cardiovasc Med.* Şubat 2023;24(2):40.
- 21.Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation* [Internet]. 28 Ağustos 2018 [a.yer 06 Temmuz 2025];138(9):929-44. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814>
- 22.Zhang H, Sun SC. NF-κB in inflammation and renal diseases. *Cell Biosci.* 2015;5:63.
- 23.Delgado-Valero B, Cachofeiro V, Martínez-Martínez E. Fibrosis, the Bad Actor in Cardiorenal Syndromes: Mechanisms Involved. *Cells* [Internet]. Temmuz 2021 [a.yer 13 Temmuz 2025];10(7):1824. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/7/1824>

24. Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, Shokoji T, Yao L, Fan YY, vd. Role of NAD(P)H oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II. *Hypertension*. Mayıs 2005;45(5):860-6.
25. Ushio-Fukai M, Zafari AM, Fukui T, Ishizaka N, Griendling KK. p22phox is a critical component of the superoxide-generating NADH/NADPH oxidase system and regulates angiotensin II-induced hypertrophy in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 20 Eylül 1996;271(38):23317-21.
26. Nakagami H, Takemoto M, Liao JK. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. Temmuz 2003;35(7):851-9.
27. Modaresi A, Nafar M, Sahraei Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*. Mayıs 2015;9(3):165-79.
28. Cho E, Kim M, Ko YS, Lee HY, Song M, Kim MG, vd. Role of inflammation in the pathogenesis of cardiorenal syndrome in a rat myocardial infarction model. *Nephrol Dial Transplant*. Kasım 2013;28(11):2766-78.
29. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev* [Internet]. 01 Ocak 2020 [a.yer 15 Temmuz 2025];25(1):21-30. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09881-3>
30. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. Ağustos 2020 [a.yer 15 Temmuz 2025];9(8):2359. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2359>
31. Cho ME, Brunt VE, Shiu YT, Bunsawat K. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a clinical perspective. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 01 Temmuz 2025 [a.yer 15 Temmuz 2025];329(1):H135-53. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12180289/>
32. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in congestive heart failure and chronic kidney insufficiency: the cardio renal anemia syndrome. *Perspect Biol Med*. 2004;47(4):575-89.
33. McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. Nisan 2021 [a.yer 15 Temmuz 2025];11(1):35-45. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7983020/>
34. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity* [Internet]. 15 Mart 2016 [a.yer 20 Temmuz 2025];44(3):450-62. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794754/>
35. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease—Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci* [Internet]. 30 Aralık 2019 [a.yer

- 20 Temmuz 2025];21(1):263. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981831/>
36. Ang SP, Chia JE, Jaiswal V, Hanif M, Iglesias J. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 21 Şubat 2024 [a.yer 07 Ağustos 2025];13(5):1212. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10931846/>
37. Neuen BL, Leather N, Greenwood AM, Gunnarsson R, Cho Y, Mantha ML. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2016;38(1):70-6.
38. Qiu J, Huang X, Kuang M, Wang C, Yu C, He S, vd. Evaluating the prognostic value of systemic immune-inflammatory index in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* [Internet]. 12 Haziran 2024 [a.yer 07 Ağustos 2025];11(5):3133-45. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11424332/>
39. Wang Z, Qin Z, Yuan R, Guo J, Xu S, Lv Y, vd. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker for advanced chronic heart failure with renal dysfunction. *ESC Heart Fail*. Şubat 2023;10(1):478-91.
40. Shi S, Kong S, Ni W, Lu Y, Li J, Huang Y, vd. Association of the Systemic Immune-Inflammation Index with Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *J Inflamm Res* [Internet]. 27 Mart 2023 [a.yer 07 Ağustos 2025];16:1343-56. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10065009/>
41. Yavuz YE, Tatar S, Şahin AT, Aslan M. Predictive role of nutritional and immune-inflammatory indexes in the diagnostic work-up and risk stratification of heart failure with preserved ejection fraction. *Minerva Cardiol Angiol*. 27 Haziran 2025;
42. Ajibowo AO, Okobi OE, Emore E, Soladoye E, Sike CG, Odoma VA, vd. Cardiorenal Syndrome: A Literature Review. *Cureus* [Internet]. [a.yer 07 Ağustos 2025];15(7):e41252. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10389294/>
43. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation*. 28 Ağustos 2018;138(9):929-44.
44. George SM, Kalantarina K. The role of imaging in the management of cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol*. 24 Ocak 2011;2011:245241.
45. Carollo C, Sorce A, Cirafo E, Ciuppa ME, Mulè G, Caimi G. Silent Inflammation, Loud Consequences: Decoding NLR Across Renal, Cardiovascular and Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. Ocak 2025 [a.yer 26 Ekim 2025];26(17):8256. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/17/8256>
46. Xu Y, Chen Y, Mai X, Zhang M. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the clinical outcomes of chronic kidney diseases: an update systematic review and meta-

analysis. BMC Nephrology [Internet]. 28 Temmuz 2025 [a.yer 26 Ekim 2025];26(1):419. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04363-1>

47. Altunoren O, Akkus G, Sezal DT, Ciftcioglu M, Guzel FB, Isiktas S, vd. Does neutrophil to lymphocyte ratio really predict chronic kidney disease progression? Int Urol Nephrol [Internet]. 01 Ocak 2019 [a.yer 26 Ekim 2025];51(1):129-37. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1994-7>
48. Yang Y, Xu Y, Wang J, Zhai X, Jiang H. Predictive efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio for long-term prognosis in new onset acute coronary syndrome: a retrospective cohort study. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 30 Kasım 2020 [a.yer 26 Ekim 2025];20:500. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7706201/>



## **EKLER**

### **Ek 1: Özgeçmiş**

**Adı Soyadı:** Zeynep Akgün

**Lise Eğitimi:** Söke Cumhuriyet Anadolu Lisesi (2009-2012)

**Lisans Eğitimi:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2014-2020)

**İş Deneyimi:** Erzurum Pasinler İbrahim Hakkı Devlet Hastanesi Pratisyen Hekimliği (2020-2021)

**Uzmanlık Eğitimi:** 2021 yılında Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimine başladı

**Tez Başlığı ve Danışmanı:** 'Kardiyorenal Sendrom Gelişen Hastalarda İnflamasyon Durumunun Kardiyovasküler Sonlanım, Son Dönem Böbrek Hastalığına İlerleyiş ve Mortalite ile İlişkisi' başlıklı uzmanlık tezini, Prof. Dr. Zehra Eren danışmanlığında tamamladı.

**Yabancı Dil:** İngilizce

#### **Bildiriler:**

1) Haziran 2023 / İç Hastalıkları Derneği Yıllık Kongresi/ Sözlü Sunum