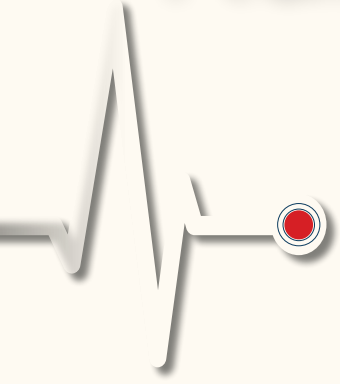


Kardiyovasküler Akademi Bülteni



DERLEMELER / REVIEWS

Nörokardiyolojide Akustik Rinometri
Işınso Karaoğlu.

Erişkin RSV Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Etkileri
Çelebi Aylan ve ark.

ORIGINAL RESEARCHES / ORJİNAL ARAŞTIRMALAR

Side-branch Predilation in Provisional PCI
Turna and Bas.

iFR and FFR in Coronary Syndromes
Önal et al.

Akustik Rinometri ve Periferik Sempatik Reaktivite
Karaoğlu ve Pınar.

Kardiyometabolik Risk Biyobelirteçlerinde Cinsiyet Farklılıkları
Ziaitorbati et al.

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Dirençli Hipertansiyon ve Renal Stentleme
Çiçek ve ark.



2026

Ağustos-August

Cilt-Volume: 4 • Sayı-Issue: 2



**2026****Ağustos-August****Cilt-Volume: 4 • Sayı-Issue: 2****Bulletin of Cardiovascular Academy****Kardiyovasküler
Akademi Bülteni****EDİTÖRLER KURULU/EDITORIAL BOARD****Kardiyovasküler Akademi Derneği Adına Sahibi/ Owner
on Behalf of the Cardiovascular Academy Society****Prof. Dr. Ömer KOZAN**Başkent Üniversitesi, İstanbul Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye**E-mail:** omerkozan@baskent.edu.tr**Baş Editör/Editor-in-Chief****Prof. Dr. Berkay EKİCİ**Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye**E-mail:** berkay.ekici@gmail.com**Yardımcı Editör/Associate Editor****Doç. Dr. Özgür KIRBAŞ**

Serbest Hekim, Kardiyoloji, Ankara, Türkiye

E-mail: ozgurkibas@yahoo.com**Uzm. Dr. Ömer Işık**

Muş Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Muş, Türkiye

E-mail: drr.omr@gmail.com**Danışma Kurulu/Advisory Board****Prof. Dr. A. Oktay ERGENE**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye**E-mail:** oktayergene@yahoo.com.tr**Prof. Dr. Ertekin Utku ÜNAL**Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**E-mail:** ertekin.unal@ufuk.edu.tr**Prof. Dr. Evrim Eylem AKPINAR**Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye**E-mail:** drevrimeylem@gmail.com**Doç. Dr. Ceyla Konca DEĞERTEKİN**Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye**E-mail:** ceyla.konca@ufuk.edu.tr**Prof. Dr. Mehdi ZOGHI**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye**E-mail:** mehdi.zoghi@ege.edu.tr**Doç. Dr. Oktay ŞENÖZ**İzmir Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye**E-mail:** oktayssss@hotmail.com**Prof. Dr. Pınar TÜRKER DUYULER**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Şehir Hastanesi, Kardiyoloji
Kliniği, İzmir, Türkiye**E-mail:** turkerpinar1982@hotmail.comDerginin "Yayın Etiği" ve "Yazarlara Bilgi" konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://kvbulten.com/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Kardiyovasküler Akademi Bülteni, EBSCO tarafından indekslenmektedir.

Dergi çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

Sahip: Kardiyovasküler Akademi Derneği Adına Ömer Kozan**Sorumlu Yönetici:** Berkay EkiciPlease refer to the journal's webpage (<https://kvbulten.com/>) for "Aims and Scope", "Instructions to Authors" and "Ethical Policy".

The editorial and publication process of the Bulletin of Cardiovascular Academy are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.

The Bulletin of Cardiovascular Academy is indexed in EBSCO, IdealOnline and TR Citation Index.

The journal is published electronically.

Owner: Ömer Kozan on behalf of Cardiovascular Academy Society**Responsible Manager:** Berkay Ekici**İletişim:** Kardiyovasküler Akademi Derneği**Adres/Address:** Mansuroğlu Mah. Ankara Cad. No.147 Özkanlar Murat Apt.

K:3 D:11 Bayraklı, İzmir, Türkiye

Telefon/Phone: +90 535 463 85 75**E-posta/E-mail:** info@kvakademi.org**Galenos Yayınevi****Yayınevi İletişim/Publisher Contact****Adres/Address:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye**Telefon/Phone:** +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03**E-posta/E-mail:** info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr**Yayıncı Sertifika Numarası:** 14521**Yayın Tarihi/Publishing Date:** Eylül/September 2026**E-ISSN:** 2980-261X

Yılda üç kez yayınlanır. • International scientific journal published triannually.



2026

Ağustos-August

Cilt-Volume: 4 • Sayı-Issue: 2

Bulletin of Cardiovascular Academy

Kardiyovasküler
Akademi Bülteni

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEMELER / REVIEWS

- 52 **Kardiyovasküler Otonom Regülasyonun Olası Periferik Yansıması Olarak Ultradiyen Nazal Siklus: Akustik Rinometrinin Nörokardiyolojik Potansiyeli**
Ultradian Nasal Cycle as a Potential Peripheral Reflection of Cardiovascular Autonomic Regulation: The Neurocardiological Potential of Acoustic Rhinometry
Işinsu Karaoğlu; Ankara, Türkiye
- 58 **Erişkinlerde Respiratuvar Sinsityal Virüs Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Hastalık Yüğü, Kardiyak Komplikasyonlar, Patofizyoloji ve Korunma Stratejileri**
Respiratory Syncytial Virus Infection and Cardiovascular Diseases in Adults: Disease Burden, Cardiac Complications, Pathophysiology, and Prevention Strategies
Simge Çelebi Aylan, Mohammad Ziaieitorbatı, İsmail Hakkı Güngör; Ankara, Türkiye

ORIGINAL RESEARCHES / ORJİNAL ARAŞTIRMALAR

- 69 **Selected Side-branch Predilation Before Provisional Main-vessel Stenting in Coronary Bifurcation Lesions: A Case Series With Bail-out Two-stent Conversion**
Koroner Bifurkasyon Lezyonlarında Provizyonel Ana Dal Stentleme Öncesinde Seçilmiş Yan Dal Predilatasyonu: Bail-out İki Stente Dönüşüm İçeren Bir Olgu Serisi
Fahrettin Turna, Ali Bas; Sakarya, Türkiye
- 78 **Functional Assessment of Non-culprit Lesions Using Instantaneous Wave-free Ratio and Fractional Flow Reserve in Patients with Acute and Chronic Coronary Syndromes: A Retrospective Cohort Study**
Akut ve Kronik Koroner Sendromlu Hastalarda Non-kulprit Lezyonların Anlık Dalgasız Oran ve Fraksiyonel Akım Rezervi Kullanılarak Fonksiyonel Değerlendirilmesi: Retrospektif Kohort Çalışması
Çağatay Önal, Çetin Geçmen, Cem Doğan, Zübeyde Bayram, Büşra Güvendi Şengör, Nihal Özdemir; İzmir, İstanbul, Türkiye
- 84 **Genç Kadınlarda Akut Şiddetli Egzersizin Nazal Pasaj Hacmi Üzerine Etkileri: Kardiyovasküler Sempatik Reaktivite Perspektifi**
Effects of Acute Strenuous Exercise on Nasal Passage Volume in Young Females: A Cardiovascular Sympathetic Reactivity Perspective
Işinsu Karaoğlu, Lamia Pınar; Ankara, Türkiye
- 90 **Kardiyometabolik Risk Biyobelirteçlerinde Cinsiyet Farklılıkları ve Klinik Etkileşimleri: Kesitsel Bir Analiz**
Gender Differences in Cardiometabolic Risk Biomarkers and Their Clinical Interactions: A Cross-sectional Analysis
Mohammad Ziaieitorbatı, Müşteba Bayramzadeh, Shali Ziaieitorbatı, Saadet Aydın, Hayrudin Alibaşçı; Ankara, İzmir, Konya, Türkiye

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 103 **Dirençli Hipertansiyon ve Progresif Böbrek Fonksiyon Bozukluğu ile Başvuran Yaygın Aterosklerozlu Hastada Kritik Sol Renal Arter Ostiyal Darlığının Perkütan Tedavisi**
Percutaneous Treatment of Critical Left Renal Artery Ostial Stenosis in a Patient with Diffuse Atherosclerosis Presenting with Resistant Hypertension and Progressive Renal Dysfunction
Melis Çiçek, Sena Nur Köroğlu, Emir Kaan Kalkan, Fjoralba Murtagj; Ankara, Türkiye; Tiran, Arnavutluk



Kardiyovasküler Otonom Regülasyonun Olası Periferik Yansıması Olarak Ultradiyen Nazal Siklus: Akustik Rinometrinin Nörokardiyolojik Potansiyeli

Ultradian Nasal Cycle as a Potential Peripheral Reflection of Cardiovascular Autonomic Regulation: The Neurocardiological Potential of Acoustic Rhinometry

İşinsu Karaoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Sirkadiyen ritimlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki homeostatik ve patofizyolojik etkileri ile ilgili oldukça geniş bilimsel kaynak vardır. Ancak, otonom osilatörler tarafından üretilen ve sirkadiyen sistemle etkileşim içinde olan, 24 saatten kısa periyotlarla tekrarlayan ultradiyen ritimlerin kalp ve damar sistemindeki dinamik modülasyonları, daha yeni bir araştırma konusu olarak gündeme gelmektedir. Kardiyovasküler sistem; arteriyel kan basıncı dalgalanmaları, kalp hızı değişkenliği ve katekolamin düzeylerinde belirgin ultradiyen salınımlar sergiler. Bu salınımlar, merkezi sinir sistemindeki otonom osilatör düzenekleri ile periferik sempatovagal dengenin dinamik ve karşılıklı etkileşimiyle ilişkilidir. Kalbin elektriksel aktivitelerini temel alan mevcut otonomik değerlendirmeler, bu santral deşarjların periferik efektör yataklardaki vasküler etkilerini her zaman tam olarak yansıtamamaktadır. Dolayısıyla, geleneksel kardiyovasküler otonomik testlerin sistemik mikrosirkülatuar yansımaları kantitatif verilere dönüştürmedeki sınırlılığı, periferik sempatik reaktiviteyi değerlendirmede non-invaziv ve objektif tamamlayıcı yöntemlerin araştırılmasının önemini artırmaktadır. Bu doğrultuda, otonom sinir sisteminin dual kontrolü altında olan yoğun vasküler yapısıyla nazal mukoza ve burun boşluğundaki periyodik hacim değişimleri (ultradiyen nazal siklus), santral otonomik çıktılarının periferdeki yansımalarını incelemek adına elverişli bir mikrosirkülasyon modeli sunabilir. Akustik rinometrinin ise, lokal bir nazal ölçüm yöntemi olmasına karşın, sistemik sempatik aktiviteyle ilişkili olabilecek anlık nazal geometrik değişimleri sayısal verilere dönüştürerek kardiyoloji araştırmalarında potansiyel bir dolaylı otonomik gösterge modeli sunabileceği hipotezi ileri sürülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ultradiyen ritim, akustik rinometri, kardiyovasküler otonom kontrol, nazal siklus, sempatik tonus, nörokardiyoloji

Abstract

Although the homeostatic and pathophysiological impacts of circadian rhythms on the cardiovascular system are well-documented in the literature, the cardiovascular dynamic modulations of ultradian rhythms—which are generated by autonomous oscillators that interact with the circadian system and recur with periods shorter than 24 hours—have emerged as a novel focus of research. The cardiovascular system exhibits prominent ultradian oscillations at the levels of arterial blood pressure fluctuations, heart rate variability, and catecholamine levels. These oscillations occur through a dynamic and reciprocal interplay between peripheral sympathovagal balance and autonomous oscillator mechanisms within the central nervous system that interact with the circadian system. Current autonomic assessments based on cardiac electrical activities do not always fully reflect the vascular effects of these central discharges within peripheral effector beds. Therefore, the limitation of conventional cardiovascular autonomic tests in converting systemic microcirculatory reflections into quantitative data enhances the importance of investigating non-invasive and objective complementary methods to assess peripheral sympathetic reactivity. In this regard, the nasal mucosa, with its dense vascular structure under dual autonomic control, along with the periodic volume changes in



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi İşinsu Karaoğlu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: isinsukaraoglu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7973-5813

Geliş Tarihi/Received: 22.07.2026 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.08.2026 **Yayınlanma Tarihi/Published Date:** 25.09.2026

Atıf/Cite this article as: Karaoğlu I. Ultradian nasal cycle as a potential peripheral reflection of cardiovascular autonomic regulation: the neurocardiological potential of acoustic rhinometry. Bull Cardiovasc Acad. 2026;4(2):52-57



Copyright© 2026 Yazar(lar). Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

the nasal cavity (the ultradian nasal cycle), may offer a suitable microcirculation model for evaluating the peripheral reflections of central autonomic outputs. Accordingly, it is hypothesized that acoustic rhinometry—despite its nature as a localized nasal assessment method—may serve as a potential indirect autonomic indicator model in cardiovascular research by converting instantaneous nasal geometric changes potentially associated with systemic sympathetic activity into quantitative data.

Keywords: Ultradian rhythm, acoustic rhinometry, cardiovascular autonomic control, nasal cycle, sympathetic tonus, neurocardiology

GİRİŞ

Canlı organizmalarda homeostatik dengenin korunması ve çevresel dinamiklere uyum sağlanması, endojen kronobiyojik mekanizmaların işleyişine dayanmaktadır. Kardiyovasküler tıp literatüründe, bu kronobiyojik sistem içindeki sirkadiyen (yaklaşık 24 saatlik) ritimlerin patofizyolojik süreçlerdeki rolü kapsamlı bir şekilde ortaya konmuştur (1). Nitekim sabah saatlerinde arteriyel kan basıncı, sempatik tonus ve trombosit agregasyonunda gözlenen fizyolojik artışların; miyokard enfarktüsü, akut iskemik inme ve ani kardiyak ölüm insidansındaki periyodik yükselmeler ile olan doğrudan ilişkisi köklü bir klinik kanıta sahiptir (2). Ancak organizmadaki ritmik organizasyon sadece bu 24 saatlik sirkadiyen döngüyle sınırlı değildir. Sirkadiyen ritmin altında, fizyolojik parametrelerin gün içinde dakikalar ile saatler arasında değişen çok daha kısa periyotlarla dalgalandığı gözlenmektedir. Otonom osilatörler tarafından üretilen ve sirkadiyen ritimle dinamik bir etkileşim içinde olan bu daha kısa süreli salınımlar kronobiyojide “ultradiyen ritim” (UR) olarak adlandırılır (3).

Kardiyovasküler sistem; arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı ve plazma katekolamin düzeylerinde belirgin ultradiyen salınımlar sergiler (3-5). Bu ritimler, merkezi otonomik ağdan kaynaklanan periyodik santral deşarjlar ile periferik vasküler yatak arasındaki dinamik sempatovagal dengelenme süreçlerinin aktif birer yansımasıdır (6). Ancak, kalbin elektriksel aktivitelerini temel alan mevcut otonomik değerlendirmeler, bu santral deşarjların periferik efektör yataklardaki biyofiziksel ve vasküler sonuçlarını her zaman tam olarak yansıtamamaktadır. Geleneksel testlerin [Holter elektrokardiyografi (EKG) spektral analizleri gibi] sistemik mikrosirkülatuar yansımaları kantitatif verilere dönüştürmede metodolojik sınırlılıkları vardır (6-8). Bu doğrultuda, periferik sempatik reaktiviteyi değerlendirmede potansiyel otonomik gösterge sunabilecek non-invaziv ve objektif yeni yöntemlerin araştırılması giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Otonom sinir sisteminin (OSS) nazal mikrosirkülasyon üzerindeki dual kontrolü, nörokardiyolojik değerlendirme için dolaylı bir alan sunmaktadır. Sol ve sağ burun pasajlarındaki mukozal vasküler dokuların karşılıklı ve periyodik olarak tıkanması ve açılması süreci (ultradiyen nazal siklus), merkezi otonomik düzenleyici mekanizmaların periferdeki dinamik yansımalarını gösterebilir (9,10). Bu derlemenin amacı, kardiyovasküler sistemde gözlenen ultradiyen ritimler ile nazal

siklus arasındaki olası otonomik bağlantıyı incelemek, sistemik sempatik tonusun potansiyel bir periferik otonomik göstergesi olarak kardiyoloji araştırmalarında tamamlayıcı bir yöntem şeklinde nasıl konumlandırılabilceğini tartışmaktır.

KRONOBİYOLOJİK PATOFİZYOLOJİ VE SANTRAL OTONOMİK ETKİLEŞİM

Kardiyovasküler UR’lerin Nörofizyolojik Kökeni ve Santral Kontrolü

Kardiyovasküler sistemdeki otonomik değişkenlik, UR’ler şeklinde ritmik dalgalanmalar gösterebilir. Kardiyovasküler fizyolojide UR’ler rastgele dalgalanmalar değil; belirli bir spektral yoğunluğa sahip, temporal (zamansal) olarak organize olmuş düzenli döngülerdir (3,4,11). Dinamik spektral analizler, arteriyel kan basıncı ve kalp hızı parametrelerinde gün boyunca ultradiyen periyotlarda belirgin osilasyonlar göstermektedir (3,4).

Bu ultradiyen salınımların nörofizyolojik temeli tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, merkezi otonomik düzenleyici mekanizmalar ve bunların periferik yansımalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sirkadiyen sistemin temel düzenleyicisi olan suprachiasmatic çekirdek [*suprachiasmatic nucleus* (SCN)], hipotalamik ve beyin sapı düzeyindeki preotonomik nöronlar aracılığıyla periferik organların sempatik ve parasempatik çıktılarının zamansal düzenlenmesine katkıda bulunur (12,13). Bununla birlikte, ultradiyen ritimlerin sirkadiyen sistemle etkileşim içinde ortaya çıkabildiği gibi, sirkadiyen sistemden bağımsız ultradiyen osilasyonların da bulunabileceğine ilişkin deneysel bulgular bulunmaktadır (14).

Beyin sapı ve hipotalamik ağlarda yer alan dopaminerjik nöron gruplarının, sirkadiyen ritimden bağımsız olarak çalışan hücresel bir “ultradiyen osilasyon” mekanizmasına (UDO) sahip olduğu kanıtlanmıştır (3). Bu dopaminerjik osilatör, lokus seruleus ve rostral ventrolateral medulla (RVLM) gibi otonomik merkezler üzerinde periyodik uyarılar oluşturarak sempatik sinir sistemi tonusunda ritmik deşarj dalgaları (*sympathetic bursts*) yaratır (11).

Periferik düzeyde ise, merkezi otonomik düzenlemenin nöroendokrin ve vasküler yansımaları görülebilir. Plazma noradrenalin ve adrenalin düzeyleri gün içinde sirkadiyen değişkenlik gösterirken, ultradiyen dalgalanmalar

da sergileyebilir (3,5,15). Bu nöroendokrin döngüler, kardiyovasküler ve periferik vasküler yanıtların zamansal değişkenliğine katkıda bulunabilir (5,6,15). Sonuç olarak, kardiyovasküler sistem ve periferik vasküler yatak, merkezi otonomik düzenleme ile ilişkili periyodik değişimler gösterebilir (4,6,11).

Nazal Siklusun Otonomik Kontrolü ve Kardiyovasküler Ortak Yolak

Kardiyovasküler merkezleri ve sistemik vasküler yatağı modüle eden sempatik otonomik mekanizmalar, nazal mukozanın vasküler tonusunun düzenlenmesinde de rol oynar (11,16). Nazal siklus, sol ve sağ burun pasajlarının karşılıklı ve periyodik konjesyon ve dekonjesyon döngüsünü ifade eden fizyolojik bir UR'dir (9). Bu döngü, doğrudan sfenopalatin ganglion kaynaklı parasempatik ve üst servikal ganglion kaynaklı sempatik liflerinin nazal mukoza üzerindeki dinamik dengesiyle regüle edilmektedir (9,17,18):

- **Sempatik Aktivasyon Fazı:** Sempatik tonus artışı, üst servikal ganglion aracılığıyla nazal mukozadaki α 1-adrenerjik reseptörleri uyarır (16,17). Bu uyarım, mukozal venöz sinüzoidlerde güçlü bir vazokonstriksiyona yol açar. Damarların büzülmesiyle birlikte mukozal ödem geriler, nazal pasajın iç kesit alanı genişler ve hava yolu açılır (dekonjesyon).
- **Parasempatik Aktivasyon Fazı:** Sempatik tonusun çekilmesi ve parasempatik aktivitenin baskın hale gelmesiyle birlikte, asetilkolin ve vazoaaktif intestinal peptid aracılı bir vazodilatasyon gerçekleşir (17). Venöz sinüzoidlerin kanla dolması sonucu mukoza şişer. Bu döngü iki pasaj arasında karşılıklı ve periyodik şekilde yer değiştirir (19).

Burundaki kritik nörokardiyolojik ortak yolak, üst servikal ganglion ve beyin sapı düzeyindeki sempatik çıktıların, kalbe giden postganglionik sempatik liflerle ortak santral otonomik ağlarla ilişkili olmasıdır (11,16). Dolayısıyla, damar direncini ve kardiyovasküler yanıtları etkileyen genel sempatik UR, burun döngüsünün karşılıklı, periyodik vazomotor hareketleri ile potansiyel olarak izlenebilir bir paralellik sunabileceğini düşündürmektedir (4,11). Söz konusu bu fizyolojik paralellik doğrultusunda, nazal geometrideki değişimlerin sistemik otonomik regülasyon takibinde tamamlayıcı bir model olarak araştırılması yenilikçi bir çerçeve sunmaktadır.

METODOLOJİK PERSPEKTİF: AKUSTİK RİNOMETRİNİN FİZİKSEL PRENSİBİ VE PERİFERİK OTONOMİK GÖSTERGE DEĞERİ

AR, akustik yansıma tekniklerini kullanarak nazal kavitenin geometrik yapısını, kesit alanlarını ve hacmini sayısal verilere dönüştüren non-invaziv bir ölçüm ve değerlendirme yöntemidir (20). Cihaz, burun deliklerine yerleştirilen bir adaptör vasıtasıyla nazal pasaja akustik sinyaller gönderir. Bu ses dalgaları burun

boşluğu boyunca ilerlerken, nazal kavitenin kesit alanındaki değişimlere bağlı olarak geri yansır. Cihazın mikrofonu tarafından kaydedilen bu geri yansıyan ses dalgalarının zamansal gecikmesi ve genlik (amplitüd) değişimleri, karmaşık matematiksel algoritmalarla işlenerek mesafeye bağlı bir "alan-mesafe fonksiyon eğrisi" (*area-distance curve*) grafiğine dönüştürülmektedir (21).

AR ölçümlerinde klinik ve fizyolojik açıdan en kritik iki parametre elde edilir (20):

1. **Minimum Kesit Alanı [Minimal Cross-sectional Area (MCA)]:** Genellikle burun girişinden sonraki en dar iki kritik bölgeyi (MCA1 ve MCA2) santimetrekare (cm^2) cinsinden verir.
2. **Nazal Hacim (V):** Belirli bir nazal segment boyunca ölçülen kesit alanlarının entegrasyonu ile hesaplanan hacmi santimetreküp (cm^3) cinsinden verir.

Geometrik Ölçümden Otonomik Göstergeye Geçiş Mekanizması

AR doğrudan kalbin elektriksel dalgalarını, kardiyak debiyi veya sistemik arteriyel kan basıncı değerlerini ölçmez; cihazın temel ölçüm parametresi nazal kavite geometrisini yansıtan kesit alanı ve hacim değerleridir (20,21). Ancak burun boşluğunun kemik ve kıkırdak sınırları dakikalar içinde değişmeyeceğinden, AR grafiğindeki ölçüm sırasındaki anlık değişimlerin arkasındaki başlıca dinamik mekanizma, mukozadaki kavernoöz dokuların ve kılcıl damar yataklarının kanla dolup şişmesi (konjesyon) ya da boşalarak büzülmesidir (dekonjesyon) (16,17).

Nazal mukozada yer alan bu venöz sinüzoidler ve mikrosirkülatuar ağ, OSS'nin kontrolü altındadır (17). Merkezi otonomik ağdan çıkan ve üst servikal ganglion üzerinden burun içine ulaşan sempatik lifler, burun mukozasındaki α -adrenerjik reseptörleri uyarır (16). Sistemik bir sempatik deşarj (akut stres, fiziksel efor veya endojen katekolamin salınımı) meydana geldiğinde, bu adrenerjik reseptörler aracılığıyla güçlü bir lokal vazokonstriksiyon tetiklenir (16,22). Damarlar büzülüp nazal mukozada dekonjesyon geliştiğinde, AR ölçümündeki MCA ve V değerleri artar (20). Sempatik tonus azaldığında ve parasempatik etkinin göreceli olarak artmasıyla nazal vasküler konjesyon artar, mukoza kanla dolarak şişer ve MCA ile V değerleri azalır (17,20).

AR, kardiyovasküler sistem için direkt bir değerlendirme yöntemi değildir. Ancak bu yöntem, her iki burun deliğinde ayrı ayrı gerçekleştirilen anlık MCA ve V ölçümleri üzerinden, o an hangi tarafta otonomik düzenlemeyle ilişkili vasküler açıklık veya mukozal tıkanıklık geliştiğini non-invaziv, pratik ve objektif olarak ortaya koyar. Dolayısıyla bu dinamik analiz, AR'nin kardiyovasküler araştırmalarda yenilikçi ve dolaylı bir tamamlayıcı model olabileceğini düşündürmektedir (4,9,11).

Metodolojik Standardizasyon ve Anatmik Varyasyonların Dışlanması

Otonomik regülasyonun kronobiyojik takibinde, sistemlerin kendilerine has kronometrik ritim farklılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Kardiyovasküler sistemdeki yüksek frekanslı ultradiyen salınımlar ve katekolamin deşarjları genellikle 20 ila 120 dakika arasında değişen daha dar dalgalanma periyotlarına sahipken (4), nazal mukozanın vazomotor döngüsü daha geniş bir zamansal değişkenlik sergileyebilmektedir (9). Bu dinamik periyot farkları nedeniyle, santral otonomik çıktılarının kalp ve burun pasajları üzerindeki kronobiyojik yansımalarında bir senkronizasyon her zaman mümkün olmayabilir. Dolayısıyla, bu derlemede önerilen translasyonel model, kesinleşmiş bir zamansal bağlantıdan ziyade, merkezi otonomik ağların periferik periferik damar yataklardaki fizyolojik yansımalarını anlamlandırmayı hedefleyen hipotez geliştirici bir öneri olarak değerlendirilmelidir (9,11).

Bu doğrultuda AR'nin güvenilir bir periferik otonom gösterge olarak kullanılabilmesi için, yöntemin lokal anatomik faktörlerden nasıl arındırılacağı metodolojik olarak tanımlanmalıdır (20). Bireyler arasındaki septum deviasyonu, konka hipertrofisi veya kronik rinit gibi anatomik ve mukozal varyasyonların varlığı, otonomik ölçümün standardizasyonu için şu kriterleri zorunlu kılmaktadır (20,23):

- **Mutlak Değer Yerine Dinamik İndeksleme (Δ Değişimi):** AR'nin otonomik değerlendirmedeki fonksiyonu, farklı bireylerin ham hacim değerlerini birbiriyle kıyaslamak değildir. Önemli olan, bireyin kendi bazal anatomik yapısı üzerinde, sistemik sempatik uyarılara karşı mukozal vasküler yatağın sergilediği anlık adrenerjik vazokonstriksiyon yanıtının rölatif (oransal) değişim dinamikleridir (Δ MCA ve Δ V) (20,23). Sabit bir kemik veya kırıldak eğriliği, mukozal vazomotor yanıtı ortadan kaldırmak yerine sadece başlangıçtaki bazal değere etki eder (23).
- **Dışlama (Eksklüzyon) Protokolleri:** AR ile otonom sinir sistemi odaklı yapılacak klinik çalışmalarda; ileri derece mekanik nazal obstrüksiyonu (Grade 3-4 septum deviasyonu, nazal polipöz), geçirilmiş majör nazal cerrahi öyküsü, aktif alerjik riniti veya üst solunum yolu enfeksiyonu olan olgular dışlama kriteri olarak belirlenmelidir (20,23).
- **Topikal Dekonjestan ile Kalibrasyon:** Anatmik tıkanıklık ile otonomik-vasküler varyasyonu birbirinden ayırt etmek amacıyla, ölçüm protokollerine topikal sempatomimetik ajanlar (örn. ksilometazolin) ile kalibrasyon fazı eklenebilir (20). Dekonjestan sonrası elde edilen ölçüm değerleri, mukozal vasküler konjesyonun azaltıldığı bir referans durum sağlayabilir; bu nedenle dekonjestan öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki fark, nazal mukozanın vasküler yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir (20,23).

KARDİOVASKÜLER PARAMETRELER VE AR ENTEGRASYONU

Kalp Hızı Değişkenliği (HRV) ile AR Arasındaki Metodolojik Tamamlayıcılık

Yirmi dört saatlik Holter EKG kayıtlarının spektral analizlerinde kullanılan (ULF) bileşenleri, uzun süreli otonomik ve fizyolojik düzenleyici süreçlerle ilişkili değişimleri yansıtır (6). Ancak, Holter kayıtlarından elde edilen HRV sinyalleri; bireyin solunum paterninden (solunum sinüs aritmisi), konuşmasından, barorefleks geri bildirimlerinden ve hareket artefaktlarından doğrudan etkilenebilen bir yapıya sahiptir (6,8,24).

Buna karşın, AR ile yapılan ardışık ölçümler—cihazın dinamik bir hava akım hızını değil, mukozanın o anki fiziksel hacmini temel alması ve ölçüm esnasında uygulanan kısa süreli nefes tutma protokolü sayesinde, solunum kaynaklı değişkenliğin azaltılmasına olanak sağlayabilir (20). Bu bağlamda, AR, merkezi sempatik deşarjların nazal mukozal hacmi üzerindeki yansımalarını izleme imkanı sunarak; geleneksel kardiyovasküler otonomik testlerin solunum ve hareket artefaktları nedeniyle baskılandığı veya hatalı veri ürettiği durumlarda, periferik sempatik reaktivitenin dolaylı olarak değerlendirilmesine katkı sağlayabilecek yenilikçi, objektif ve tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilme potansiyeli taşımaktadır (6,8,20).

Akut Stres, Efor ve Otonomik Toparlanma

Fiziksel efor veya akut stres durumlarında tetiklenen sistemik sempatik aktivasyon, kronotropik ve inotropik artışa neden olurken (2), eş zamanlı olarak nazal mukozada yaygın bir vazokonstriksiyona (AR ölçümlerinde MCA ve V artışına) yol açar (22). Stres sonrasındaki otonomik toparlanma döneminde AR parametrelerinin (MCA ve V) bazal değerlere dönme hızı ve ardışık ölçümlerde sergilediği ritmik dalgalanmalar, bireyin kardiyovasküler adaptasyon gücü, otonomik kapasitesi ve sempatovagal dengelenme kapasitesi hakkında dolaylı ama potansiyel veriler sunabileceğini düşündürmektedir (4,6,24).

KLİNİK YANSIMALAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

UR'lerin ve nazal siklus senkronizasyonunun bozulması (kronobiyojik desenkronizasyon), subklinik otonomik disfonksiyonla ilişkili bir bulgu olabilir (3,4).

Aritmojenез ve Risk Stratifikasyonu

Gün içindeki ani ve periyodik sempatik deşarjların ventriküler aritmileri ve paroksizmal atriyal fibrilasyon ataklarını tetiklemede rol oynayabildiği bilinmektedir (11,25). AR ile saptanan ve UR bozukluğu ile ilişkili olabilecek anormal mukozal hacim dalgalanmaları, aritmiye eğilimli veya otonomik nöropatili (örn.

diyabetik otonom nöropati) hastaların non-invaziv risk tayininde yardımcı bir parametre olarak incelenebilir (4,11,25).

Klinik Pratik

Kardiyoloji pratiğinde OSS'yi değerlendirmek için kullanılan mevcut testler (HRV spektral analizi, tilt-table testi vb.) zaman alıcıdır veya karmaşık matematiksel modellemeler gerektirir (6-8). Buna karşın, AR, poliklinik veya test ünitelerinde dik oturma pozisyonunda kısa sürede uygulanabilir. Sistem, standart nefes tutma protokolleriyle solunum artefaktlarından arındırılabilir (20). Taşınabilir yapısıyla objektif veri üreten bu yöntem, periferik sempatik aktiviteye ilişkin dolaylı bilgi sağlamada yenilikçi nörokardiyolojik tarama aracı olma potansiyeline sahiptir.

Gelecek Çalışmalar için Önerilen Araştırma Protokolü

Bu derlemede sunulan translasyonel hipotezin geçerliliğini ve kardiyovasküler araştırmalardaki uygulanabilirliğini değerlendirmek adına, ileriye dönük çalışmalarda test edilebilecek somut bir metodolojik araştırma protokolü önerilmektedir. Buna göre; bir test odasında standardizasyonu sağlanmış katılımcılarda, aynı gün içerisinde belirli saat aralıklarıyla (örn. sabah, öğle, akşam) ardışık ölçümler planlanmalıdır. Her test seansında, AR ile sağ ve sol nazal pasajlar ayrı ayrı değerlendirilerek MCA ve V değerleri kantitatif olarak kaydedilmelidir. AR ile saptanan nazal vasküler geometrideki bu dinamik değişimlerin merkezi otonomik aktivite ile ilişkisini zamansal düzeyde incelemek için, ölçüm anında katılımcıların kalp hızı, sistemik kan basıncı ve kısa süreli HRV spektral parametreleri (LF, HF, LF/HF oranı) eş zamanlı olarak kaydedilmelidir. Bu kombine ve test edilebilir araştırma modeli, nazal mikrosirkülasyon varyasyonları ile kardiyovasküler otonom adaptasyon arasındaki korelasyonu somut verilere dönüştürme potansiyeline sahiptir (4,6,20).

SONUÇ

UR'ler, kardiyovasküler otonom adaptasyon ve sempatovagal dengelenme süreçlerinin dinamik birer göstergesidir. Ancak, kalbin elektriksel aktivitelerine dayalı mevcut otonomik testlerin solunum ve hareket artefaktları nedeniyle anlık otonomik dalgalanmaları analiz etmede metodolojik sınırlılıkları vardır. Bu kısıtlılıkların aşılması adına, merkezi otonomik ağdan kaynaklanan periyodik santral deşarjların periferik vasküler yataklardaki yansımalarının her iki burun pasajında AR ölçümleriyle değerlendirilmesi; periferik sempatik reaktivitenin izlenmesinde non-invaziv, pratik ve objektif bir dolaylı tamamlayıcı model sunabileceğini düşündürmektedir.

*Etik

Yapay Zekanın (YZ) Kullanımına İlişkin Beyan

Yazar, makalenin metin düzenleme ve dil düzeltme süreçlerinde yapay zeka (YZ) araçlarından yararlanıldığını beyan etmiştir. Yazar, YZ destekli içeriklerin doğruluğu ve bütünlüğü de dahil olmak üzere, makalenin nihai içeriğinden tamamen sorumlu olduğunu kabul etmiştir.

Dipnot

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev.* 2012;16(2):151-166.
2. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation.* 1989;79(4):733-743.
3. Shannahoff-Khalsa DS, Kennedy B, Yates FE, Ziegler MG. Ultradian rhythms of autonomic, cardiovascular, and neuroendocrine systems are related in humans. *Am J Physiol.* 1996;270(4 Pt 2):R873-R887.
4. Perez-Lloret S, García Aguirre A, Cardinali DP, Toblli JE. Disruption of ultradian and circadian rhythms of blood pressure in nondipper hypertensive patients. *Hypertension.* 2004;44(3):311-315.
5. Schöfl C, Becker C, Prank K, von zur Mühlen A, Brabant G. Twenty-four-hour rhythms of plasma catecholamines and their relation to cardiovascular parameters in healthy young men. *Eur J Endocrinol.* 1997;137(6):675-683.
6. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.
7. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol.* 2013;4:26.
8. Martelli D, Silvani A, McAllen RM, May CN, Ramchandra R. The low frequency power of heart rate variability is neither a measure of cardiac sympathetic tone nor of baroreflex sensitivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(7):H1005- H1012.
9. Eccles R, Eccles KS. Asymmetry in the autonomic nervous system with reference to the nasal cycle, migraine, anisocoria and Menière's syndrome. *Rhinology.* 1981;19(3):121-125.
10. Galioto G, Mevio E, Galioto P, Fornasari G, Cisternino M, Fraietta L. Modifications of the nasal cycle in patients with hypothalamic disorders: Kallmann's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100(7):559-562.
11. Skinner JE. Neurocardiology. Brain mechanisms underlying fatal cardiac arrhythmias. *Neurol Clin.* 1993;11(2):325-351.
12. Buijs RM, la Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L, Mettenleiter TC, et al. The suprachiasmatic nucleus balances

- sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol.* 2003;464(1):36-48.
13. Kalsbeek A, Scheer FA, Perreau-Lenz S, La Fleur SE, Yi CX, Fliers E, Buijs RM. Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. *FEBS Lett.* 2011;585(10):1412-1426.
 14. Wu YE, Enoki R, Oda Y, Huang ZL, Honma KI, Honma S. Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(40):E9469-E9478.
 15. Piovesan A, Panarelli M, Terzolo M, Osella G, Matrella C, Paccotti P, et al. 24-hour profiles of blood pressure and heart rate in Cushing's syndrome: relationship between cortisol and cardiovascular rhythmicities. *Chronobiol Int.* 1990;7(3):263-265.
 16. Lacroix JS. Adrenergic and non-adrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1989;581:1-63.
 17. Sarin S, Undem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):999-1014.
 18. Dua A, Gillespie E. Sphenopalatine ganglion block. [Updated 2026 Jul 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
 19. Eccles R. A role for the nasal cycle in respiratory defence. *Eur Respir J.* 1996;9(2):371-376.
 20. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl.* 2000;16:3-17. Erratum in: *Rhinol* 2001;39(2):119.
 21. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol.* 1989;66(1):295-303.
 22. Lacroix JS, Correia F, Fathi M, Grauzmann E. Post exercise nasal vasoconstriction and hyporeactivity: possible involvement of neuropeptide Y. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(4):609-613.
 23. Grymer LF, Pedersen OF, Hilberg O, Elbrønd O. Acoustic rhinometry: evaluation of the nasal cavity with septal deviations, before and after septoplasty. *Laryngoscope.* 1989;99(11):1180-1187.
 24. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac Autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals-a review. *Front Physiol.* 2017;8:301.
 25. Herring N, Kalla M, Paterson DJ. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(12):707-726.



Erişkinlerde Respiratuvar Sinsityal Virüs Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Hastalık Yüğü, Kardiyak Komplikasyonlar, Patofizyoloji ve Korunma Stratejileri

Respiratory Syncytial Virus Infection and Cardiovascular Diseases in Adults: Disease Burden, Cardiac Complications, Pathophysiology, and Prevention Strategies

Simge Çelebi Aylan¹, Mohammad Ziaieitorbatı², İsmail Hakkı Güngör³

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Çubuk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Öz

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), geleneksel olarak çocukluk çağında bronşiolit ve pnömoninin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmekle birlikte, günümüzde ileri yaş erişkinlerde ve kronik hastalığı bulunan bireylerde önemli bir morbidite, hastaneye yatış ve mortalite nedeni olarak tanımlanmaktadır. Özellikle kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı ve diğer kardiyovasküler hastalıkları bulunan erişkinler ağır RSV enfeksiyonu açısından yüksek riskli bir gruba oluşturmaktadır. Bununla birlikte RSV ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki tek yönlü değildir. Önceden mevcut kardiyovasküler hastalıklar RSV enfeksiyonunun ağır seyretme olasılığını artırırken, akut RSV enfeksiyonu da kalp yetersizliği dekompanseasyonu, akut koroner sendrom, miyokardiyal hasar, atriyal ve ventriküler aritmiler ve diğer akut kardiyak olayların gelişimini tetikleyebilmektedir. Son yıllarda yayımlanan geniş gözlemsel çalışmalar ve sistematik derlemeler, RSV nedeniyle hastaneye yatırılan ileri yaş erişkinlerin yaklaşık beşte birinde akut kardiyak olay görülebileceğini ortaya koymuştur. Bu komplikasyonlar arasında en sık bildirilen kardiyak tablo akut kalp yetersizliğidir. Önceden kalp yetersizliği bulunanlarda kardiyak komplikasyon riski daha da yükselmektedir. Akut koroner olaylar daha düşük sıklıkta görülmekle birlikte klinik açıdan önemlidir ve özellikle altta yatan koroner arter hastalığı bulunan bireylerde dikkatle değerlendirilmelidir. Sistemik enflamasyon, hipoksemi, artmış sempatik aktivite, miyokardiyal oksijen sunum-talep dengesizliği, endotel disfonksiyonu, prokoagülan aktivite ve kardiyopulmoner hemodinamik etkileşimler bu komplikasyonların gelişiminde rol oynayan başlıca mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır. Prefüzyon F proteinini hedefleyen yeni RSV aşılarının kullanıma girmesiyle birlikte erişkin RSV enfeksiyonunun önlenmesinde yeni bir dönem başlamıştır. Randomize kontrollü çalışmalar ve gerçek yaşam verileri, yaşlı erişkinlerde RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığı ve hastaneye yatışların önemli ölçüde azaltılabildiğini göstermektedir. Kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerin ağır RSV açısından yüksek risk taşımaları nedeniyle bu hasta grubunda korunma stratejilerinin özellikle önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte aşılama ile miyokard enfarktüsü, akut kalp yetersizliği, aritmi, inme veya kardiyovasküler mortalite gibi spesifik kardiyovasküler sonlanımlar arasındaki ilişkinin daha kapsamlı prospektif çalışmalarla ortaya konmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Respiratuvar sinsityal virüs, RSV, kardiyovasküler hastalık, kalp yetersizliği, akut koroner sendrom, aritmi, yaşlı erişkin, RSV aşısı



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Simge Çelebi Aylan, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: simge.celebi@ufuk.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9867-8933

Geliş Tarihi/Received: 19.08.2026 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.09.2026 **Yayınlanma Tarihi/Published Date:** 25.09.2026

Atıf/Cite this article as: Çelebi Aylan S, Ziaieitorbatı M, Güngör İH. Respiratory syncytial virus infection and cardiovascular diseases in adults: disease burden, cardiac complications, pathophysiology, and prevention strategies. Bull Cardiovasc Acad. 2026;4(2):58-68



Copyright© 2026 Yazar(lar). Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilmez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV), traditionally regarded as a major cause of bronchiolitis and pneumonia in childhood, is increasingly recognized as an important cause of morbidity, hospitalization, and mortality among older adults and individuals with chronic diseases. Adults with heart failure, coronary artery disease, and other cardiovascular diseases are at particularly high risk of severe RSV infection. The relationship between RSV and cardiovascular disease is bidirectional: pre-existing cardiovascular disease increases the risk of severe RSV infection, whereas acute RSV infection may trigger heart failure decompensation, acute coronary syndrome, myocardial injury, atrial and ventricular arrhythmias, and other acute cardiac events. Recent large observational studies and systematic reviews have shown that approximately one-fifth of older adults hospitalized with RSV experience an acute cardiac event. Acute heart failure is the most frequently reported cardiac complication, particularly among patients with pre-existing heart failure. Although acute coronary events are less common, they remain clinically important, especially in individuals with underlying coronary artery disease. Systemic inflammation, hypoxemia, sympathetic activation, myocardial oxygen supply-demand imbalance, endothelial dysfunction, procoagulant activity, and cardiopulmonary hemodynamic interactions are considered the principal mechanisms contributing to these complications. The introduction of RSV vaccines targeting the prefusion F protein has opened a new era in the prevention of RSV infection in adults. Randomized controlled trials and real-world data demonstrate substantial reductions in RSV-associated lower respiratory tract disease and hospitalization among older adults. Preventive strategies may be particularly important for individuals with cardiovascular disease because of their increased risk of severe RSV. However, further prospective studies are needed to determine whether vaccination reduces specific cardiovascular outcomes, including myocardial infarction, acute heart failure, arrhythmia, stroke, and cardiovascular mortality.

Keywords: Respiratory syncytial virus, RSV, cardiovascular disease, heart failure, acute coronary syndrome, arrhythmia, older adults, RSV vaccination

GİRİŞ

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), zarflı, negatif polariteli tek zincirli RNA genomuna sahip bir solunum yolu virüsüdür. RSV yaşamın erken döneminde yaygın enfeksiyon oluşturmaya karşın yeniden enfeksiyonlar yaşam boyunca devam edebilmekte ve özellikle ileri yaştaki erişkinlerde klinik açıdan ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. RSV'nin erişkinlerdeki gerçek hastalık yükünün uzun yıllar boyunca olduğundan daha düşük değerlendirildiği düşünülmektedir. Bunun temel nedenleri erişkinlerde klinik bulguların influenza ve diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından kolaylıkla ayırt edilememesi, geçmişte rutin RSV testlerinin sınırlı kullanılması ve klinisyenlerin erişkin RSV enfeksiyonuna yönelik farkındalığının görece düşük olmasıdır (1).

İleri yaş, immüno yaşlanma, kırılabilirlik ve kronik hastalık yükünün artışı RSV'nin ağır seyretmesinin temel belirleyicileridir. Yüksek gelirli ülkeleri değerlendiren geniş bir sistematik derleme ve meta-analizde 2019 yılında 60 yaş ve üzerindeki erişkinlerde yaklaşık 5,2 milyon RSV ilişkili akut solunum yolu enfeksiyonu, 470.000 hastaneye yatış ve 33.000 hastane içi ölüm meydana geldiği tahmin edilmiştir (2). Bu veriler RSV'nin yaşlı erişkinlerde yalnızca sporadik bir solunum yolu enfeksiyonu değil, önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir.

Erişkin RSV enfeksiyonunda yaşın yanı sıra kronik akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve immüno sistemi baskılayan durumlar ağır hastalık riskini artırmaktadır. RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu özellikle ileri yaştaki ve kardiyopulmoner rezervi

sınırlı bireylerde pnömoni, solunum yetersizliği, mekanik ventilasyon gereksinimi ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir (3).

RSV ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki son yıllarda giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bir taraftan kardiyovasküler hastalık RSV enfeksiyonunun ağır seyretmesi ve hastaneye yatış için önemli bir risk faktörüken, diğer taraftan RSV enfeksiyonunun kendisi akut kalp yetersizliği, miyokardiyal iskemi, akut koroner sendrom ve aritmileri tetikleyebilmektedir. Bu çift yönlü etkileşim, özellikle kardiyoji pratiği açısından RSV'nin yalnızca bir pulmoner enfeksiyon olarak değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir.

ERİŞKİNLERDE RSV'NİN KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖNEMİ

Erişkin RSV enfeksiyonunun klinik tablosu asemptomatik veya hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ağır alt solunum yolu hastalığına kadar değişebilmektedir. Falsey ve ark. (1) yaşlı ve yüksek riskli erişkinleri değerlendirdiği prospektif çalışmada RSV'nin gerek toplum kökenli hastalık gerekse hastaneye yatış açısından anlamlı bir yük oluşturduğu gösterilmiştir.

İleri yaştaki bireylerde influenza ile RSV'nin klinik ağırlığını karşılaştıran çalışmalar da önemli bilgiler sağlamıştır. Ackerson ve ark. (4), hastaneye yatırılan yaşlı erişkinlerde RSV enfeksiyonunun influenzaya kıyasla önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Lee ve ark. (5) erişkin hastaneye yatışlarını değerlendirdiği çalışmada ise RSV enfeksiyonu ciddi solunum yetmezliği, yoğun bakım gereksinimi ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmalar RSV'nin özellikle yaşlı erişkinlerde influenza kadar önemli bir solunum yolu patojeni olabileceğini ve hastane pratiğinde RSV tanısının göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymuştur.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE RSV ARASINDAKİ ÇİFT YÖNLÜ İLİŞKİ

Kardiyovasküler hastalığı bulunan erişkinlerde RSV hastalık yüküne odaklanan en kapsamlı güncel çalışmalardan biri Penders ve ark. (6) sistematik literatür derlemesidir. Çalışmada 2000 ile 2023 yılları arasında yayımlanan ve kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı veya genel kardiyovasküler hastalığı bulunan erişkinleri içeren 62 çalışma değerlendirilmiştir (6).

Hastanede yatan RSV pozitif erişkinlerde kardiyovasküler hastalıkların oldukça sık olduğu görülmektedir. Meta-analiz sonuçlarında hastanede yatan RSV hastalarında kalp yetersizliğinin birleşik prevalansı %27,5, iskemik kalp hastalığının %22,9 ve spesifik tipi belirtilmemiş kardiyovasküler hastalığının %44,4 olduğu bildirilmiştir (6).

Bu veriler yaklaşık her dört RSV nedeniyle hastaneye yatışından birinde kalp yetersizliği, yaklaşık her beş hastadan birinde iskemik kalp hastalığı bulunduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde RSV sonrası hastaneye yatış riski kardiyovasküler hastalığı bulunmayanlara göre daha yüksektir (6).

Kardiyovasküler hastalık ile ağır RSV arasındaki ilişkinin yalnızca ileri yaştan bir yansıması olmadığı düşünülmektedir. Kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı bulunan hastalarda kardiyopulmoner rezerv azalmıştır. Bu nedenle ateş, hipoksemi, taşikardi, artmış solunum işi veya sıvı dengesindeki küçük değişiklikler dahi kardiyak dekompanseasyona yol açabilmektedir.

RSV ENFEKSİYONU SIRASINDA AKUT KARDİYAK OLAYLAR

RSV'nin kardiyovasküler etkilerine ilişkin en güçlü epidemiyolojik kanıtlardan biri Woodruff ve ark. (7) RSV Hospitalization Surveillance Network verilerini değerlendirdiği geniş çalışmadır. Çalışmaya 2014-2018 ve 2022-2023 RSV sezonlarında laboratuvarla doğrulanmış RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılmış 50 yaş ve üzerindeki 6.248 erişkin dahil edilmiştir.

Bu kohortta hastaların yaklaşık %22'sinde en az bir akut kardiyak olay meydana gelmiştir. Akut kalp yetersizliği yaklaşık %16 ile en sık kardiyak komplikasyonu oluşturmuştur.

RSV-NET ek verilerinde akut kardiyak olayların sezonlara göre %17,4 ile %24,1 arasında değiştiği, akut kalp yetersizliğinin %12,3-17,4 ve akut iskemik kalp hastalığının yaklaşık %5,2-8,2 arasında olduğu görülmektedir.

Bu bulgular RSV sırasında kardiyak olayların nadir komplikasyonlar olmadığını göstermektedir.

Tablo 1. Erişkin RSV enfeksiyonunda kardiyovasküler hastalık ve akut kardiyak olay yükünü gösteren başlıca çalışmalar

Çalışma/yıl	Popülasyon/tasarım	Temel kardiyovasküler bulgular	Ana mesaj
Penders ve ark. (6), 2025	Sistematik derleme; 62 çalışma; kardiyovasküler hastalığı bulunan erişkin RSV hastaları	Hastanede yatan RSV hastalarında kalp yetersizliği prevalansı %27,5; iskemik kalp hastalığı %22,9; genel/tanımlanmamış kardiyovasküler hastalık %44,4	Önceden mevcut kardiyovasküler hastalık erişkin RSV hastalarında oldukça yaygındır ve ağır hastalık yüküyle ilişkilidir
Woodruff ve ark. (7), 2024	RSV-NET; ≥50 yaş; n=6,248; hastanede yatan, laboratuvar doğrulanmış RSV olguları	Herhangi bir akut kardiyak olay yaklaşık %22; akut kalp yetersizliği yaklaşık %16. Önceden kalp yetersizliği varlığında akut kardiyak olay riski: aRR 2,47 (%95 GA 2,14–2,86)	RSV nedeniyle hastaneye yatışında yaklaşık her 5 hastadan 1'inde akut kardiyak olay gelişmektedir
Montiel ve ark. (8), 2026	Sistematik derleme ve meta-analiz; 28 çalışma	Herhangi bir kardiyak olay %19,2; akut kalp yetersizliği %15,7; akut koroner sendrom %5,4	Meta-analitik veriler RSV nedeniyle hastaneye yatışında belirgin kardiyak komplikasyon yükünü doğrulamaktadır
Lassen ve ark. (9), 2025	Ulusal self-controlled case series; ≥65 yaş; n=2,655 RSV-pozitif hasta	Kalp yetersizliği hastaneye yatışı %2,3; miyokard enfarktüsü %0,7; iskemik inme %0,8; birleşik majör kardiyovasküler olay %3,7	RSV enfeksiyonunu izleyen dönemde kardiyovasküler olaylarla zamansal ilişki bulunmaktadır
Wee ve ark. (10), 2025	RSV, influenza ve COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan erişkinlerin karşılaştırılması	RSV nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık %10'unda eşzamanlı akut kardiyovasküler olay	RSV'nin kardiyovasküler yükü diğer önemli respiratuvar viral enfeksiyonlarla karşılaştırılabilir düzeydedir

AKS: Akut koroner sendrom, aRR: Düzeltilmiş rölatif risk, GA: Güven aralığı, KV: Kardiyovasküler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KY: Kalp yetersizliği, MI: Miyokard enfarktüsü, RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

GÜNCEL META-ANALİZ VERİLERİ

Montiel ve ark. (8) 2026 yılında yayımlanan sistematik derleme ve meta-analizi RSV sonrası kardiyak olayların mutlak ve rölatif risklerini değerlendiren en güncel çalışmalardan biridir. Yazarlar PubMed, Embase ve gri literatürü taramış ve başlangıçta belirlenen 3.887 yayından 28 çalışmayı nihai analize dahil etmiştir. Bunların 25'i hastaneye yatırılmış RSV hastalarını içermektedir.

Hastaneye yatırılmış RSV hastalarında birleşik kardiyak olay prevalansı: herhangi bir kardiyak olay için %19,2, akut kalp yetersizliği için %15,7 ve akut koroner sendrom için %5,4 olarak hesaplanmıştır (8).

Bu sonuçların Woodruff ve ark. (7) RSV-NET verileriyle oldukça benzer olması dikkat çekicidir. İki bağımsız veri kaynağında da hastaneye yatırılan erişkin RSV hastalarının yaklaşık beşte birinde kardiyak komplikasyon bildirilmesi, ilişkinin klinik önemini güçlendirmektedir.

RSV VE KALP YETERSİZLİĞİ

Mevcut literatür içerisinde RSV ile en güçlü ve en tutarlı ilişkisi bulunan kardiyovasküler komplikasyon akut kalp yetersizliğidir.

Montiel ve ark. (8) analizinde hastanede yatan RSV hastalarında kalp yetersizliği oranı bireysel çalışmalarda %12,9 ile %33,1 arasında değişmiş, karşılaştırılabilir dokuz çalışmanın birleşik prevalansı %15,7 olarak hesaplanmıştır. Bu analizde heterojenitenin çok düşük olması kalp yetersizliği bulgusunun farklı popülasyonlarda görece tutarlı olduğunu göstermektedir. Önceden kardiyak hastalığı bulunan bireylerde RSV sonrası kalp yetersizliği oranı bazı çalışmalarda %23,4-66,7 arasında bildirilmiştir.

Woodruff ve ark. (7) verileri yaşla birlikte belirgin bir risk artışı bulunduğunu göstermektedir. Akut kalp yetersizliği prevalansı 50-64 yaş grubunda %10,7 iken 65-74 yaşta %15,1, 75-84 yaşta %17,5 ve 85 yaş ve üzerindeki bireylerde %21,2'ye yükselmektedir (7).

Daha çarpıcı olan bulgu, önceden kalp yetersizliği bulunan hastalarda akut kardiyak olay riskinin belirgin şekilde artmasıdır. Çok değişkenli analizde kalp yetersizliği öyküsü akut kardiyak olay gelişimiyle yaklaşık 2,5 katlık düzeltilmiş risk artışıyla ilişkili bulunmuştur (düzeltilmiş rölatif risk 2,47; %95 güven aralığı 2,14-2,86) (7).

Bu nedenle RSV, bilinen kalp yetersizliği bulunan ileri yaş hastalarda akut dekompanseasyonun önemli enfeksiyöz tetikleyicilerinden biri olarak değerlendirilmelidir.

RSV VE AKUT KORONER SENDROM

RSV ile akut koroner sendrom arasındaki ilişki de klinik olarak önemlidir ancak kalp yetersizliği kadar homojen

değildir. Montiel ve ark. (8) meta-analizinde hastanede yatan RSV hastalarında akut koroner sendrom prevalansı %5,4 olarak hesaplanmıştır (8). Bununla birlikte çalışmalar arası heterojenite oldukça yüksek bulunmuştur; I^2 değerinin yaklaşık %94,5 olması sonuçların dikkatli değerlendirilmesini gerektirir.

Bu farklılığın birkaç nedeni bulunmaktadır. Akut iskemik olaylar bazı çalışmalarda ICD kodlarıyla, bazılarında klinik değerlendirme, elektrokardiyografi (EKG) veya biyobelirteçlerle tanımlanmıştır. Dahası, tip 1 miyokard enfarktüsü ile tip 2 miyokard enfarktüsünün her çalışmada birbirinden ayrılması önemli bir metodolojik problemidir.

Akut RSV enfeksiyonunda ateş, taşikardi, hipoksemi ve artmış solunum işi miyokardiyal oksijen gereksinimini artırırken oksijen sunumunu azaltabilir. Özellikle mevcut koroner arter hastalığı bulunan hastalarda bu durum miyokardiyal oksijen sunum-talep dengesizliğine ve tip 2 miyokard enfarktüsüne neden olabilir.

Öte yandan sistemik enflamasyon ve prokoagülan yanıtın mevcut aterosklerotik plaklarda instabilite oluşturma olasılığı da biyolojik olarak mümkündür. Bu nedenle RSV enfeksiyonu sırasında gelişen troponin yükselmesinin tümünün "viral enfeksiyona bağlı non-spesifik troponin artışı" şeklinde yorumlanması doğru değildir.

RSV SONRASI KARDIOVASKÜLER OLAYLARIN ZAMANSAL İLİŞKİSİ

Lassen ve ark. (9) Danimarka ulusal sağlık kayıtları üzerinden gerçekleştirdiği self-controlled case series çalışması RSV ile kardiyovasküler olaylar arasındaki zamansal ilişkiye önemli katkı sağlamıştır. Çalışmada RSV enfeksiyonunu izleyen dönemlerde kardiyovasküler olayların insidansında artış saptanmıştır.

Penders ve ark. (6) derlemesinde bu çalışmanın 65 yaş ve üzerindeki 2.655 RSV pozitif hastayı kapsadığı; hastaların %2,3'ünün kalp yetersizliği, %0,7'sinin miyokard enfarktüsü ve %0,8'inin iskemik inme nedeniyle hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir. Üç kardiyovasküler sonlanımdan oluşan birleşik majör kardiyovasküler olay oranı %3,7 olarak bildirilmiştir (9).

Bu yaklaşım, aynı bireyin farklı zaman dönemlerini karşılaştırması nedeniyle kronik bireysel özelliklerden kaynaklanan karıştırıcıların bir bölümünü azaltabilmektedir. Bununla birlikte zamansal birliktelik tek başına doğrudan biyolojik nedenselliğin kanıtı olarak değerlendirilmemelidir.

RSV İLE INFLUENZA VE DİĞER VİRAL ENFEKSİYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

RSV'nin kardiyovasküler etkisinin büyüklüğünü değerlendirmek için influenza ile karşılaştırmalar özellikle değerlidir.

Montiel ve ark. (8) meta-analizinde influenza ile karşılaştırıldığında RSV hastalarında herhangi bir kardiyak olay için rölatif risk 1,2, kalp yetersizliği için 1,3 olarak bulunmuştur. Akut koroner sendrom için rölatif risk 1,2 olmakla birlikte güven aralığının 1'i kesmesi nedeniyle bu sonlanım için istatistiksel kesinlik daha düşüktür.

Bu sonuç özellikle kalp yetersizliği açısından RSV'nin kardiyak riskinin influenzadan daha düşük olmadığını, bazı hasta gruplarında daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Wee ve ark. (10) 2025 yılında yayımlanan çalışması da RSV, influenza ve COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışları karşılaştırmıştır. RSV nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık onda birinde eşzamanlı akut kardiyovasküler olay bildirilmiştir. RSV nedeniyle hastaneye yatışlarda kalp yetersizliğinin bazı karşılaştırmalarda influenza nedeniyle hastaneye yatışlardan daha sık olduğu saptanmıştır (10).

ARITMİLER

RSV enfeksiyonu sırasında bildirilen aritmiler arasında atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardiler, sinüs bradikardisi, atriyoventriküler ileti bozuklukları ve daha seyrek olarak ventriküler taşikardiler bulunmaktadır.

Montiel ve ark. (8) derlemesinde aritmi oranları çalışmalar arasında %0 ile %51,1 arasında değişmektedir (8). Bu çok geniş aralık, aritmi tanımlarının homojen olmaması nedeniyle oluşmaktadır ve bu nedenle güvenilir bir birleşik prevalans hesaplanamamıştır.

Woodruff ve ark. (7) kohortunda ventriküler taşikardi yaklaşık %1 düzeyinde görülürken kardiyojenik şok ve hipertansif kriz gibi diğer kardiyak olayların da düşük oranlarda meydana geldiği bildirilmiştir (7).

RSV sırasında aritmi gelişiminde hipoksemi, katekolamin aktivasyonu, ateş, elektrolit bozuklukları, volüm değişiklikleri ve önceden mevcut kardiyak substratın birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.

PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

RSV enfeksiyonu ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki tek bir mekanizmayla açıklanamamaktadır. Sistemik enflamasyon, hipoksemi, sempatik aktivasyon, endotel disfonksiyonu, protrombotik yanıt ve kardiyopulmoner hemodinamik değişikliklerin birbirleriyle etkileşerek akut kardiyovasküler olayların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir (3,8,11).

Sistemik Enflamasyon

Akut RSV enfeksiyonu, lokal pulmoner enflamasyonun ötesine geçerek sistemik enflamatuvar yanıt gelişimine neden olabilir.

Enfeksiyon sırasında aktive olan doğal ve adaptif immüno yanıt sonucunda proenflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı artar. Söz konusu mediyatörler, özellikle tip I interferon sinyalizasyonu aracılığıyla, otokrin ve parakrin biçimde çevredeki hücrelerin antiviral yanıtını düzenler. Bu enflamatuvar ortam endotel fonksiyonunu bozabilir ve miyokardiyal fonksiyonu olumsuz etkileyebilir (3,8).

Enflamasyon ayrıca endotel bariyer bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunarak vasküler permeabiliteyi artırabilir ve özellikle kalp yetersizliği bulunan hastalarda interstisyel ve pulmoner ödem eğilimini güçlendirebilir.

Hipoksemi

RSV alt solunum yolu hastalığında ventilasyon-perfüzyon dengesizliği ve pnömoni hipoksemiye neden olabilir. Hipoksemi miyokardın oksijen sunumunu azaltırken eş zamanlı ateş ve taşikardi miyokardiyal oksijen tüketimini artırmaktadır.

Hipoksik koşullarda hücresel adaptasyonun temel düzenleyicilerinden biri hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α (HIF-1α)'dır. HIF-1α'nın stabilizasyonu, hücresel metabolizmanın oksijen kısıtlı koşullara uyarlanmasını sağlayan genlerin transkripsiyonunu düzenler. Deneysel çalışmalar, RSV'nin enfekte hücrelerde HIF-1α ekspresyonunu ve aktivitesini doğrudan artırabildiğini göstermektedir. RSV'nin mitokondriyal hasar ve reaktif oksijen türleri oluşumunu artırarak HIF-1α stabilizasyonuna katkıda bulunduğu ve HIF-1α aracılı metabolik yeniden programlanmayı glikoliz yönünde değiştirdiği bildirilmiştir (12).

Koroner rezervi sınırlı hastada bu iki mekanizmanın birleşmesi miyokardiyal iske mi için uygun bir ortam oluşturmaktadır.

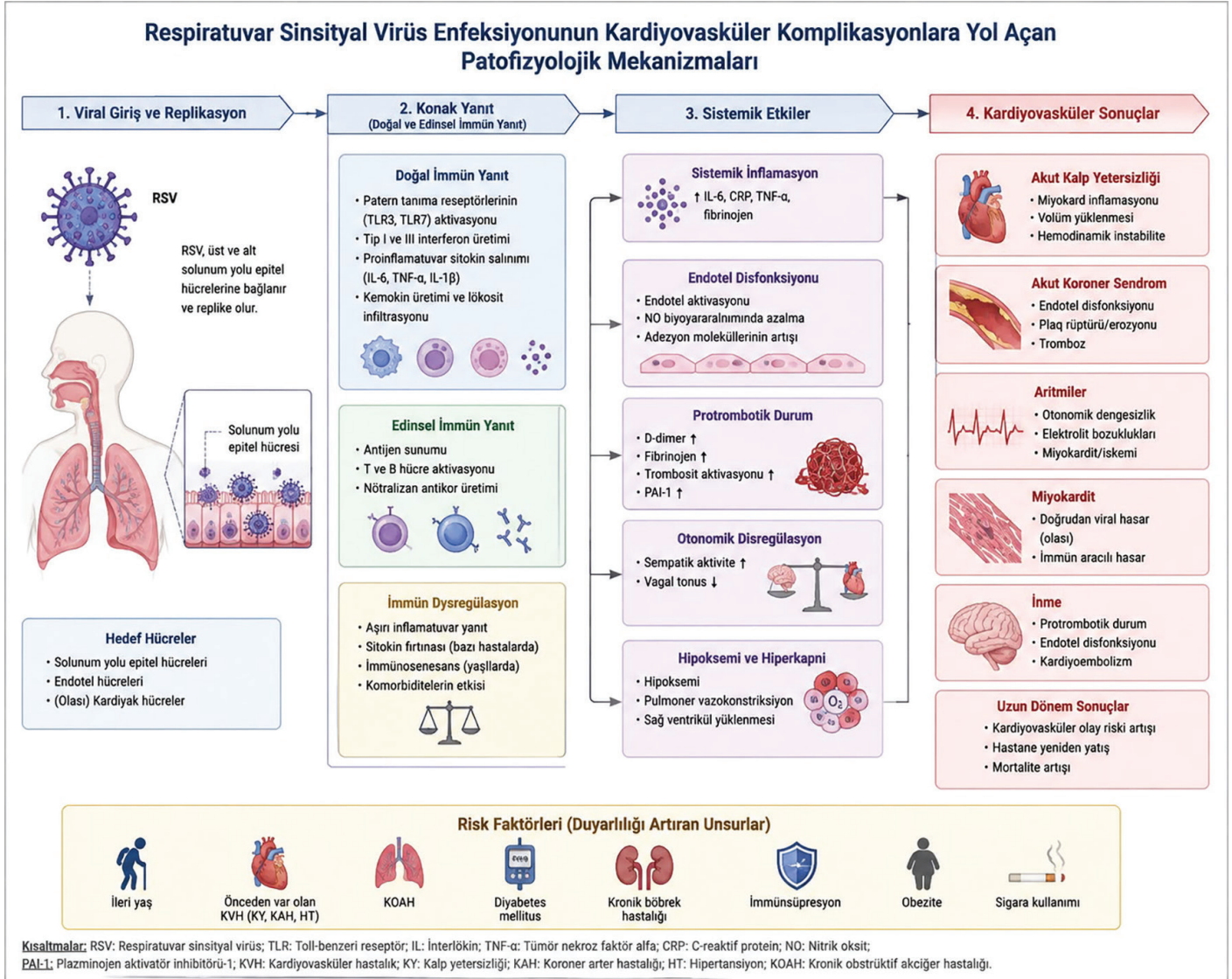
Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Akut enfeksiyon sırasında artmış katekolamin düzeyleri kalp hızı ve kontraktileiteyi artırır. Böylece miyokardın oksijen tüketimi yükselmektedir. Aynı zamanda artmış sempatik tonus atriyal ve ventriküler aritmileri kolaylaştırabilir.

Endotel Disfonksiyonu ve Tromboenflamasyon

Sistemik enfeksiyon, endotel ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu süreç trombosit aktivasyonuna, prokoagülan faktörlerde artışa ve fibrinolitik sistemde değişikliklere neden olabilir.

Ancak RSV'ye özgü trombotik mekanizmalar konusunda influenza ve COVID-19 kadar kapsamlı mekanistik insan verileri bulunmamaktadır. RSV ile ilişkili immüno yanıtın tromboenflamasyonla bağlantılı olabileceğini düşündüren deneysel bulgular bulunmaktadır. RSV füzyon proteininin insan nötrofillerinde Toll-benzeri reseptör-4 bağımlı nötrofil ekstrasellüler tuzak oluşumunu uyarabildiği gösterilmiştir.



Şekil 1. RSV enfeksiyonu ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki olası patofizyolojik mekanizmalar

RSV, solunum yolu epiteli enfeksiyon ve konak immüno yanıtını takiben sistemik enflamasyon, endotel disfonksiyonu, protrombotik aktivasyon, otonomik disregülasyon ve hipoksemi gibi birbirleriyle ilişkili mekanizmaları tetikleyebilir. Bu süreçler özellikle ileri yaş, önceden mevcut kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı gibi risk faktörlerinin varlığında akut kalp yetersizliği, akut koroner sendrom, aritmiler ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunabilir. Şekilde gösterilen bazı mekanistik bağlantılar doğrudan RSV'ye özgü klinik kanıtlardan ziyade akut solunum yolu enfeksiyonlarına ilişkin daha geniş patofizyolojik literatüre dayanan olası mekanizmalardır.

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs, TLR: Toll-benzeri reseptör, IL: İnterlökin, TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa, CRP: C-reaktif protein, NO: Nitrik oksit, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, KVK: Kardiyovasküler hastalık, KY: Kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Nötrofil ekstrasellüler tuzak oluşumu, enflamasyon ile trombosit ve koagülasyon sistemi arasındaki etkileşimi güçlendirebilen önemli bir tromboenflamatuvar mekanizma olarak kabul edilmektedir (13).

Bu nedenle mevcut bulgular RSV'nin doğrudan koroner tromboza yol açtığını kesin olarak göstermekten çok, akut enfeksiyonun proaterotrombotik bir fizyolojik ortam oluşturabileceğini desteklemektedir.

Hemodinamik Yük

Kalp yetersizliği bulunan hastalar volüm değişikliklerine karşı son derece duyarlı olabilir. RSV sırasında ateş, düşük oral alım, renal fonksiyon değişiklikleri ve intravenöz sıvı uygulamaları volüm dengesini bozabilir.

Özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFpEF) hastasında küçük miktarda intravasküler volüm artışı dahi sol atriyal basıncı ve pulmoner venöz basıncı yükselterek akut pulmoner konjesyona neden olabilir.

Sağ Ventriküler Yükleme

Hipoksemi ve pulmoner hastalık pulmoner vasküler direnci artırabilir. Sağ ventrikül rezervi sınırlı hastalarda bu akut afterload artışı sağ kalp yetersizliğine katkıda bulunabilir.

RSV enfeksiyonunun pulmoner vasküler yapı üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtlar büyük ölçüde deneyseldir. Bir fare modelinde RSV enfeksiyonu sonrasında pulmoner arterlerin medial tabakasında kalınlaşma, periferik pulmoner arterlerde muskularizasyon artışı ve pulmoner arter basıncında yükselme bildirilmiştir (14). Bu bulgular pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin olası bir mekanizma olduğunu düşündürmekle birlikte, insanlarda doğrudan klinik veya histopatolojik karşılığı gösterilmemiştir; bu nedenle miyokardiyal yapısal değişikliklere ilişkin çıkarımlar temkinli yorumlanmalıdır.

Bu mekanizma pulmoner hipertansiyonu veya önceden sağ ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalarda özellikle önem taşımaktadır.

KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYON AÇISINDAN YÜKSEK RİSKLİ FENOTİP

Mevcut veriler ışığında RSV sırasında kardiyak komplikasyon riski özellikle aşağıdaki klinik fenotiplerde belirgin görünmektedir: ileri yaş, önceden kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, diyabet mellitus, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve genel kırılabilirlik.

Woodruff ve ark. (7) çalışmasında herhangi bir akut kardiyak olay oranının 50-64 yaş grubunda yaklaşık %17'den ≥85 yaş grubunda %28'e yükselmesi yaşı beliren etkisini göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalığı bulunan grupta ileri yaş ve özellikle kalp yetersizliği öyküsü önemli risk belirleyicileridir. Bu nedenle klinik pratik açısından:

İleri yaş + bilinen kalp yetersizliği + RSV alt solunum yolu enfeksiyonu

Yüksek kardiyak komplikasyon riski taşıyan önemli bir fenotip olarak değerlendirilebilir.

MORTALİTENİN KARDİYOVASKÜLER BOYUTU

Kardiyovasküler hastalığı bulunan RSV hastalarında mortalite anlamlıdır.

Penders ve ark. (6) derlemesinde hastane içi ölüm oranları kalp yetersizliği bulunan RSV hastalarında %7,8-14,8, iskemik kalp hastalığı bulunanlarda %13,7-20,0 ve spesifik tipi belirtilmemiş kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda %2,9-12,5 arasında bildirilmiştir (6).

Woodruff ve ark. (7) analizinde akut kardiyak olay gelişen hastaların yoğun bakım gereksinimi, mekanik ventilasyon veya hastane içi ölüm gibi ciddi klinik sonuçların riskinin, kardiyak

olay gelişmeyen hastalara göre belirgin derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

Dolayısıyla RSV sırasında gelişen akut kardiyak olaylar yalnızca eşlik eden tanılar değil, hastalık şiddetini ve prognozu belirleyen klinik göstergeler olarak değerlendirilmelidir.

KLİNİK TANI VE KARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

İleri yaştaki bir hastanın kış aylarında dispne, öksürük, halsizlik ve konjesyon ile başvurması halinde klinik tablo yalnızca kalp yetersizliği dekompanseasyonu veya bakteriyel pnömoni olarak değerlendirilmemelidir. RSV dahil viral solunum yolu enfeksiyonlarının kalp yetersizliği dekompanseasyonunu tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır.

Laboratuvar doğrulaması için özellikle yüksek riskli ve hastaneye yatırılan hastalarda nükleik asit amplifikasyon testleri veya PCR temelli yöntemler en güvenilir yaklaşımlar arasında yer almaktadır (3).

Tüm RSV pozitif hastalarda rutin kardiyak biyobelirteç taramasının gerekli olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak aşağıdaki durumlarda kardiyolojik değerlendirme için düşük eşik uygun olabilir:

Göğüs ağrısı veya iskemi düşündürülen semptomlar; önceden kalp yetersizliği bulunması ve dispne belirgin artış; yeni EKG değişiklikleri; palpasyon veya senkop; hemodinamik instabilite; beklenmeyen taşikardi veya bradikardi; yeni konjesyon bulguları.

Bu hastalarda klinik duruma göre 12 derivasyonlu EKG, yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin, BNP veya NT-proBNP, elektrolitler, renal fonksiyon testleri ve transtorasik ekokardiyografi kullanılabilir.

Özellikle troponin yükselmesinin yorumlanması önemlidir. Kardiyak troponin değerinin 99. persentil üst referans sınırını aşması miyokard hasarını gösterir; miyokard enfarktüsü tanısı için ise akut miyokard hasarına ek olarak klinik miyokard iskemisi kanıtı gerekir (15). RSV enfeksiyonunda troponin yükselmesi, Tip 1 miyokard enfarktüsünü, tip 2 miyokard enfarktüsünü veya akut noniskemik miyokard hasarını gösterebilir.

Bu nedenle troponin sonucu klinik semptomlar, EKG değişiklikleri ve dinamik biyobelirteç seyriyle birlikte değerlendirilmelidir.

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

İmmüno sistemi normal erişkinlerde RSV'nin spesifik antiviral tedavisinden ziyade destek tedavisi temel yaklaşımı oluşturmaktadır. Oksijenizasyon, sıvı-elektrolit dengesi ve eşlik eden respiratuvar komplikasyonların yönetimi önemlidir (3).

Kardiyak komplikasyon gelişen hastalarda tedavi ilgili kardiyovasküler sendromun standart yönetimine göre

yapılmalıdır. Akut kalp yetersizliğinde konjesyon ve perfüzyon değerlendirilerek diüretik tedavi ve hemodinamik optimizasyon yapılmalı; akut koroner sendrom şüphesi varlığında mevcut ACS yaklaşımı uygulanmalı; aritmi gelişmesi halinde hemodinamik tolerans, tromboembolik risk ve reversibl tetikleyiciler değerlendirilmelidir.

Kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı RSV hastalarında sıvı tedavisi özellikle önemlidir. Sistemik enfeksiyon nedeniyle refleks olarak uygulanan yoğun intravenöz sıvı tedavisi, özellikle HFpEF veya HFrEF hastasında pulmoner konjesyonu ağırlaştırabilir. Bunun tersine aşırı diürez de hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve elektrolit bozukluklarına yol açabilir.

Bu nedenle tedavi kardiyopulmoner ve hemodinamik fenotipe göre bireyselleştirilmelidir.

RSV AŞILARI

Erişkin RSV hastalığının önlenmesinde en önemli gelişme prefüzyon F proteinini hedefleyen aşılarda kullanıma girmesi olmuştur.

Adjuvanlı RSVPreF3 Aşısı

Papi ve ark. (16) faz 3 AReSVi-006 çalışmasında 60 yaş ve üzerindeki erişkinlerde adjuvanlı RSVPreF3 aşısı değerlendirilmiştir. Aşı RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığına karşı %82,6 düzeyinde etkinlik göstermiş, ciddi RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığına karşı etkinliğin daha da yüksek olduğu bildirilmiştir.

Kardiyorespiratuvar Komorbiditesi Bulunan Hastalar

AReSVi programının önceden belirlenmiş alt grup analizinde kronik komorbiditeleri bulunan erişkinlerde de yüksek aşı etkinliği bildirilmiştir. Feldman ve ark. (17) analizinde en az bir ilgili komorbiditesi bulunan hastalarda aşı etkinliğinin yüksek kaldığı; kardiyorespiratuvar hastalığı bulunan grupta da belirgin koruyuculuk sağlandığı gösterilmiştir.

Bu bulgu kardiyovasküler hastalığı bulunan hasta grubunda özel önem taşımaktadır çünkü bu bireylerde ağır RSV riski genel popülasyondan daha yüksektir.

Bivalan RSVpreF Aşısı

Walsh ve ark. (18) RENOIR faz 3 çalışmasında 60 yaş ve üzerindeki erişkinlerde bivalan RSVpreF aşısı değerlendirilmiştir. En az iki alt solunum yolu semptomuyla tanımlanan RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığına karşı aşı etkinliği yaklaşık %66,7, daha ağır semptom kriterlerinde ise yaklaşık %85,7 olarak bildirilmiştir.

mRNA-1345

mRNA teknolojisini kullanan mRNA-1345 aşısı Wilson ve ark. (19) ConquerRSV çalışmasında değerlendirilmiştir. Altmış yaş ve üzerindeki erişkinlerde tek doz mRNA-1345 ile RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığına anlamlı azalma sağlanmış ve önemli bir güvenlik sorunu saptanmamıştır.

GERÇEK YAŞAM AŞI ETKİNLİĞİ

Klinik çalışmaların ardından biriken gerçek yaşam verileri RSV aşılarının ileri yaş erişkinlerde yüksek etkinliğinin gerçek klinik pratiğe de yansıdığını göstermektedir.

Trusinska ve ark. (20) 2026 sistematik derleme ve meta-analizinde RSV aşılarının gerçek yaşam etkinliği, güvenliliği ve kullanım oranları değerlendirilmiştir. Çalışma RSV aşılarının yaşlı erişkinlerde laboratuvar doğrulanmış RSV enfeksiyonu, sağlık hizmeti başvuruları ve RSV ilişkili hastaneye yatış açısından yüksek koruyuculuk sağladığını göstermiştir.

Bu veriler özellikle kalp yetersizliği ve diğer kronik kardiyovasküler hastalıkları bulunan bireylerde önemlidir. RSV nedeniyle hastaneye yatışın önlenmesi teorik olarak enfeksiyon tarafından tetiklenen kardiyak dekompanseasyonların bir bölümünü de engelleyebilir.

Ancak bu noktada önemli bir bilimsel ayrım yapılmalıdır. Mevcut pivotal RSV aşı çalışmalarının temel sonuçları solunum yolu enfeksiyonu ve RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığıdır. Dolayısıyla aşının doğrudan miyokard enfarktüsü, akut kalp yetersizliği veya kardiyovasküler ölümü azalttığı kesin biçimde gösterildiği söylenemez.

Bu hipotezin ayrıca değerlendirilmesi gerekmektedir.

RSV AŞILAMASI KARDİYOVASKÜLER OLAYLARI AZALTABİLİR Mİ?

Bu soru RSV-kardiyoloji alanının önümüzdeki yıllardaki en önemli araştırma başlıklarından biridir.

Akut RSV enfeksiyonunun kardiyovasküler olay riskini artırdığı kabul edilirse, enfeksiyonun önlenmesiyle bu olayların en azından bir bölümünün azaltılabileceği biyolojik olarak makul görünmektedir.

Bununla birlikte “RSV enfeksiyonunun önlenmesi” ile “kardiyovasküler olayın doğrudan önlenmesi” aynı sonuçları değildir.

Bu nedenle gelecekteki RSV aşı çalışmalarında özellikle aşağıdaki kardiyovasküler sonuçların önceden belirlenmiş biçimde değerlendirilmesi yararlı olacaktır:

Akut kalp yetersizliği hastaneye yatışı, tip 1 ve tip 2 miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler, inme, kardiyovasküler ölüm ve majör advers kardiyovasküler olaylar.

Yakın dönemde yayımlanan randomize veriler, RSV aşılmasının kardiyorespiratuvar nedenlerle hastaneye yatış üzerinde yarar sağlayabileceğine ilişkin ilk bulguları sunmaktadır; ancak kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış üzerindeki etkinin büyüklüğünü kesin olarak belirlemek için daha fazla olaya sahip çalışmalara gereksinim vardır. DAN-RSV çalışmasının önceden belirlenmiş analizinde tüm nedenlere bağlı kardiyorespiratuvar hastaneye yatış aşı grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuş, yalnızca kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatış sonlanımındaki fark ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (21).

KLİNİK PRATIĞE YANSIMALAR

RSV'nin kardiyovasküler hastalığı bulunan erişkinlerdeki etkisi kardiyoloji pratiğinde üç temel açıdan önem taşımaktadır.

İlk olarak, kış döneminde akut dispne ve dekompanse kalp yetersizliği ile başvuran ileri yaş hastalarda tetikleyici olarak RSV düşünülmelidir.

İkinci olarak, RSV enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan bilinen kalp hastalarında yalnızca pulmoner komplikasyonlara değil, kalp yetersizliği, iskemi ve aritmi gelişimine de dikkat edilmelidir.

Üçüncü olarak, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli yaşlı bireylerde RSV'nin önlenmesi yalnızca solunum yolu hastalığının önlenmesi açısından değil, enfeksiyonla tetiklenen kardiyak dekompanseasyonların azaltılması açısından da potansiyel önem taşımaktadır.

Güncel CDC önerilerine göre tek doz RSV aşısı 75 yaş ve üzerindeki tüm erişkinlere ve ağır RSV hastalığı açısından yüksek risk taşıyan 50-74 yaş erişkinlere önerilmektedir. Kronik kardiyovasküler hastalıklar (özellikle kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı), kronik akciğer veya böbrek hastalığı, diabetes mellitus, bağışıklık baskılanması, kırılabilirlik ve bakım kurumunda yaşama yüksek risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır. RSV aşısı halen yıllık uygulanan bir aşı değildir; daha önce aşılanmış kişilere rutin tekrar doz önerilmemektedir. Aşılama kararı ülkeye özgü ruhsatlandırma ve ulusal önerilerle uyumlu biçimde bireyselleştirilmelidir (22).

LİTERATÜRÜN SINIRLILIKLARI

Mevcut literatürün çeşitli önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, RSV ve kardiyovasküler komplikasyon ilişkisini değerlendiren çalışmaların önemli bölümü retrospektif veya gözlemseldir. Bu nedenle nedensellik kesin olarak ortaya konamamaktadır.

İkinci olarak çalışmaların büyük bölümü hastaneye yatırılmış hastaları değerlendirdiğinden toplumdaki daha hafif RSV enfeksiyonları yeterince temsil edilmemektedir.

Üçüncü olarak akut kardiyak olay tanımları homojen değildir. Bazı çalışmalarda ICD kodları kullanılmış, bazı çalışmalarda ise klinik tanımlar veya laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir.

Dördüncü olarak tip 1 ve tip 2 miyokard enfarktüsünün birçok çalışmada ayrı değerlendirilmemesi, RSV ile koroner aterotrombotik olaylar arasındaki ilişkinin yorumunu güçleştirmektedir.

Beşinci olarak Penders ve ark. (6) meta-analizlerinde bazı sonuçlarda yüksek heterojenite gözlenmiştir. Yazarlar bunu yaş, klinik ortam, RSV tanı yöntemi, hastalık şiddeti ve komorbidite tanımlarındaki farklılıklarla ilişkilendirmiştir (6).

Benzer şekilde Montiel ve ark. (8) ACS analizinde heterojenite oldukça yüksektir ve bu nedenle %5,4'lük birleşik ACS prevalansı tek başına mutlak ve evrensel bir oran olarak yorumlanmamalıdır.

RSV'nin erişkinlerde kardiyovasküler komplikasyonlarını gösteren güçlü klinik çalışmalar bulunmakla birlikte, doğrudan insan miyokard dokusunu histolojik olarak inceleyen RSV'ye özgü çalışmalar sınırlıdır.

Son olarak mevcut verilerin önemli bölümü Kuzey Amerika ve Avrupa gibi yüksek gelirli ülkelerden gelmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde RSV'nin kardiyovasküler yükünün daha iyi tanımlanması gerekmektedir.

GELECEKTEKİ ARAŞTIRMA ALANLARI

RSV ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkinin daha iyi ortaya konabilmesi için gelecek araştırmalarda birkaç konu öncelikli olmalıdır.

RSV tanısı sonrasında kardiyovasküler risk penceresinin ne kadar sürdüğü net olarak belirlenmelidir. Akut enfeksiyon döneminin yanı sıra 30 günlük, 90 günlük ve bir yıllık kardiyovasküler risk ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Kalp yetersizliği fenotiplerinin ayrıştırılması gerekmektedir. HFrfEF, HFmrEF ve HFPefEF hastalarının RSV enfeksiyonuna verdikleri hemodinamik yanıt farklı olabilir.

Akut miyokard enfarktüsleri tip 1 ve tip 2 olarak ayrı raporlanmalıdır.

Aritmi çalışmalarında atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ventriküler aritmiler ayrı sonlanımlar olarak ele alınmalıdır.

RSV aşısı çalışmalarında kardiyovasküler sonlanımlar önceden belirlenmeli ve yeterli olay sayısına ulaşacak örneklem büyüklükleri kullanılmalıdır.

Böylelikle RSV aşılmasının yalnızca enfeksiyöz ve pulmoner hastalık yükünü değil, kardiyovasküler olayları azaltıp azaltmadığı da doğrudan ortaya konabilir.

SONUÇ

RSV erişkinlerde, özellikle ileri yaştaki ve kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde önemli bir kardiyopulmoner hastalık etkenidir. Güncel kanıtlar kardiyovasküler hastalık ile RSV arasında çift yönlü bir ilişki bulunduğunu desteklemektedir. Kalp yetersizliği ve iskemik kalp hastalığı ağır RSV riskini artırırken RSV enfeksiyonu da akut kardiyak olayları tetikleyebilmektedir.

Hastaneye yatırılan yaşlı RSV hastalarının yaklaşık beşte birinde akut kardiyak olay görülmesi ve akut kalp yetersizliğinin yaklaşık %15-16 oranında bildirilmesi bu ilişkinin klinik açıdan göz ardı edilemeyecek büyüklükte olduğunu göstermektedir (7,8).

Özellikle ileri yaş ve önceden mevcut kalp yetersizliği kardiyak komplikasyon riskini belirgin artırmaktadır. Bu nedenle RSV ile hastaneye yatırılan yüksek riskli hastalarda kardiyak dekompanseasyon açısından yakın klinik takip uygun görünmektedir.

RSV aşılarının yaşlı erişkinlerde ciddi RSV hastalığı ve hastaneye yatışı azaltmadaki etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ve gerçek yaşam verileriyle ortaya konmuştur (16,19,21). Bununla birlikte bu aşılardan miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, aritmi, inme ve kardiyovasküler mortaliteyi doğrudan azaltıp azaltmadığı henüz kesin olarak ortaya konmamıştır.

Gelecekte kardiyovasküler sonuçlarının önceden belirlenmiş olarak değerlendirildiği büyük ölçekli prospektif çalışmaların gerçekleştirilmesi, RSV aşılmasının kardiyovasküler korunmadaki gerçek yerini belirleyecektir. Eğer bu koruyucu etki doğrulanırsa RSV aşılması gelecekte yalnızca enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi açısından değil, yüksek riskli yaşlı erişkinlerde kardiyovasküler koruyucu stratejilerin bir parçası olarak da değerlendirilebilir.

*Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ç.A., M.Z., İ.H.G., Dizayn: S.Ç.A., M.Z., İ.H.G., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç.A., M.Z., İ.H.G., Analiz veya Yorumlama: S.Ç.A., M.Z., İ.H.G., Literatür Arama: S.Ç.A., M.Z., İ.H.G., Yazan: S.Ç.A., M.Z., İ.H.G.

Yapay Zeka (YZ) Kullanımına İlişkin Bildiri

Yapay zeka destekli araçlar olarak yalnızca metin düzenleme ve dil düzeltme amacıyla kullanılmıştır. Yazarlar, makalenin nihai içeriğinin tüm sorumluluğunu üstlenmektedir.

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1749-1759.
2. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1):e13031.
3. Brosh-Nissimov T, Ostrovsky D, Cahan A, Maaravi N, Leshin-Carmel D, Burrack N, et al. Adult respiratory syncytial virus infection: defining incidence, risk factors for hospitalization, and poor outcomes, a regional cohort study, 2016-2022. *Pathogens*. 2024;13(9):750.
4. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, Solano Z, Slezak J, Luo Y, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis*. 2019;69(2):197-203.
5. Lee N, Lui GC, Wong KT, Li TC, Tse EC, Chan JY, et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1069-1077.
6. Penders Y, Falsey AR, Bhatt DL, Böhm M, Coats AJS, Mason LMK, et al. Burden and severity of respiratory syncytial virus infection in adults with cardiovascular diseases: a systematic literature review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2025;92:130-143.
7. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, Sperling LS, Loustalot F, Kirley PD, et al.; Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Surveillance Network (RSV-NET). Acute cardiac events in hospitalized older adults with respiratory syncytial virus infection. *JAMA Intern Med*. 2024;184(6):602-611.
8. Montiel J, Williams E, Robles-Rodríguez WG, Chatzikonstantinidou K, Carrió E, Seabroke S, et al. The risk of cardiac disease events after respiratory syncytial virus disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2026;35(179):250160.
9. Lassen MCH, Modin D, Johansen ND, Sivapalan P, Hviid A, Krause TG, et al. Respiratory syncytial virus and incidence of cardiovascular events: a nationwide self-controlled case series analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(14):1504-1507.
10. Wee LE, Lim JT, Ho RWL, Chiew CJ, Lye DCB, Tan KB. Cardiac events in adults hospitalized for respiratory syncytial virus vs COVID-19 or influenza. *JAMA Netw Open*. 2025;8(5):e2511764.
11. Kawashima H, Inagaki N, Nakayama T, Morichi S, Nishimata S, Yamanaka G, et al. Cardiac complications caused by respiratory syncytial virus infection: questionnaire survey and a literature review. *Glob Pediatr Health*. 2021;8:2333794X211044114.
12. Chen L-F, Cai J-X, Zhang J-J, Tang Y-J, Chen J-Y, Xiong S, et al. Respiratory syncytial virus co-opts hypoxia-inducible factor-1 α -mediated glycolysis to favor the production of infectious virus. *mBio*. 2023;14(5):e0211023.
13. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):666-682.

14. Kimura D, Saravia J, Jalgama S, McNamara I, Vu LD, Sullivan RD, et al. New mouse model of pulmonary hypertension induced by respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(3):H581-H589.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(20):e652.
16. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
17. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee DG, Papi A, Ison MG, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine is efficacious in older adults with underlying medical conditions. *Clin Infect Dis*. 2024;78(1):202-209.
18. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al.; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and safety of a bivalent rsv prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465-1477.
19. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al.; ConquerRSV Study Group. Efficacy and safety of an mRNA-Based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2233-2244.
20. Trusinska D, Lee B, Ferdous S, Lansbury L, Burden C, Anand A, et al. Real-world evidence on RSV vaccine uptake, effectiveness, and safety in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2026;64:101623.
21. Lassen MCH, Johansen ND, Christensen SH, Aliabadi N, Skaarup KG, Modin D, et al. RSV prefusion F vaccine for prevention of hospitalization in older adults. *N Engl J Med*. 2026;394(2):138-151.
22. Centers for Disease Control and Prevention. RSV vaccine guidance for adults. Updated March 11, 2026. Accessed September 10, 2026. <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/adults.html>.



Selected Side-branch Predilation Before Provisional Main-vessel Stenting in Coronary Bifurcation Lesions: A Case Series With Bail-out Two-stent Conversion

Koroner Bifurkasyon Lezyonlarında Provizyonel Ana Dal Stentleme Öncesinde Seçilmiş Yan Dal Predilatasyonu: Bail-out İki Stente Dönüşüm İçeren Bir Olgu Serisi

● Fahrettin Turna¹, ● Ali Bas²

¹Sakarya University Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, Sakarya, Türkiye

²Sakarya Sadıka Sabancı State Hospital, Clinic of Cardiology, Sakarya, Türkiye

Abstract

Objective: Provisional stenting is the preferred initial strategy for most coronary bifurcation lesions. However, optimal side-branch management, particularly the roles of side-branch predilation and bail-out conversion, remains clinically relevant. This case series evaluated the procedural characteristics and one-year outcomes of lesions treated with planned provisional stenting, initiated by side-branch predilation.

Material and Methods: Nineteen consecutive patients with coronary bifurcation lesions who were planned for provisional bifurcation percutaneous coronary intervention and whose procedures, which began with side-branch predilation before main-vessel stent implantation, were performed between January 2024 and March 2025, were retrospectively evaluated. According to the final procedural pathway, cases were classified as either completed with a final provisional strategy or converted to a bail-out two-stent technique when side-branch flow or angiographic results remained suboptimal despite balloon-based optimization. Target vessel revascularization (TVR) was assessed separately. Major adverse cardiovascular events were defined as cardiac death, myocardial infarction, or stroke.

Results: Of the 19 patients, 14 were treated with a final provisional strategy, whereas 5 required bail-out conversion to a two-stent technique. Among bail-out cases, 3 underwent T-and-protrusion stenting and 2 underwent culotte stenting. Final thrombolysis in myocardial infarction 3 flow was achieved in both the main vessel and the side branch in all patients. Eighteen patients had final side-branch residual stenosis $\leq 30\%$. No cardiac deaths, myocardial infarctions, or stent thromboses occurred during the one-year follow-up. One patient experienced a stroke in the first month, while TVR due to stent restenosis was required in 2 patients.

Conclusion: In selected coronary bifurcation lesions, provisional stenting after side-branch predilation appears technically feasible. However, side-branch predilation should not be considered routine. It may be used selectively in anatomically suitable or potentially high-risk side branches, provided that the operator follows a structured provisional algorithm and is prepared for balloon optimization, proximal optimization technique, or bail-out two-stent conversion when necessary.

Keywords: Coronary bifurcation lesions, provisional stenting, side-branch predilation, percutaneous coronary intervention, bail-out stenting, proximal optimization technique



Address for Correspondence/Yazar Adresi: Fahrettin Turna, MD, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Türkiye

E-mail: fturna_53@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3483-9456

Received/Geliş Tarihi: 17.05.2026 **Accepted/Kabul Tarihi:** 22.07.2026 **Published Date/Yayınlanma Tarihi:** 25.09.2026

Cite this article as/Atıf: Turna F, Bas A. Selected side-branch predilation before provisional main-vessel stenting in coronary bifurcation lesions: a case series with bail-out two-stent conversion. Bull Cardiovasc Acad. 2026;4(2):69-77



Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of the Cardiovascular Academy Society.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

Öz

Amaç: Provizyonel stentleme, koroner bifurkasyon lezyonlarının çoğunda tercih edilen başlangıç stratejisidir. Bununla birlikte, bu yaklaşımda yan dalın optimal yönetimi, özellikle yan dal predilatasyonu ve bail-out dönüşümün rolü, klinik açıdan önemini korumaktadır. Bu olgu serisinde, provizyonel stentleme planlanan ve işleme yan dal predilatasyonu ile başlanan lezyonlarda prosedürel özellikler ve bir yıllık klinik sonuçlar değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2024 ile Mart 2025 arasında provizyonel bifurkasyon perkütan koroner girişim planlanan ve işlemi ana damar stent implantasyonu öncesinde yan dal predilatasyonu ile başlatılan koroner bifurkasyon lezyonlu 19 ardışık hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Nihai prosedürel yaklaşıma göre olgular, final provizyonel strateji ile tamamlananlar ve balon temelli optimizasyona rağmen yan dal akımı veya anjiyografik sonucu suboptimal kalanlarda bail-out iki stent tekniğine dönüştürülenler olarak sınıflandırıldı. Hedef damar revaskülarizasyonu (TVR) ayrı değerlendirildi. Majör advers kardiyovasküler olaylar; kardiyak ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme olarak tanımlandı.

Bulgular: On dokuz hastanın 14'ü final provizyonel strateji ile tedavi edilirken, 5 hastada bail-out iki stent tekniğine dönüşüm gerekti. Bail-out olgularının 3'ünde T-and-protrusion, 2'sinde culotte stentleme uygulandı. Tüm hastalarda hem ana damarda hem yan dalda final thrombolysis in myocardial infarction 3 akım elde edildi. On sekiz hastada final yan dal rezidüel darlığı ≤ 30 idi. Bir yıllık takipte kardiyak ölüm, miyokart enfarktüsü veya stent trombozu gözlenmedi. Bir hastada ilk ayda inme gelişirken, 2 hastada stent restenozuna bağlı TVR gerekti.

Sonuç: Seçilmiş koroner bifurkasyon lezyonlarında, yan dal predilatasyonu sonrası provizyonel stentleme teknik olarak uygulanabilir görünmektedir. Ancak yan dal predilatasyonu rutin bir basamak olarak değerlendirilmemelidir. Anatomik olarak uygun veya yüksek riskli yan dallarda, yapılandırılmış provizyonel algoritma izlenmesi ve gerektiğinde balon optimizasyonu, proksimal optimizasyon tekniği veya bail-out iki stente dönüşüm hazırlığı olması koşuluyla seçici olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner bifurkasyon lezyonları, provizyonel stentleme, yan dal predilatasyonu, perkütan koroner girişim, bail-out stentleme, proksimal optimizasyon tekniği

INTRODUCTION

Coronary bifurcation lesions remain among the most challenging lesion subsets encountered in percutaneous coronary intervention (PCI), because treatment must adequately expand the main vessel while preserving the patency and clinical significance of the side branch. Although several two-stent techniques have been developed for complex bifurcation anatomies, randomized data and expert consensus generally support a simple, stepwise provisional strategy as the preferred initial approach for most coronary bifurcation lesions (1-3). This strategy allows the operator to begin with main-vessel stenting and reserve additional side-branch treatment or a second stent only for cases in which flow impairment, severe residual stenosis, dissection, or another suboptimal angiographic outcome develops.

Management of the side branch before main vessel stenting remains an important technical issue. Routine side-branch predilation is generally not recommended because it may increase the risk of side-branch dissection and complicate subsequent re-crossing or device advancement. However, this recommendation should not be interpreted as an absolute rule. In selected cases, particularly when the side-branch ostium is severely stenotic, access to the side branch is considered important or difficult, the lesion is calcified or diffuse, or side-branch compromise is anticipated, predilation may be used as

a procedural step to preserve side-branch access and improve immediate flow before main vessel stent implantation (4,5).

The available data on side-branch predilation are limited and somewhat heterogeneous. In a randomized study, Pan et al. (6) reported that side-branch predilation before provisional T-stenting was associated with improved side-branch thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow after main vessel stenting and a reduced need for subsequent side-branch treatment. In contrast, registry data suggest that although predilation may improve some acute angiographic or procedural parameters, these improvements do not necessarily translate into better long-term clinical outcomes (7). Therefore, side-branch predilation should be viewed as a selective procedural tool rather than a routine component of provisional bifurcation PCI.

In clinical practice, the provisional strategy may follow different pathways after main vessel stenting. Some cases can be completed with main vessel stenting alone, whereas others may require additional side-branch ballooning, kissing-balloon inflation, proximal optimization, or bail-out conversion to a two-stent technique such as T-and-protrusion (TAP) or culotte stenting. The aim of this case series was to characterize the procedural features and one-year clinical outcomes of coronary bifurcation lesions treated with planned provisional stenting initiated by side-branch predilation, with a particular focus on the frequency and technical context of bail-out two-stent conversion.

MATERIAL AND METHODS

Study Design and Patient Population

This retrospective case series included 19 consecutive patients with coronary bifurcation lesions who underwent PCI, for whom a provisional bifurcation strategy was initially planned and whose procedures began with side-branch predilation prior to main-vessel stent implantation. All cases involved bifurcation lesions in which both the main vessel and the side branch were considered clinically and angiographically relevant by the treating interventional cardiologist.

Bifurcation lesions were eligible if the side-branch diameter was greater than 2.5 mm, or if it was 2.0 mm or greater and the side-branch supplied a clinically relevant myocardial territory. Patients were included if both the main vessel and side branch were wired, side branch predilation was performed as the initial bifurcation-related step, and main vessel drug-eluting stent implantation was subsequently undertaken as part of a provisional strategy.

Patients were excluded if the procedure was initially planned as an elective two-stent strategy, if side-branch predilation was not performed during lesion preparation, if the target lesion was not a coronary bifurcation, or if angiographic images, procedural records, or follow-up data were insufficient for analysis. Bifurcation interventions involving bypass grafts, cases with significant image-quality limitations, and complex reinterventions that could compromise the consistency of the analysis were also excluded.

All patients were treated with dual antiplatelet therapy according to contemporary guideline-based clinical practice after PCI. Information on the continuation of antiplatelet therapy during follow-up was obtained from hospital records, outpatient visits, and, when available, patient interviews.

Procedural Strategy

All procedures were performed according to standard interventional cardiology practice. After diagnostic angiography, both the main vessel and the side branch were wired. The procedure began with predilation of the side branch. The main vessel lesion was then prepared based on its characteristics, and a drug-eluting stent was implanted.

Side-branch predilation was not guided by a prespecified protocol. The decision was made by the operator after angiographic assessment, considering side-branch size and clinical relevance, ostial lesion severity, lesion extent, bifurcation angle, calcification or tortuosity, anticipated difficulty in maintaining or regaining access, and the perceived risk of side-branch compromise after main-vessel stenting.

After main vessel stenting, the angiographic result for the side branch was reassessed. If the side-branch flow and ostial result were acceptable, the procedure was completed using a provisional single-stent strategy. In cases with severe residual side-branch stenosis, impaired side-branch flow, or an angiographically suboptimal ostial result, additional side-branch balloon dilatation and/or kissing balloon inflation were performed.

In single-stent cases without further side-branch intervention and with an acceptable angiographic result, the proximal optimization technique (POT) was performed at the operator's discretion. Whenever side-branch ballooning, kissing balloon inflation, or bail-out two-stent conversion was required, the procedure was completed with proximal optimization.

Bail-out two-stent implantation was performed when, despite balloon-based optimization, persistent side-branch flow compromise, severe residual stenosis, dissection, or an inadequate angiographic result were present. The choice of rescue technique, including TAP or culotte stenting, was left to the operator's discretion, based on bifurcation anatomy and procedural findings.

Data Collection and Definitions

Demographic, clinical, angiographic, procedural, and follow-up data were obtained from hospital records, angiography reports, procedural notes, outpatient visits, and patient follow-up files. Procedural variables included target vessel, bifurcation location, Medina classification, bifurcation angle, stent dimensions, side-branch predilation balloon characteristics, additional side-branch ballooning, kissing balloon inflation, POT, final TIMI flow, residual stenosis, and bail-out two-stent conversion.

Procedural success was defined as stent implantation with final TIMI 3 flow in the main vessel and preservation of side-branch flow, without major in-hospital complications. Major adverse cardiovascular events (MACE) were defined as a composite endpoint comprising cardiac death, myocardial infarction, and stroke. Target vessel revascularization (TVR) was evaluated separately and was not included in the MACE definition.

Follow-up

Clinical follow-up data were collected from outpatient visits and hospital records, and from telephone interviews when necessary. One-year outcomes, including cardiac death, myocardial infarction, stroke, TVR, and stent thrombosis, were evaluated.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation or median and interquartile range (IQR) according to data distribution. Categorical variables were presented as counts and percentages. Because of the small sample size and case series design, the primary analysis was descriptive.

Exploratory comparisons were performed between patients who completed the procedure with a final provisional strategy and those who required bail-out two-stent conversion. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test, and categorical variables were compared using Fisher's exact test. P-values were considered exploratory and not interpreted as definitive evidence of between-group differences. Multivariable regression analysis was not performed because of the limited sample size and the low number of clinical events. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 30.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Ethics Statement

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Sakarya University (decision no: 335, approval no: E-43012747-050.04-583030-335, date: 24 April 2026). The requirement for written informed consent was waived by the ethics committee because of the retrospective design and use of anonymized data.

RESULTS

Baseline Clinical Characteristics

A total of 19 patients with coronary bifurcation lesions treated with an initial side-branch predilation and provisional stenting strategy were included in the study. The median age was 63.0 years (IQR: 53.5-67.0); 4 patients (21.1%) were female. The clinical presentations were unstable angina in 8 patients (42.1%), non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) in 6 patients (31.6%), and STEMI in 5 patients (26.3%). Histories of coronary artery disease, diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia were present in 10 (52.6%), 7 (36.8%), 15 (78.9%), and 8 (42.1%) patients, respectively. The median left ventricular ejection fraction was 50.0% (IQR: 45.0-60.0). Baseline clinical characteristics of the overall cohort and exploratory comparisons according to the final treatment strategy are summarized in Table 1.

Of the 19 procedures, 14 (73.7%) were completed with a final provisional strategy, whereas 5 (26.3%) required bail-out conversion to a two-stent technique. Baseline variables were generally comparable between the final- provisional and bail-out two-stent groups. Some variables appeared numerically different between groups; however, given the very small sample size and exploratory nature of the analysis, these findings should not be interpreted as definitive group-level differences.

Table 1. Baseline clinical characteristics

Variable	Total (n=19)	Final provisional (n=14)	Bail-out two-stent (n=5)	Exploratory p [†]
Age, years	63.0 (53.5-67.0)	63.5 (52.8-67.5)	56.0 (56.0-65.0)	0.643
Female sex	4 (21.1)	2 (14.3)	2 (40.0)	0.272
Clinical diagnosis				
UAP	8 (42.1)	6 (42.9)	2 (40.0)	NA
NSTEMI	6 (31.6)	3 (21.4)	3 (60.0)	NA
STEMI	5 (26.3)	5 (35.7)	0 (0.0)	NA
Previous CAD	10 (52.6)	8 (57.1)	2 (40.0)	0.628
Diabetes mellitus	7 (36.8)	5 (35.7)	2 (40.0)	1.000
Hypertension	15 (78.9)	11 (78.6)	4 (80.0)	1.000
Hyperlipidemia	8 (42.1)	8 (57.1)	0 (0.0)	0.045
Chronic kidney disease	1 (5.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	1.000
Previous MI	8 (42.1)	8 (57.1)	0 (0.0)	0.045
Previous PCI	8 (42.1)	8 (57.1)	0 (0.0)	0.045
LVEF, %	50.0 (45.0-60.0)	47.5 (45.0-60.0)	55.0 (50.0-60.0)	0.322

Values are presented as median (interquartile range) or n (%)

[†]: Exploratory p-values only; Mann-Whitney U test was used for continuous variables and Fisher's exact test for binary categorical variables

CAD: Coronary artery disease, LVEF: Left ventricular ejection fraction, MI: Myocardial infarction, NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction, PCI: Percutaneous coronary intervention, STEMI: ST-elevation myocardial infarction, UAP: Unstable angina pectoris, NA: Indicates not applicable/no variability or a descriptive multi-category variable

Angiographic and Procedural Characteristics

The most common bifurcation site was the left anterior descending artery-diagonal bifurcation, observed in 12 patients (63.2%), followed by the circumflex-obtuse marginal bifurcation in 7 patients (36.8%). According to the Medina classification, 7 lesions (36.8%) were classified as 1,1,1; 5 lesions (26.3%) were classified as 1,0,1; and 7 lesions (36.8%) were classified as 0,1,1. The median bifurcation angle was 56.0 degrees (IQR: 43.0-63.5). Lesion morphology, procedural characteristics, and exploratory comparisons between the final provisional and bail-out two-stent groups are presented in Table 2.

The median reference diameters were 3.5 mm (IQR: 3.0-3.5) for the main branch and 2.5 mm (IQR: 2.0-2.8) for the side branch. Baseline stenosis was severe in both the main vessel and the side branch, with median values of 90.0% (IQR: 90.0-99.5) and 90.0% (IQR: 80.0-95.0), respectively. Calcification, tortuosity, and thrombus were present in 7 (36.8%), 10 (52.6%), and 10 (52.6%) patients, respectively.

All procedures began with side-branch predilation. The median side-branch predilation balloon diameter was 2.0 mm (IQR: 2.0-2.5), and the median balloon length was 12.0 mm (IQR: 11.0-15.0). After side-branch predilation, the median residual side-branch stenosis was 30.0% (IQR: 20.0-40.0), and TIMI 3 flow was maintained in most cases.

After main- vessel stenting, additional side-branch balloon dilatation was performed in 15 patients (78.9%) and kissing balloon inflation in 12 patients (63.2%). Final POT was performed in 16 patients (84.2%). In single-stent cases without additional side-branch intervention and with an acceptable angiographic result, POT was performed at the operator's discretion.

However, all cases requiring post-stent side-branch intervention or bail-out two-stent conversion were completed with POT.

Bail-out conversion to a two-stent technique was required in 5 patients (26.3%) because of inadequate side-branch results after the provisional approach. Among these patients, TAP stenting was used in 3 cases and culotte stenting in 2 cases. Procedure duration was longer in the bail-out two-stent group than in the final provisional group, with durations of 40.0 minutes (IQR: 35.0-45.0) versus 31.0 minutes (IQR: 26.2-35.0) (exploratory $p=0.029$). Final residual side-branch stenosis was lower in the bail-out two-stent group, an expected angiographic finding associated with side-branch stent implantation.

Procedural and Clinical Outcomes

Angiographic procedural success was achieved in all patients. Final TIMI 3 flow was achieved in both the main vessel and the side branch in all 19 patients (100%). Eighteen patients (94.7%) had a final residual side-branch stenosis of $\leq 30\%$. No procedural myocardial infarction occurred. No-reflow phenomenon was observed in 1 patient (5.3%). Procedural success and one-year clinical outcomes are shown in Table 3. Individual case-level clinical, angiographic, procedural, and outcome data are provided in Supplementary Table 1.

No cardiac deaths, myocardial infarctions, or stent thromboses were observed during the one-year follow-up period. One patient developed a stroke, resulting in a MACE rate of 5.3%, based on the predefined composite endpoint of cardiac death, myocardial infarction, or stroke. TVR, which was evaluated separately from MACE, was required in 2 patients (10.5%). TVR occurred in 1 patient in each of the final provisional and bail-out two-stent groups.

Table 2. Lesion and procedural characteristics

Variable	Total (n=19)	Final provisional (n=14)	Bail-out two-stent (n=5)	Exploratory p [†]
Final technique				
Provisional	14 (73.7)	14 (100.0)	0 (0.0)	NA
TAP	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (60.0)	NA
Culotte	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (40.0)	NA
Medina classification				
1,1,1	7 (36.8)	6 (42.9)	1 (20.0)	NA
1,0,1	5 (26.3)	4 (28.6)	1 (20.0)	NA
0,1,1	7 (36.8)	4 (28.6)	3 (60.0)	NA
Bifurcation location				
LAD-D	12 (63.2)	8 (57.1)	4 (80.0)	NA
CX-OM	7 (36.8)	6 (42.9)	1 (20.0)	NA
Bifurcation angle, degrees	56.0 (43.0-63.5)	46.5 (38.8-61.8)	58.0 (56.0-72.0)	0.105
Main branch reference diameter, mm	3.5 (3.0-3.5)	3.5 (3.0-3.5)	3.0 (3.0-3.5)	0.769
Main branch lesion length, mm	18.0 (15.5-28.5)	23.5 (16.5-30.0)	16.0 (15.0-18.0)	0.077

Table 2. Continued

Variable	Total (n=19)	Final provisional (n=14)	Bail-out two-stent (n=5)	Exploratory p [†]
Side branch reference diameter, mm	2.5 (2.0-2.8)	2.2 (2.0-2.7)	2.5 (2.5-2.8)	0.146
Side branch lesion length, mm	10.0 (8.0-10.0)	10.0 (8.0-10.0)	10.0 (10.0-10.0)	0.772
Main branch stent diameter, mm	3.0 (2.8-3.0)	3.0 (2.8-3.0)	2.8 (2.8-3.0)	0.922
Main branch stent length, mm	24.0 (20.0-33.0)	30.0 (21.5-37.0)	18.0 (18.0-20.0)	0.014
Baseline main branch stenosis, %	90.0 (90.0-99.5)	95.0 (90.0-99.8)	90.0 (80.0-90.0)	0.233
Baseline side branch stenosis, %	90.0 (80.0-95.0)	90.0 (90.0-98.0)	80.0 (80.0-90.0)	0.161
Calcification	7 (36.8)	5 (35.7)	2 (40.0)	1.000
Tortuosity	10 (52.6)	9 (64.3)	1 (20.0)	0.141
Thrombus	10 (52.6)	8 (57.1)	2 (40.0)	0.628
Initial SB predilation balloon diameter, mm	2.0 (2.0-2.5)	2.0 (2.0-2.0)	2.5 (2.5-2.5)	0.010
Initial SB predilation balloon length, mm	12.0 (11.0-15.0)	12.0 (10.0-12.0)	15.0 (15.0-15.0)	0.003
SB predilation pressure, atm	12.0 (12.0-14.0)	14.0 (12.0-14.0)	12.0 (12.0-12.0)	0.153
Residual SB stenosis after predilation, %	30.0 (20.0-40.0)	25.0 (20.0-30.0)	40.0 (30.0-40.0)	0.050
SB TIMI flow after predilation	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	0.633
SB TIMI flow after main branch stenting	2.0 (2.0-2.5)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (1.0-2.0)	0.104
SB balloon after main branch stenting	15 (78.9)	10 (71.4)	5 (100.0)	0.530
Kissing balloon after main branch stenting	12 (63.2)	7 (50.0)	5 (100.0)	0.106
Final POT performed	16 (84.2)	11 (78.6)	5 (100.0)	0.530
Bail-out conversion to two-stent	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (100.0)	NA
Final main branch TIMI flow	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	NA
Final side branch TIMI flow	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-3.0)	NA
Final residual side branch stenosis, %	20.0 (10.0-30.0)	30.0 (20.0-30.0)	0.0 (0.0-0.0)	<0.001
Procedure duration, min	33.0 (27.5-36.5)	31.0 (26.2-35.0)	40.0 (35.0-45.0)	0.029

Values are presented as median (interquartile range) or n (%)

†: Exploratory p-values only; Mann-Whitney U test was used for continuous variables and Fisher's exact test for binary categorical variables, CX-OM: Circumflex-obtuse marginal branch, LAD-D: Left anterior descending artery-diagonal branch, MB: Main branch, POT: Proximal optimization technique, SB: Side branch, TAP: T-and-protrusion, TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction, NA: Indicates not applicable/no variability or a descriptive multi-category variable

Table 3. Procedural and clinical outcomes

Variable	Total (n=19)	Final provisional (n=14)	Bail-out two-stent (n=5)	Exploratory p [†]
Angiographic procedural success (final MB/SB TIMI 3)	19 (100.0)	14 (100.0)	5 (100.0)	NA
Final residual SB stenosis ≤30%	18 (94.7)	13 (92.9)	5 (100.0)	1.000
Procedural MI	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
No-reflow	1 (5.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	1.000
MACE (stroke, myocardial infarction, or cardiac death)	1 (5.3)	1 (7.1)	0 (0.0)	1.000
Death within 30 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Death within 1 year	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
TVR within 30 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
TVR within 1 year	2 (10.5)	1 (7.1)	1 (20.0)	0.468
Stent thrombosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Any recorded adverse event*	4 (21.1)	3 (21.4)	1 (20.0)	1.000

Values are presented as n (%)

†: Exploratory p-values only; Fisher's exact test was used for binary categorical variables. MACE was defined as stroke, myocardial infarction, or cardiac death. TVR was reported separately and was not included in the MACE definition, *: Any recorded adverse event included no-reflow, stroke, target vessel revascularization, or any other documented clinically relevant procedural or follow-up event, MACE: Major adverse cardiovascular events, MB: Main branch, SB: Side branch, TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction, TVR: Target vessel revascularization, NA: Indicates not applicable/no variability

DISCUSSION

This case series describes a selected group of coronary bifurcation lesions in which the procedure was planned using a provisional strategy but initiated by side-branch predilation. The main finding was that this approach was technically feasible in selected lesions, with high final angiographic success and acceptable one-year clinical outcomes. However, the results should be interpreted as descriptive and hypothesis-generating because of the small sample size, retrospective design, and the absence of a control group that received conventional provisional stenting without side-branch predilation.

The provisional approach remains the primary treatment strategy for many bifurcation lesions, as it allows the operator to begin with the simplest reasonable strategy and to escalate treatment only when the side branch requires further intervention. This stepwise philosophy is consistent with the European Bifurcation Club approach, which emphasizes preservation of side-branch access, careful reassessment after main vessel stenting, and side-branch treatment or dual stenting only when the angiographic result is unacceptable (8). Our series reflects this concept in daily practice: all procedures were initiated with provisional intent, but the final strategy was determined by the side-branch result after main vessel stenting.

Side-branch compromise following main-vessel stenting is a major concern during bifurcation PCI. In the COBIS II registry, side-branch occlusion after main vessel stenting was associated with adverse clinical outcomes, and predictors included significant side-branch stenosis, proximal main vessel stenosis, side-branch lesion length, and presentation with acute coronary syndrome (9). These findings help explain why operators may choose to prepare or preserve the side branch before main-vessel stent implantation. In the present series, side-branch predilation was not used routinely for all bifurcation lesions, but was employed selectively as part of a procedural strategy in lesions where side-branch preservation was considered clinically important.

The role of side-branch predilation before provisional stenting remains controversial. Data from the COBIS II registry suggest that side-branch predilation may improve acute angiographic or procedural outcomes but does not necessarily improve long-term clinical outcomes (7). Similarly, the randomized study by Pan et al. (6) showed that predilation may improve early side-branch flow and reduce the need for subsequent side-branch treatment, but this does not imply that predilation should be routinely applied in all bifurcation cases. Therefore, our findings should be interpreted with caution. They support the feasibility of side-branch predilation in selected patients but do not demonstrate superiority over conventional provisional stenting without predilation.

Another important technical point in this series is the use of POT. In our procedural approach, POT was performed at the operator's discretion in single-stent cases when no further side-branch intervention was required and the angiographic result was acceptable. However, when side-branch ballooning, kissing balloon inflation, or bail-out conversion to a two-stent configuration was required, the procedure was completed with POT. POT improves proximal main vessel stent expansion, facilitates side-branch access, and corrects malapposition related to vessel diameter mismatch. In a large bifurcation registry, POT was associated with lower rates of target lesion failure and stent thrombosis, supporting its role as a key optimization step in bifurcation PCI (10).

Five patients in this series required bail-out conversion to a two-stent strategy. The 26.3% bail-out rate was higher than the 4% side-branch stenting rate reported in the predilation arm of the randomized study by Pan et al. (6). This difference likely reflects our selected cohort, which included clinically relevant side branches with severe disease and an anticipated risk of compromise. Given the small sample size and the lack of a control group, the observed rate should not be interpreted as an effect of predilation itself. This finding is important because it demonstrates that starting with a provisional strategy does not entail insisting on a single-stent result under all circumstances. When side-branch flow remains compromised, residual stenosis is severe, or dissection threatens the side branch despite balloon-based optimization, conversion to a two-stent technique is an appropriate step in the provisional algorithm. In our cases, TAP and culotte techniques were used according to anatomical and procedural requirements. The European Bifurcation Club white paper emphasizes that bifurcation techniques should be clearly selected and reported, as the final stent configuration may influence procedural and clinical outcomes (11). The BBK II study also demonstrated that the choice between culotte and TAP stenting in lesions requiring side-branch stenting may influence angiographic restenosis, although clinical differences may be less pronounced (12).

Our findings should also be interpreted in the context of lesion complexity. The DEFINITION II study showed that planned dual-stent strategies may provide better outcomes than provisional stenting in selected complex bifurcation lesions (13). However, the present study was not designed to compare planned two-stent PCI with provisional PCI. Instead, it describes a real-world procedural pathway in which the operator plans provisional stenting, starts with side-branch predilation, and proceeds to a second stent only when necessary. This distinction is important. Our findings should not be interpreted as evidence against planned two-stent treatment in complex bifurcations; rather, they support a selective, anatomy-based, stepwise approach.

The observed one-year clinical outcomes were generally acceptable. No cardiac death, myocardial infarction, or stent thrombosis occurred during follow-up. The only MACE event was a stroke; TVR was evaluated separately and occurred in two patients. Because of the small sample size, these event rates are not definitive and should be considered descriptive. Furthermore, the need for rescue side-branch stenting may identify a more complex procedural subgroup. Previous data from acute coronary syndrome populations suggest that patients requiring rescue stenting may have higher late-event rates than those treated with a single-stent strategy (14). Therefore, in the present series, bail-out conversion should be viewed primarily as a marker of procedural complexity rather than as a failure of the initial strategy.

Overall, this case series offers a practical message. Side-branch predilation should not be performed routinely before provisional bifurcation PCI. However, in carefully selected bifurcation lesions involving a relevant side branch, particularly when there is severe ostial disease, anticipated access difficulty, or concern for side-branch compromise, it may be used as part of a controlled, stepwise strategy. The value of this approach lies in maintaining the simplicity of provisional stenting while keeping options open for balloon optimization, kissing balloon inflation, POT, and bail-out two-stent conversion when the side-branch outcome requires it.

Study Limitations

The primary strength of this study is that it reflects a clear and reproducible real-world procedural pathway. All cases were initiated with side-branch predilation within a planned provisional strategy, and the final treatment pathway was determined according to the angiographic result after main vessel stenting. This makes the series useful not only as a results report but also as a technical description of how a provisional bifurcation strategy may evolve during the procedure.

Another strength is the reporting of both angiographic and clinical outcomes. Procedural success, final TIMI flow, residual side-branch stenosis, kissing balloon inflation, POT, and bail-out conversion were evaluated together. In addition, reporting TVR separately from MACE avoids overloading the composite endpoint and provides a clearer clinical interpretation.

The study also has several important limitations. First, the sample size is small; therefore, the results should be interpreted descriptively. The study is not adequately powered to compare final provisional stenting with bail-out two-stent conversion. Second, the single-center, retrospective design

may have introduced selection bias and may have limited the generalizability of the findings. Both side-branch predilation and bail-out conversion were operator-dependent. Third, there was no control group treated with conventional provisional stenting without side-branch predilation. Therefore, the present data do not demonstrate that side-branch predilation improves procedural or clinical outcomes. Fourth, intravascular imaging and physiological assessment were not systematically available, which may have limited the objective evaluation of lesion complexity, stent expansion, and side-branch significance. Finally, follow-up was limited to one year, and longer-term data are required to more reliably assess late restenosis, very late stent thrombosis, and repeat revascularization.

CONCLUSION

In this retrospective case series, a provisional stenting strategy initiated with side-branch predilation was technically feasible in selected coronary bifurcation lesions. Most patients were successfully treated without a second stent, whereas bail-out conversion to a two-stent technique was reserved for cases with suboptimal side-branch outcomes. Final angiographic success was high, and one-year clinical outcomes were acceptable.

These findings do not support routine side-branch predilation before all provisional bifurcation procedures. Instead, side-branch predilation may be considered a selective step in anatomically suitable or potentially high-risk side branches, provided that the operator follows a structured provisional algorithm and is prepared to perform balloon optimization, POT, or bail-out two-stent conversion when necessary.

*Ethics

Ethics Committee Approval: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Sakarya University (decision no: 335, approval no: E-43012747-050.04-583030-335, date: 24 April 2026).

Informed Consent: The requirement for written informed consent was waived by the ethics committee because of the retrospective design and use of anonymized data.

Declaration on the Use of Artificial Intelligence (AI)

For transparency, the authors note that an artificial intelligence assisted language model was utilized to support text editing and language correction. This assistance was limited to linguistic refinement; all scientific content, critical analysis, and final editorial decisions were made exclusively by the authors.

Footnotes

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: F.T., A.B., Concept: F.T., Design: F.T., Data Collection or Processing: F.T., A.B., Analysis or Interpretation: F.T., Literature Search: F.T., A.B., Writing: F.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support

Supplementary Table 1: <https://d2v96fxpocvxx.cloudfront.net/cf9d60d6-523c-458a-a2e6-78728d3ffbb0/content-images/d05839fa-32b5-4085-aa71-2b484dd161bd.pdf>

REFERENCES

- Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, et al.; Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006;114(18):1955-1961.
- Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation*. 2010;121(10):1235-1243.
- Behan MW, Holm NR, Curzen NP, Erglis A, Stables RH, de Belder AJ, et al. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled-analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):57-64.
- Banning AP, Lassen JF, Burzotta F, Lefèvre T, Darremont O, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous coronary intervention for obstructive bifurcation lesions: the 14th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2019;15(1):90-98.
- Burzotta F, Lassen JF, Lefèvre T, Banning AP, Chatzizisis YS, Johnson TW, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary lesions: the 15th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2021;16(16):1307-1317.
- Pan M, Medina A, Romero M, Ojeda S, Martin P, Suarez de Lezo J, et al. Assessment of side branch predilation before a provisional T-stent strategy for bifurcation lesions. A randomized trial. *Am Heart J*. 2014;168(3):374-380.
- Lee SH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, Hahn JY, et al. Effect of side branch predilation in coronary bifurcation stenting with the provisional approach- results from the COBIS (coronary bifurcation stenting) II registry. *Circ J*. 2018;82(5):1293-1301.
- Pan M, Lassen JF, Burzotta F, Ojeda S, Albiero R, Lefèvre T, et al. The 17th expert consensus document of the European Bifurcation Club - techniques to preserve access to the side branch during stepwise provisional stenting. *EuroIntervention*. 2023;19(1):26-36.
- Hahn JY, Chun WJ, Kim JH, Song YB, Oh JH, Koo BK, et al. Predictors and outcomes of side branch occlusion after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions: results from the COBIS II Registry (COronary BIfurcation Stenting). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1654-1659.
- Chevalier B, Mamas MA, Hovasse T, Rashid M, Gómez-Hospital JA, Pan M, et al. Clinical outcomes of the proximal optimisation technique (POT) in bifurcation stenting. *EuroIntervention*. 2021;17(11):e910-e918.
- Burzotta F, Lassen JF, Louvard Y, Lefèvre T, Banning AP, Daremont O, et al. European Bifurcation Club white paper on stenting techniques for patients with bifurcated coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(5):1067-1079.
- Ferenc M, Gick M, Comberg T, Rothe J, Valina C, Toma A, et al. Culotte stenting vs. TAP stenting for treatment of de-novo coronary bifurcation lesions with the need for side-branch stenting: the Bifurcations Bad Krozingen (BBK) II angiographic trial. *Eur Heart J*. 2016;37:3399-3405.
- Zhang JJ, Ye F, Xu K, Kan J, Tao L, Santoso T, et al. Multicentre, randomized comparison of two-stent and provisional stenting techniques in patients with complex coronary bifurcation lesions: the DEFINITION II trial. *Eur Heart J*. 2020;41(27):2523-2536.
- Sheiban I, Ge Z, Kan J, Zhang JJ, Santoso T, Munawar M, et al. Provisional stenting with side branch rescue stenting is associated with increased 3-year target lesion failure in patients with acute coronary syndrome and coronary bifurcation lesions. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:910313.



Functional Assessment of Non-culprit Lesions Using Instantaneous Wave-free Ratio and Fractional Flow Reserve in Patients with Acute and Chronic Coronary Syndromes: A Retrospective Cohort Study

Akut ve Kronik Koroner Sendromlu Hastalarda Non-kulprit Lezyonların Anlık Dalgasız Oran ve Fraksiyonel Akım Rezervi Kullanılarak Fonksiyonel Değerlendirilmesi: Retrospektif Kohort Çalışması

İ Çağatay Önal¹, İ Çetin Geçmen², İ Cem Doğan², İ Zübeyde Bayram³, İ Büşra Güvendi Şengör², İ Nihal Özdemir²

¹Private Gazi Hospital, Clinic of Cardiology, İzmir, Türkiye

²University of Health Sciences Türkiye, Kartal Koşuyolu High Specialization Training and Research Hospital, Department of Cardiology, İstanbul, Türkiye

³Medipol Mega University Hospital, Department of Cardiology, İstanbul, Türkiye

Abstract

Objectives: This study examined the concordance between fractional flow reserve (FFR) and instantaneous wave-free ratio (iFR) in patients with angiographically intermediate coronary lesions presenting with either acute coronary syndrome (ACS) or chronic coronary syndrome (CCS).

Material and Methods: This single-center retrospective analysis enrolled 48 patients who underwent coronary angiography with physiological assessment using both FFR and iFR. 16 patients presented with ACS and 32 presented with CCS. In ACS patients, physiological measurements were performed 48 hours after stabilization of the acute phase. Functional significance was defined as FFR ≤ 0.80 and iFR ≤ 0.89 . Agreement between iFR and FFR was assessed using Cohen's kappa statistic, and diagnostic performance metrics were calculated.

Results: The overall agreement between iFR and FFR was modest but statistically significant ($\kappa=0.292$, $p=0.039$). Numerically higher agreement was observed in patients with ACS ($\kappa=0.429$, $p=0.037$) than in those with CCS ($\kappa=0.238$, $p=0.178$). In the ACS subgroup, iFR demonstrated specificity and a positive predictive value of 100%, indicating strong concordance with FFR when iFR classified a lesion as functionally significant after the acute phase. Concordance between the two indices was lower in patients with CCS.

Conclusion: iFR and FFR showed modest overall agreement in intermediate coronary lesions. Concordance was numerically higher in ACS after clinical stabilization, although this exploratory finding should be interpreted cautiously given the limited sample size.

Keywords: Fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio, acute coronary syndrome, chronic coronary syndrome, coronary artery disease

Öz

Amaç: Bu çalışmada, anjiyografik olarak orta dereceli koroner lezyonları bulunan akut koroner sendrom (AKS) veya kronik koroner sendrom (KKS) hastalarında fraksiyonel akım rezervi (FAR) ile *instantaneous wave-free ratio* (iFR) arasındaki uyum araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Bu tek merkezli retrospektif analize, hem FAR hem de iFR kullanılarak fizyolojik değerlendirme yapılan 48 hasta dahil edildi. Hastaların 16'sı AKS, 32'si KKS ile başvurmuştu. AKS hastalarında fizyolojik ölçümler akut fazın stabilizasyonundan 48-72 saat sonra



Address for Correspondence/Yazar Adresi: Çağatay Önal, MD, Private Gazi Hospital, Clinic of Cardiology, İzmir, Türkiye

E-mail: drcagatayonal@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7055-8219

Received/Geliş Tarihi: 07.08.2026 **Accepted/Kabul Tarihi:** 16.08.2026 **Published Date/Yayınlanma Tarihi:** 25.09.2026

Cite this article as/Atıf: Önal Ç, Geçmen Ç, Doğan C, Bayram Z, Güvendi Şengör B, Özdemir N. Functional assessment of non-culprit lesions using instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve in patients with acute and chronic coronary syndromes: a retrospective cohort study. Bull Cardiovasc Acad. 2026;4(2):78-83



Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of the Cardiovascular Academy Society.

This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

gerçekleştirildi. Fonksiyonel anlamlılık FAR $\leq 0,80$ ve iFR $\leq 0,89$ olarak tanımlandı. iFR ile FAR arasındaki uyum Cohen kappa istatistiği ile değerlendirildi ve tanısal performans ölçütleri hesaplandı.

Bulgular: iFR ile FAR arasındaki genel uyum orta düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlıydı ($\kappa=0,292$; $p=0,039$). Uyum AKS hastalarında ($\kappa=0,429$; $p=0,037$), KKS hastalarına göre ($\kappa=0,238$; $p=0,178$) daha yüksekti. AKS alt grubunda iFR'nin özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri %100 olup, iFR'nin bir lezyonu akut faz sonrasında fonksiyonel olarak anlamlı sınıflandırdığı durumlarda FFR ile güçlü uyum gösterdi. İki indeks arasındaki uyum KKS hastalarında daha düşüktü.

Sonuç: iFR ve FAR, fizyolojik değerlendirme klinik stabilizasyon sonrasında yapıldığında AKS hastalarında kabul edilebilir düzeyde uyum göstermektedir; buna karşılık KKS hastalarında uyum daha düşüktür. Bu bulgular, orta dereceli koroner lezyonlarda invaziv fizyolojik indeksler yorumlanırken klinik bağlam ve zamanlamanın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fraksiyonel akım rezervi, *instantaneous wave-free ratio*, akut koroner sendrom, kronik koroner sendrom, koroner arter hastalığı

INTRODUCTION

For decades, invasive coronary angiography has served as the standard method for anatomical evaluation of coronary artery disease (CAD) (1). However, studies have shown that angiographic assessment alone may not be sufficient to determine whether an intermediate (40-70%) coronary lesion results in myocardial ischemia (2). These limitations have led to the development of invasive physiological assessment techniques, among which fractional flow reserve (FFR) has become the most extensively validated and clinically accepted method. Clinical outcome benefits with FFR-guided strategies have been particularly demonstrated in individuals with multivessel disease, by enabling more accurate revascularization decisions (3). Myocardial ischemia is hemodynamically determined by the interaction between coronary pressure and blood flow, and FFR is defined as the pressure-derived index calculated as distal coronary pressure (Pd) divided by aortic pressure (Pa) during pharmacologically achieved maximal hyperemia (4,5). To reduce dependence on hyperemic agents, the instantaneous wave-free ratio (iFR) was introduced as a resting physiological metric derived from a specific diastolic interval during which microvascular resistance is naturally minimized and relatively stable (6). iFR allows functional lesion assessment without the need for pharmacologic vasodilation (7). Evidence from large-scale randomized trials has demonstrated that iFR provides clinical outcomes comparable to those of FFR, confirming its non-inferiority in stable CAD (8,9).

More recently, attention has increasingly shifted toward complete revascularization as a potentially advantageous strategy in patients admitted with acute coronary syndromes (ACS) and multivessel coronary involvement, compared with treatment of the culprit lesion alone (10). In this context, we conducted a retrospective analysis to examine the concordance between iFR and FFR measurements in both ACS and chronic coronary syndromes (CCS) and to explore their diagnostic performance across different clinical scenarios.

MATERIAL AND METHODS

Study Population and Study Protocol

This retrospective study, conducted at a single tertiary referral center, employed an observational design. The study included 48 consecutive patients diagnosed with ACS or CCS who underwent coronary angiography and invasive physiological assessment. All patients had angiographically intermediate coronary lesions (40-70% diameter stenosis by visual estimation) and were evaluated using both FFR and iFR. Of the total study population, 43 patients were male. Sixteen patients were classified into the ACS group and 32 into the CCS group. Patients with a history of coronary artery bypass grafting or presenting with cardiogenic shock were excluded from the study. The functional significance of intermediate coronary lesions was assessed using invasive physiological indices in all included patients.

The study was approved by the Local Ethics Committee of İzmir Bakırçay University (approval no: 2818, date: February 25, 2026) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Due to the retrospective design and anonymized data analysis, the requirement for informed consent was waived.

FFR and iFR Measurement Techniques

Functional significance was defined as an FFR value ≤ 0.80 and an iFR value ≤ 0.89 , in accordance with current guideline recommendations and large randomized clinical trials (11-13). Physiological assessments using both FFR and iFR were obtained in all patients using the Volcano S5 system (Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA, USA). In patients presenting with ACS, physiological assessments were performed 48 hours after primary percutaneous coronary intervention (PCI), once clinical stabilization had occurred. Before the procedure, all patients received intravenous heparin. The pressure transducer was positioned at heart level (approximately 5 cm below the sternal angle), and adequate flushing of the pressure system was confirmed. Guiding catheters with side holes were not used for

FFR measurements. A 0.014-inch pressure-sensitive guidewire featuring a radiopaque distal 3-cm segment was used for all measurements. Following advancement into the target vessel, pressure equalization was achieved at the guiding catheter tip (Pd/Pa=1.0), after which the wire was advanced 1-2 cm distal to the lesion for subsequent physiological assessment.

iFR measurements were obtained at rest during the diastolic wave-free period. For FFR measurements, adenosine was used to induce maximal hyperemia. Intracoronary adenosine was administered at a dose of 150 µg, with an additional 150 µg if adequate hyperemia was not achieved. Intravenous adenosine was administered as a continuous infusion at 140 µg/kg/min for 2-3 minutes. FFR values were recorded after confirmation of stable maximal hyperemia. Following intracoronary adenosine injection, a similar volume of saline was rapidly injected for flushing purposes. During the study period, treatment decisions were primarily guided by FFR measurements in accordance with routine clinical practice. Lesions with FFR ≤0.80 were considered for revascularization, whereas those with FFR >0.80 were managed conservatively with optimal medical therapy and clinical follow-up. iFR was assessed for comparative purposes. In cases of discordance between FFR and iFR, treatment decisions were made based on the overall clinical context, including angiographic lesion characteristics and operator discretion. Because treatment decisions were primarily FFR-driven, a predefined change in treatment decision specifically attributable to FFR-iFR discordance was not prospectively or systematically recorded.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS Statistics version 15 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical variables were compared between groups using the chi-square test and were presented as counts (n) and percentages (%). Continuous variables were evaluated with respect to their distribution characteristics and sample size. When comparing two independent groups, either the independent samples t-test or the Mann-Whitney U test was applied as appropriate. Continuous data are expressed as mean ± standard deviation. A two-sided p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Forty-eight patients with angiographically defined intermediate coronary stenoses underwent invasive physiological evaluation using both FFR and iFR. Of these, 16 were diagnosed with ACS, whereas 32 were classified as having CCS. The majority of patients were male (n=43, 89.6%). The baseline demographic and clinical features of the study population are presented in Table 1. The mean age was 55.84±9.6 years in the ACS group

and 58.9±10.4 years in the CCS group (p=0.330). The proportion of males was similar between groups (87.5% vs. 90.6%, p=0.546). Diabetes mellitus was significantly more prevalent in ACS than in CCS (43.7% vs. 15.6%, p=0.041); a family history of cardiovascular disease was also more prevalent in the ACS group (56.3% vs. 15.6%, p=0.050). Smoking showed a non-significant trend toward higher prevalence in ACS (56.3% vs. 28.1%, p=0.058). The remaining baseline parameters were similar across groups. Procedural characteristics are outlined in Table 2. The left anterior descending artery was the predominant target vessel in both groups (87.5%). In the ACS group, the remaining lesions were located in the right coronary artery (12.5%), whereas in the CCS group, circumflex and right coronary artery lesions each accounted for 6.3%. All ACS patients received intravenous adenosine, while intracoronary adenosine was predominantly used in CCS patients (81.3%).

Hemodynamic parameters are summarized in Table 3. Compared with CCS patients, those with ACS had significantly lower systolic blood pressure (124.6±20.4 mmHg vs. 143.38±26.38 mmHg, p=0.015), diastolic blood pressure (74.1±11.2 mmHg vs. 84.4±13.9 mmHg, p=0.014), and mean arterial pressure (90.96±13.5 mmHg vs. 104.06±10.7 mmHg, p=0.006). Left ventricular ejection fraction showed a non-significant trend toward lower values in ACS (56.4±9.4% vs. 60.8±7.5%, p=0.069).

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

Variable	ACS (n=16)	CCS (n=32)	p
Age, years	55.84±9.6	58.9±10.4	0.330
Male sex, n (%)	14 (87.5%)	29 (90.6%)	0.546
Diabetes mellitus, n (%)	7 (43.7%)	5 (15.6%)	0.041
Hypertension, n (%)	9 (56.3%)	12 (37.5%)	0.177
Hyperlipidemia, n (%)	3 (18.8%)	4 (12.5%)	0.429
Current smoking, n (%)	9 (56.3%)	9 (28.1%)	0.058
Family history, n (%)	9 (56.3%)	5 (15.6%)	0.050

Values are presented as mean ± standard deviation or n (%), as appropriate
ACS: Acute coronary syndrome, CCS: Chronic coronary syndrome

Table 2. Target vessel and route of adenosine administration

Characteristic	ACS (n=16)	CCS (n=32)
LAD, n (%)	14 (87.5%)	28 (87.5%)
Cx, n (%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)
RCA, n (%)	2 (12.5%)	2 (6.3%)
Intracoronary adenosine, n (%)	0 (0.0%)	26 (81.3%)
Intravenous adenosine, n (%)	16 (100.0%)	6 (18.7%)

Distribution of target coronary vessels and route of adenosine administration during physiological assessment in ACS and CCS groups
ACS: Acute coronary syndrome, LAD: Left anterior descending artery, Cx: Circumflex artery, RCA: Right coronary artery, CCS: Chronic coronary syndrome

Using an FFR threshold of ≤ 0.80 as the reference standard, 24 of 48 patients (50%) had functionally significant lesions. Overall concordance between iFR and FFR was modest but statistically significant (Cohen's $\kappa=0.292$, $p=0.039$), with a discordance rate of 35.4% (Table 4). Discordance between FFR and iFR was observed in 17 patients (35.4%) in the overall cohort. Among these, 11 patients had FFR-positive/iFR-negative results, whereas 6 patients had FFR-negative/iFR-positive results. In the overall cohort, iFR yielded a sensitivity of 54.2% [95% confidence interval (CI): 34.3-74.1] and a specificity of 75.0% (95% CI: 57.7-92.3), with corresponding positive and negative predictive values of 68.4% (95% CI: 47.5-89.3) and 62.1% (95% CI: 44.5-79.7), respectively. In the ACS subgroup, agreement remained statistically significant ($\kappa=0.429$, $p=0.037$) (Table 5). Sensitivity and specificity were 50.0% (95% CI: 18.7-81.3) and 100% (95% CI: 54.1-100), with positive and negative predictive values of 100% (95% CI: 47.8-100) and 54.5% (95% CI: 23.4-83.3), respectively. Conversely, in the CCS subgroup, concordance did not reach statistical significance ($\kappa=0.238$, $p=0.178$) (Table 6). Sensitivity

was 57.1% (95% CI: 28.9-82.3), specificity was 66.7% (95% CI: 41.0-86.7), and the positive and negative predictive values were 57.1% and 66.7%, respectively.

DISCUSSION

In this retrospective study evaluating angiographically intermediate coronary lesions, we observed a modest but statistically significant overall agreement between iFR and FFR, with clear differences according to clinical presentation. Numerically higher agreement was observed in the ACS subgroup than in the CCS subgroup; however, given the small subgroup sample sizes, particularly in ACS, these differences should be interpreted cautiously and considered exploratory. These findings indicate that the diagnostic behavior and agreement of pressure-derived physiological indices may vary according to the clinical context and underlying coronary pathophysiology.

Large randomized trials have established that iFR-guided revascularization strategies provide clinical outcomes comparable to those of FFR-guided strategies in patients with CCS (12,13). However, these trials primarily focused on stable populations, and evidence comparing the performance of these indices in ACS remains limited. In the present study, iFR demonstrated high specificity and positive predictive value in the

Table 3. Hemodynamic parameters and left ventricular function

Parameter	ACS (n=16)	CCS (n=32)	p
Systolic blood pressure, mmHg	124.6 $\pm$ 20.4	143.38 $\pm$ 26.38	0.015
Diastolic blood pressure, mmHg	74.1 $\pm$ 11.2	84.4 $\pm$ 13.9	0.014
Mean arterial pressure, mmHg	90.96 $\pm$ 13.5	104.06 $\pm$ 10.7	0.006
Pulse pressure, mmHg	50.5 $\pm$ 13.2	58.92 $\pm$ 18.4	0.076
Left ventricular ejection fraction, %	56.4 $\pm$ 9.4	60.8 $\pm$ 7.5	0.069
LV end-diastolic pressure, mmHg	8.2 $\pm$ 8.0	10.7 $\pm$ 4.5	0.371

Comparison of blood pressure measurements, left ventricular ejection fraction, and left ventricular end-diastolic pressure between ACS and CCS groups. Values are mean $\pm$ standard deviation unless otherwise indicated
ACS: Acute coronary syndrome, LV: Left ventricle, CCS: Chronic coronary syndrome

Table 4. Concordance between iFR and FFR in the overall cohort (n=48)

	iFR positive (critical)	iFR negative (non-critical)
FFR positive (critical)	13 (54.2%)	11 (45.8%)
FFR negative (non-critical)	6 (25.0%)	18 (75.0%)

Agreement: Kappa=0.292; $p=0.039$. Sensitivity 54.2%, specificity 75%, PPV 68.4%, NPV 62.1%
FFR: Fractional flow reserve, iFR: Instantaneous wave-free ratio, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

Table 5. Concordance between iFR and FFR in acute coronary syndrome (ACS) (n=16)

	iFR positive (critical)	iFR negative (non-critical)
FFR positive (critical)	5 (50.0%)	5 (50.0%)
FFR negative (non-critical)	0 (0.0%)	6 (100.0%)

Concordance and discordance between iFR and FFR measurements in the ACS subgroup
Agreement: Kappa=0.429; $p=0.037$. Sensitivity 50%, specificity 100%, PPV 100%, NPV 54.5%
FFR: Fractional flow reserve, iFR: Instantaneous wave-free ratio, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

Table 6. Concordance between iFR and FFR in chronic coronary syndrome (CCS) (n=32)

	iFR positive (critical)	iFR negative (non-critical)
FFR positive (critical)	8 (57.1%)	6 (42.9%)
FFR negative (non-critical)	6 (33.3%)	12 (66.7%)

Concordance and discordance between iFR and FFR measurements in the CCS subgroup
Agreement: Kappa=0.238; $p=0.178$. Sensitivity 57.1%, specificity 66.7%, PPV 57.1%, NPV 66.7%
FFR: Fractional flow reserve, iFR: Instantaneous wave-free ratio, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

ACS subgroup; however, its relatively low sensitivity and negative predictive value indicate that a negative iFR result should be interpreted cautiously when excluding functionally significant lesions. Given the limited number of patients in this subgroup, these findings should be considered exploratory. Moreover, the relatively wide CIs around these diagnostic performance estimates further emphasize the uncertainty associated with the small ACS subgroup.

Contemporary evidence suggests that deferring the physiological assessment of non-culprit lesions until after resolution of the acute phase improves the reliability of invasive indices (14). Consistent with these observations, our findings suggest that concordance between iFR and FFR may be preserved when physiological evaluation is performed beyond the early acute phase of ACS. A numerically lower agreement was observed in CCS; however, this subgroup finding should be interpreted cautiously given the limited sample size. The difference in the route of adenosine administration between the ACS and CCS groups should also be considered when interpreting these subgroup findings. Intravenous and intracoronary adenosine may differ in the consistency and duration of the hyperemia achieved, potentially contributing to variability in FFR measurements. This finding is consistent with recent data demonstrating that discordance between resting and hyperemia-based indices is more frequently observed in CCS and may reflect diffuse atherosclerotic disease, gradual pressure loss along the vessel, and resting translesional pressure gradients (5,15,16). A substantial proportion of patients in our study demonstrated discordant results between FFR and iFR. Although treatment decisions in our cohort were primarily guided by FFR, these findings suggest that discordance should be interpreted within the broader clinical context. Currently, no clear guideline-based strategy or standardized algorithm exists for the management of such cases. Therefore, clinical decision-making should be individualized, taking into account the overall clinical context, angiographic characteristics, and patient-specific factors. Importantly, our findings suggest that discordance between FFR and iFR is not uncommon and may need to be considered during clinical decision-making rather than being overlooked.

These results should be considered in light of the continuously evolving revascularization strategies applied to ACS. Randomized trials and contemporary analyses have demonstrated that complete revascularization may confer clinical benefit over a culprit-lesion-only approach in patients with multivessel disease (10). Nevertheless, the optimal strategy for identifying non-culprit lesions that truly require intervention remains a matter of ongoing debate. In this regard, a recent network meta-analysis comparing physiology-guided and complete revascularization strategies guided by angiographic findings in

patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel involvement reported that angiography-guided revascularization was associated with a lower incidence of major adverse cardiovascular events relative to culprit-only PCI, whereas physiology-guided approaches did not consistently result in superior outcomes across all clinical endpoints (17). Similarly, the iMODERN randomized trial demonstrated that immediate iFR-guided PCI of non-culprit lesions did not demonstrate superiority over a deferred ischemia-based strategy using cardiac magnetic resonance imaging in terms of hard clinical outcomes during long-term follow-up (18). These findings suggest that in ACS, invasive physiological indices should be interpreted with caution and within the appropriate clinical and temporal context. These observations suggest that discordance, particularly FFR-positive/iFR-negative patterns, may help to explain why FFR-guided strategies result in higher revascularization rates without a corresponding improvement in clinical outcome (8,9). In the present study, physiological measurements were performed beyond the early acute phase, which may have partially mitigated the influence of transient microvascular dysfunction and contributed to the observed concordance between iFR and FFR in the ACS subgroup.

Study Limitations

This study is subject to important limitations. It was designed as a retrospective single-center analysis with a limited sample size, which may limit the external validity and the broader applicability of the results. Second, differences in the routes of adenosine administration between patients with ACS and CCS may have influenced the degree of hyperemia and, consequently, the FFR measurements. Third, physiological assessment was performed at a single time point; serial measurements were unavailable to evaluate temporal changes in coronary physiology. Finally, long-term clinical outcomes were not assessed, precluding direct conclusions regarding the prognostic implications of the observed physiological findings. In addition, treatment changes specifically attributable to FFR-iFR discordance were not systematically recorded, limiting the ability to assess the direct clinical impact of discordance on decision-making. Despite these limitations, the study reflects routine clinical practice and provides clinically relevant insights into the interpretation of invasive physiological indices across different clinical presentations of CAD.

CONCLUSION

This study demonstrated modest overall agreement between iFR and FFR in patients with angiographically intermediate coronary lesions. In the ACS subgroup, iFR showed high specificity and positive predictive value, but relatively low sensitivity and

negative predictive value. Although agreement was numerically higher in ACS than in CCS, small sample sizes in subgroups preclude definitive comparisons between clinical presentations. These exploratory findings highlight the importance of clinical context and timing when interpreting invasive physiological assessments and warrant confirmation in larger prospective studies.

*Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of İzmir Bakırçay University (approval no: 2818, date: February 25, 2026) and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent: Due to the retrospective design and anonymized data analysis, the requirement for informed consent was waived.

Footnotes

Authorship Contributions

Concept: N.Ö., Design: Ç.G., C.D., Z.B., N.Ö., Data Collection or Processing: Ç.Ö., B.G.Ş., Analysis or Interpretation: Ç.Ö., Ç.G., C.D., Z.B., Literature Search: Ç.Ö., B.G.Ş., Writing: Ç.Ö., Ç.G., C.D., Z.B., B.G.Ş., N.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

- Graidis S, Timpilis F, Xyga G, Katsea A, Karanasos A, Tsigkas G, et al. Clinical outcomes following discordance between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio in deferred coronary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2025;26(11):44868.
- Montone RA, Meucci MC, Niccoli G. The management of non-culprit coronary lesions in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl 1):L170-L175.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-224.
- Ge X, Liu Y, Yin Z, Tu S, Fan Y, Vassilevski Y, et al. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR) with respect to their sensitivities to cardiovascular factors: a computational model-based study. *J Interv Cardiol*. 2020;2020:4094121.
- Cook CM, Jeremias A, Petraco R, Sen S, Nijjer S, Shun-Shin MJ, et al. Fractional flow reserve/instantaneous wave-free ratio discordance in angiographically intermediate coronary stenoses: an analysis using Doppler-derived coronary flow measurements. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(24):2514-2524.
- Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1392-1402.
- Petraco R, Park JJ, Sen S, Nijjer SS, Malik IS, Echavarría-Pinto M, et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularisation. *EuroIntervention*. 2013;8(10):1157-1165.
- Escaned J, Travieso A, Dehbi HM, Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al.; DEFINE FLAIR Investigators. Coronary revascularization guided with fractional flow reserve or instantaneous wave-free ratio: a 5-year follow-up of the DEFINE FLAIR randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2025;10(1):25-31. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2025;10(1):102.
- Göteborg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir I, Sandhall L, Omerovic E, James SK, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve guided intervention (iFR-SWEDEHEART): rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2015;170(5):945-950.
- Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehra R, Bailey KR, Nguyen H, et al.; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1411-1421.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1824-1834.
- Göteborg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al.; iFR-SWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813-1823.
- Tu S, Westra J, Adedj J, Wijns W. Physiological assessment of non-culprit stenoses during acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(27):2598.
- Lee JM, Choi KH, Park J, Hwang D, Rhee TM, Kim J, et al. Physiological and clinical assessment of resting physiological indexes. *Circulation*. 2019;139(7):889-900. Erratum in: *Circulation*. 2019;139(7):e41.
- Warisawa T, Cook CM, Howard JP, Ahmad Y, Doi S, Nakayama M, et al. Physiological pattern of disease assessed by pressure-wire pullback has an influence on fractional flow reserve/instantaneous wave-free ratio discordance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(5):e007494.
- Martino G, Quarta R, Greco F, Spaccarotella C, Indolfi C, Curcio A, et al. Physiology-versus angiography-guided complete coronary revascularization in STEMI patients with multivessel disease: a network meta-analysis. *J Clin Med*. 2025;14(2):355.
- Nijveldt R, Maeng M, Beijinck CWH, Piek JJ, Al-Lamee RK, Raposo L, et al.; iMODERN Investigators. Immediate or deferred nonculprit-lesion PCI in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2026;394:958-968. Erratum in: *N Engl J Med*. 2026;394(24):2488.



Genç Kadınlarda Akut Şiddetli Egzersizin Nazal Pasaj Hacmi Üzerine Etkileri: Kardiyovasküler Sempatik Reaktivite Perspektifi

Effects of Acute Strenuous Exercise on Nasal Passage Volume in Young Females: A Cardiovascular Sympathetic Reactivity Perspective

İşinsu Karaoğlu¹, Lamia Pınar²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma, genç kadınlarda akut şiddetli egzersizin tetiklediği sistemik sempatik aktivasyonun nazal pasaj hacmi üzerindeki etkilerini akustik rinometri (AR) ile değerlendirmeyi ve ortaya çıkan bölgesel yanıtı kardiyovasküler sempatik reaktivite bağlamında incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Yaş ve cinsiyete bağlı otonomik varyasyonların olası etkilerini kontrol altına almak amacıyla çalışmaya 23 sağlıklı genç kadın öğrenci dahil edilmiştir. Katılımcıların koşu bandında (*treadmill*) dinlenim kalp atım hızını iki katına çıkaran egzersiz şiddetinde 5 dakika koşturulmasıyla sempatik aktivasyon sağlanmıştır. Akut şiddetli egzersiz öncesi ve hemen sonrası kan basıncı, kalp atım hızı ve AR ile nazal pasaj hacimleri ölçülmüştür. Egzersiz bitiminden 20 dakika sonra nazal ölçümler tekrarlanmıştır.

Bulgular: Egzersiz öncesinde sağ nazal pasaj hacmi ile sol nazal pasaj hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Egzersiz sonrası her iki nazal pasaj hacminde sempatik aktivasyonla ilişkili dekonjesyon sonucunda anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır ($p<0,05$). Sağ taraftaki nazal hacim artışının sola nazaran daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Egzersizden 20 dakika sonra tekrarlanan ölçümlerde, sağ nazal pasaj hacminin soldan anlamlı derecede yüksek devam ettiği görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada, akut egzersiz sonrasında nazal pasaj hacminde sağ taraf lehine asimetric bir bölgesel yanıtın olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, sistemik sempatik aktivasyonun nazal pasajda bölgesel farklılıklar gösteren bir yanıt oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, non-invaziv ve objektif bir yöntem olan AR ile yapılan nazal pasaj hacmi ölçümlerinin, kardiyolojik araştırmalarda sempatik reaktiviteye eşlik eden periferik yanıtların değerlendirilmesinde dolaylı ve potansiyel bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akustik rinometri, akut egzersiz, nazal reaktivite, kardiyovasküler sempatik reaktivite, fonksiyonel asimetri

Abstract

Objective: This study aims to evaluate the effects of systemic sympathetic activation induced by acute strenuous exercise on nasal passage volume using acoustic rhinometry (AR) in young females, and to examine the emerging regional response within the context of cardiovascular sympathetic reactivity.

Material and Methods: To control the potential effects of age- and sex-related autonomic variations, 23 healthy young female students were enrolled in the study. Sympathetic activation was induced via a treadmill exercise protocol, requiring participants to run for 5 minutes at an intensity that doubled their resting heart rate. Systemic blood pressure, heart rate, and nasal passage volumes via AR were measured before exercise and immediately post-exercise. At 20 minutes post-exercise, nasal measurements were repeated.

Results: Prior to exercise, no statistically significant difference was found between the right and left nasal passage volumes ($p>0.05$). Following exercise, a significant increase in both nasal passage volumes was observed as a result of sympathetic activation-associated decongestion.



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi İşinsu Karaoğlu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: isinsukaraoglu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7973-5813

Geliş Tarihi/Received: 18.07.2026 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.08.2026 **Yayınlanma Tarihi/Published Date:** 25.09.2026

Atıf/Cite this article as: Karaoğlu I, Pınar L. Effects of acute strenuous exercise on nasal passage volume in young females: a cardiovascular sympathetic reactivity perspective. Bull Cardiovasc Acad. 2026;4(2):84-89



Copyright © 2026 Yazar(lar). Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

($p<0.05$). The increase in nasal volume on the right side was significantly greater than that on the left ($p<0.05$). In repeated measurements performed 20 minutes after exercise, the right nasal passage volume remained significantly higher than the left ($p<0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that an asymmetric regional response in favor of the right side occurs in nasal passage volume after acute exercise. This finding suggests that systemic sympathetic activation may induce a response characterized by regional variations in the nasal passage. Therefore, it is considered that nasal passage volume measurements performed with AR, which is a non-invasive and objective method, could be an indirect and potential method for evaluating peripheral responses accompanying sympathetic reactivity in cardiological research.

Keywords: Acoustic rhinometry, acute exercise, nasal reactivity, cardiovascular sympathetic reactivity, functional asymmetry

GİRİŞ

Solunum sistemi, fiziksel egzersiz esnasında aktive olan sempatik sinir sistemine bağlı gelişen fizyolojik modülasyonların ve bölgesel nazal adaptasyonun en belirgin izlenebildiği alanlardan biridir (1,2). Fiziksel efor, kardiyovasküler sistem üzerinde akut kronotropik ve inotropik yük oluştururken, eş zamanlı olarak iskelet kaslarında vazodilasyona, splanknik ve mukozal yataklarda ise yaygın bir vazokonstriksiyona yol açar (3). Zengin kavernoöz sinüzoid yapısı ve yoğun α_1 -adrenajik reseptör popülasyonu barındıran nazal mukoz, sistemik sempatik sinir sistemi deşarjına karşı son derece hassas ve dinamik yanıtlar vermektedir. Egzersiz sırasında plazma katekolamin düzeylerinin (özellikle noradrenalin) artışı, bu reseptörler üzerinden nazal mukozada güçlü bir vazokonstriksiyonu indükleyerek nazal direnci düşürür ve hava pasaj hacmini artırır (2,4).

Kardiyovasküler sistemin otonomik fonksiyonları ve sempatovagal denge sıklıkla, kalp hızı değişkenliği (HRV) veya baroreflaks duyarlılığı gibi elektrokardiyografik (EKG) parametrelerle incelenmektedir (5,6). Ancak bu geleneksel yöntemler, parasempatik (vagal) sistemin baskın modülasyonu ve solunum sinüs aritmi gibi faktörler nedeniyle, özellikle egzersiz ve otonomik toparlanma gibi dinamik süreçlerde baskın sempatik vazokonstriktör tonusu tek başına izole etmekte yetersiz kalabilmektedir (7,8). Nazal pasaj ise parasempatik vazodilatör etkilerden ziyade, baskın olarak sempatik vazokonstriktör tonusun kontrolü altındadır ve bu yönüyle bölgesel nazal reaktivitenin diğer otonomik etkilerden bağımsız olarak izlenebildiği objektif bir model sunar (9).

Otonom sinir sisteminin kontrolü altında işleyen nazal siklus, nazal kavitelerin dönüşümlü olarak konjesyon ve dekonjesyona uğramasıyla karakterize dinamik bir periferik otonomik refleksdir. Bu periyodik döngü sırasında, bir nazal pasajda konjesyon gelişirken karşı tarafta eş zamanlı olarak dekonjesyon izlenir. Bu asimetrik yer değişimi sayesinde total solunumsal direnç dengede tutulur (10-12). Literatürde, söz konusu mukozal varyasyonların istirahat halinde ortalama 25 dakika ile 3 saat arasında değişen periyodik bir döngü sergilediği gösterilmiştir (13,14). Her ne kadar bu süreç normal şartlarda otonomik bir osilasyon (salınım) gösterse de, akut efor gibi yoğun sempatik uyarılar altında bu

ritmik asimetrinin yönü ve büyüklüğü, sempatovagal dengenin periferik yataklardaki anlık dinamiklerine göre yeniden şekillenmektedir. Alt konka ve septumun anterior bölgesinde yer alan venöz erektile dokuların hacimsel salınımlarına bağlı olan bu vasküler reaktivitede, sempatik sinir sistemi baskın bir rol oynamaktadır. Sempatik deşarj, nazal mukozadaki venöz erektile dokularda güçlü bir vazokonstriksiyonu tetikleyerek dekonjesyona yol açmakta ve hava pasajını genişletmektedir (10,14). Sonuç olarak; kardiyovasküler sistem yanıtlarıyla benzer otonomik temelleri paylaşan ve akut efor gibi sempatik uyarılara anlık otonomik yanıtlar veren bu fizyolojik döngü (10,15), otonomik reaktivitenin nazal yansımalarını nesnel bir şekilde değerlendirmek adına yenilikçi bir belirteç potansiyeli taşımaktadır.

Bu çalışmada, akut şiddetli egzersizin tetiklediği sistemik sempatik deşarjın nazal pasaj hacmi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık. Çalışmada, nazal kaviteye gönderilen akustik ses dalgalarının yansımalarını analiz ederek hava pasajının kesit alanlarını ve hacimsel değişimlerini non-invaziv, objektif ve yüksek hassasiyetle hesaplayan akustik rinometri (AR) yöntemini kullandık (16). Elde edilen bulgular doğrultusunda; sempatik uyarımın sağ nazal hava pasajında asimetrik ve uzamış bir seyir izleyebileceğine dair olası bir fizyolojik mekanizmayı kardiyovasküler bir perspektiften tartıştık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (karar no: 497, tarih: 25.06.2018) ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Yaş ve cinsiyete bağlı otonomik varyasyonların olası etkilerini kontrol altına almak ve çalışma grubu homojenliğini en üst düzeyde tutmak amacıyla, araştırma sadece sağlıklı genç kadın gönüllüler üzerinde yürütülmüştür. Tüm katılımcılara kardiyoloji kliniğinde fizik muayene ve EKG çekimi uygulanmış; kulak burun boğaz kliniğinde ise endoskopik nazal muayene yapılmıştır. Bu bağlamda çalışmaya herhangi bir sistemik, kardiyovasküler veya nazal patolojisi olmayan, sigara içmeyen 23 sağlıklı genç kadın öğrenci dahil edilmiştir. Solunum ve kardiyovasküler kapasiteler açısından homojenliği sağlamak amacıyla katılımcıların fiziksel profilleri de standardize edilmiştir. Bu doğrultuda vücut kütle indeksi (VKİ)

(VKİ: ağırlık/boy²) hesaplanarak, VKİ aralığı 18,50-24,99 kg/m² olan normal kilolu adaylar seçilmiştir (17).

Çalışma protokolüne göre; katılımcılara istirahat halindeki bazal kalp atım hızı değerlerinin tam 2 katına ulaşana kadar yoğunluğu artırılan akut şiddetli bir koşu bandı (STAR TRAC 4500 SERIES) egzersizi yaptırılmıştır. Egzersiz yoğunluğu ve süresini belirleyen bu protokol, literatürde akut efor yanıtlarını standartlaştırmada kullanılan Roach ve ark. (18) metodolojisi referans alınarak yapılandırılmıştır. Dinlenim kalp hızının iki katına çıkarılması kriterinin bilimsel dayanağı; Amerikan Spor Hekimliği Koleji standartlarına göre genç yetişkin bireylerde “şiddetli egzersiz” (*strenuous/vigorous exercise*) yoğunluk eşiğine (%70-85 hedef kalp hızına) objektif ve homojen bir şekilde ulaşılmasını sağlamasıdır (19,20). Bu hedef şiddete ulaşıldıktan sonra katılımcılar aynı hızda 5 dakika daha koşturulmuş ve egzersiz sonlandırılmıştır (18). Katılımcıların egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası kan basıncı ve kalp atım hızları manuel ve dijital (Omron M2 HEM-7121-E Intellisense, Kyoto, Japonya) yöntemlerle takip edilmiştir. Nazal ölçümler; egzersiz öncesi (bazal), egzersiz hemen sonrası (akut) ve egzersizden 20 dakika sonra (takip) AR cihazı ile her iki burun deliği için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. AR ölçümleri, her katılımcının sağ ve sol nazal pasajları için en az üç defa tekrarlanmış ve elde edilen alan-uzaklık eğrilerinin ortalaması, o katılımcıya ait veriler olarak kaydedilmiştir. Tekrarlanan testlerde değişkenlik katsayısının %5’in altında olmasına dikkat edilmiştir (21,22). Olası mukozal varyasyonları ve ölçüm artefaktlarını önlemek amacıyla, tüm ölçümler oda sıcaklığı (22-24 °C) ve nem oranının (%30-35) sabit tutulduğu standart laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiştir. En uygun ölçümü alabilmek için, sistemin bulunduğu ortamın gürültüden uzak olması sağlanmış, ısı ve nem düzeylerine dikkat edilmiştir (23).

AR (RhinoScan v.2.6, SRE2000-RhinoMetrics, Lynge, Denmark); nazal hava yolu açıklığını değerlendirebilmek için kullanılan objektif tanı yöntemlerinden birisidir. AR cihazının ürettiği ses dalgalarının burun boşluğunda yansımaları prensibine dayanır. Sesin akustik impedansındaki değişikliklerden (şiddeti, fazı, gecikme süresi) faydalanılarak, nazal kavitenin minimum kesitsel alanı ve hacmi hesaplanır. Kolay uygulanabilirliği, tekrarlanabilirliği, minimal uyum gerektirmesi, invaziv

olmaması, ağrısız bir yöntem olması ve nostrillerin ayrı ayrı değerlendirilebilmesi önemli avantajlarıdır (16,21,22).

Çalışmamızda asimetrik otonomik yanıtların olası etkisini değerlendirebilmek amacıyla her bir nazal pasaja ait toplam hacimler (tVOL=VOL1+VOL2; nostrilden maksiler sinüs ostiumuna kadar, 0-5,5 cm’ye ait) kullanılmıştır. Bu toplam hacim, VOL1 (burun girişinden itibaren ilk iki cm’lik burun kesitindeki burun kavitesi hacmi) ile VOL2’nin (ikinci ve beşinci cm içerisindeki burun kesitleri arasındaki burun kavitesi hacmi) toplanmasıyla elde edilmiştir (tVOL=VOL1+VOL2). Burun ucundan itibaren ilk 5 cm’nin, hacim ölçümü için güvenilir bir mesafe olduğu; mukozal varyasyonları ve nazal hacim değişikliklerini doğru olarak yansıtabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (14). Ölçümlerde, kesit alanları, cm²; uzaklıklar, cm; hacimler ise, cm³ cinsindendir (14,23).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile doğrulanmış ve tüm parametrelerin normal dağılım sergilediği saptanmıştır. Tanımlayıcı veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. Hemodinamik ve nazal hacim parametrelerinin zamana bağlı değişimleri ile sağ ve sol nazal pasajların taraflı karşılaştırmalarında parametrik bir test olan bağımlı iki örneklem t-testi (*paired samples t-test*) kullanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmeler %95 güven aralığında yürütülmüş, anlamlılık düzeyi ($p<0,05$) olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubundaki öğrencilerin yaş ve antropometrik ölçümlerinin tanımlayıcı istatistiksel analizi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Akut yoğun egzersiz programı öncesi ve sonrasında ölçülen ortalama nabız ve sistolik kan basıncı değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, egzersiz sonrasında saptanan nabız ve sistolik kan basıncı artışları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo 1. Çalışma grubunu oluşturan öğrencilerin yaş ve antropometrik ölçümleri

		n	Ort. $\pm$ SS
Yaş (yıl)		23	20,30 $\pm$ 0,70
Boy uzunluğu (m)	Kadın	23	166,22 $\pm$ 5,30
Vücut ağırlığı (kg)	Kadın	23	56,59 $\pm$ 5,45
VKI (kg/m ²)		23	20,48 $\pm$ 1,88
Veriler ort. $\pm$ SS olarak sunulmuştur VKİ: Vücut kitle indeksi, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma			

Tablo 2. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası kalp atım hızı ve sistolik kan basıncı ölçümleri

	Egzersiz öncesi ort. $\pm$ SS	Egzersiz sonrası ort. $\pm$ SS	t	p
Kalp atım hızı (atım/dk)	79,04 $\pm$ 6,64	158,74 $\pm$ 14,88	-23,45	0,001**
Sistolik kan basıncı (mmHg)	105,35 $\pm$ 9,38	125,74 $\pm$ 13,91	-6,54	0,001**

Veriler ort. $\pm$ SS olarak sunulmuştur
 **: p<0,01, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

Sağ ve sol nazal pasajlar için AR ile belirlenen “toplam nazal hacim” ortalama değerleri Tablo 3’te gösterilmiştir. Buna göre, egzersiz öncesinde sağ ve sol nazal pasajların toplam nazal hacim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Egzersizden sonrası ise her iki nazal pasajda, egzersiz öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir hacim artışı gerçekleşmiştir (p<0,01). Sağ ve sol nazal pasajlar kendi içlerinde karşılaştırıldığında sağ taraftaki hacim artışının sol tarafa kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 3. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası akustik rinometri ölçümleri

Toplam nazal hacim (cm ³)	Sağ nazal pasaj ort. $\pm$ SS	Sol nazal pasaj ort. $\pm$ SS	t	p
Egzersiz öncesi	5,53 $\pm$ 1,41	4,75 $\pm$ 1,49	2,05	0,053
Egzersiz sonrası	7,44 $\pm$ 1,69	6,54 $\pm$ 1,28	2,65	0,015*
t	-5,47	-5,16		
p	0,001**	0,001**		

Veriler ort. $\pm$ SS olarak sunulmuştur
 *: p<0,05, **: p<0,01, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

AR ile nazal pasaj ölçümleri egzersizden 20 dakika sonra, dinlenme periyodunda üçüncü kez tekrarlanarak değerlendirilmiştir (Tablo 4). Bu ölçümlerde de, sağ nazal pasaj hacminin, sol tarafa kıyasla anlamlı derecede yüksek kalmaya devam ettiği saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 4. Egzersizden 20 dakika sonra gerçekleştirilen akustik rinometri ölçümleri

Toplam nazal hacim (cm ³)	Sağ nazal pasaj ort. $\pm$ SS	Sol nazal pasaj ort. $\pm$ SS	t	p
Egzersizden 20 dk sonra	5,04 $\pm$ 1,25	4,67 $\pm$ 1,13	2,50	0,021*

Veriler ort. $\pm$ SS olarak sunulmuştur
 *: p<0,05, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

TARTIŞMA

Bu çalışmada, sağlıklı genç kadınlarda akut şiddetli egzersizle indüklenen sistemik sempatik aktivasyonun nazal pasaj hacmi

üzerindeki etkileri incelenmiş; yoğun egzersiz sonrası sağ nazal pasaj hacmi lehine belirgin bir fonksiyonel asimetrisinin varlığı saptanmıştır. Egzersizin hemen ardından hem sağ hem de sol nazal pasaj hacminde saptanan istatistiksel olarak önemli artış (p<0,01), fiziksel efor esnasında salınan noradrenalin dalgasının mukozal mikrosirkülasyondaki zengin α_1 -adrenajik reseptörleri uyarak güçlü bir vazokonstriksiyon (dekonjesyon) oluşturduğunu göstermektedir (1,9,14). Bu bulgumuz, literatürde akut egzersizin nazal hava yolu direncini düşürdüğünü gösteren klasik fizyoloji çalışmalarıyla uyum içerisinde (4,24).

Araştırmamızın en dikkat çekici bulgusu, gerek akut egzersiz sonrasında (t=2,65, p=0,015) gerekse efor bitiminden 20 dakika sonraki takip ölçümlerinde (t=2,50, p=0,021) sağ nazal pasaj hacminin sol tarafa kıyasla anlamlı derecede yüksek kalmaya devam etmesidir. Kardiyovasküler otonomik regülasyon ve efor fizyolojisi bağlamından bakıldığında, sempatovagal dengenin periferik yataklardaki dinamik yansımalarını izlemek, kardiyovasküler adaptasyon süreçlerinin anlaşılmasında kritik bir öneme sahiptir. Kalbin sempatik innervasyonunda sağ stellat ganglionun sinüs düğümü üzerinde baskın bir kronotropik rol oynadığı ve kardiyak sempatik deşarjda sağ yönelimli bir asimetrisinin varlığı bilinmektedir (25). Bizim çalışmamızda egzersiz sonrasında saptadığımız sağ taraflı nazal hacim artışı; genel sempatik deşarjın sadece kalp üzerinde değil, hava pasajlarında da benzer şekilde bölgesel bir asimetrik adaptasyon yaratabileceğine dair olası fizyolojik mekanizmaları aklı getirmektedir.

Katılımcıların benzer yaş grubundaki sağlıklı genç kadınlardan oluşturulması, otonomik süreçlerin homojen bir zeminde değerlendirilmesine olanak tanımıştır. Akut efor sonrasında sistemik hemodinamik parametrelerin (kalp atım hızı ve kan basıncı) hızla bazal seviyelere gerilediği bilinmektedir (26-28). Çalışmamızda ise egzersiz sonrası dönemin 20. dakikasında gerçekleştirilen nazal ölçümler; burun hava pasajındaki bölgesel sempatik uyarımın sağ tarafta çok daha uzamış ve dirençli bir seyir izlediğini göstermektedir. Dolayısıyla elde edilen bu nazal reaktivite bulguları, geleneksel hemodinamik parametrelerin ötesinde, bölgesel olarak uzamış sempatik tonusun takibi adına kıymetli birer veri sunmaktadır.

Geleneksel kardiyolojik otonomik fonksiyon testleri (HRV gibi), dinamik efor süreçlerinde ve toparlanma dönemlerinde

kalpte hızla devreye giren parasempatik (vagal) yeniden aktivasyon nedeniyle, periferik dokulardaki sempatik adrenerjik vazokonstriktör tonusu tek başına izole etmekte metodolojik sınırlılıklara sahiptir (7,8). Egzersiz sonrası toparlanma fazında kardiyovasküler sistem kalbi korumak adına vagal deşarja yönelirken, baskın olarak sempatik adrenerjik kontrol altında olan nazal pasajın (9) AR ile takibi, otonomik ağın bölgesel asimetrik adaptasyon kapasitesini değerlendirmede benzersiz bir pencere açmaktadır. Sonuç olarak AR; periferik sempatik reaktiviteyi ve otonomik adaptasyon süreçlerini non-invaziv ve objektif bir şekilde değerlendirmede kardiyolojik araştırmalarda yenilikçi bir perspektif sunabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu araştırma küçük bir örneklemede ve sadece genç kadınlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca sempatik aktivite, biyokimyasal yöntemlerle veya doğrudan otonomik ölçümlerle doğrulanmamış; periferik otonomik yansımalar üzerinden dolaylı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen otonomik bulguların genel popülasyona uyarlanabilmesi için, gelecekte erkek katılımcıların da dahil edildiği, doğrudan ölçüm yöntemlerinin entegre edilerek AR sonuçlarıyla kıyaslandığı, daha geniş kesimlerde yürütülecek güvenilir çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut araştırmamız, bu doğrultuda yapılacak ileri çalışmalara yenilikçi bir yol gösterici niteliğindedir.

SONUÇ

AR; akut egzersiz sonrasında gelişen nazal otonomik reaktivitenin ve buna bağlı hava pasajı değişikliklerinin takibinde potansiyel, objektif ve non-invaziv bir yöntem olarak kullanılmıştır. Özellikle egzersiz sonrası takip ölçümlerinde sağ nazal pasajda gözlenen asimetrik ve uzamış hacim artışı dikkat çekicidir. Bu durum, bölgesel otonomik adaptasyon mekanizmaları bağlamında değerlendirilebilecek olası bir fizyolojik mekanizma olarak kardiyolojik araştırmalara yenilikçi bir perspektif sunmaktadır.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: 497, tarih: 25.06.2018).

Katılımcı Onamı: Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Yapay Zekanın (YZ) Kullanımına İlişkin Beyan

Yazarlar, makalenin metin düzenleme ve dil düzeltme süreçlerinde YZ araçlarından yararlanıldığını beyan etmişlerdir. Yazarlar, YZ destekli içeriklerin doğruluğu ve bütünlüğü de dahil

olmak üzere, makalenin nihai içeriğinden tamamen sorumlu olduklarını kabul etmişlerdir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Uygulamalar: I.K., Konsept: I.K., L.P., Dizayn: I.K., L.P., Veri Toplama veya İşleme: I.K., Analiz veya Yorumlama: I.K., L.P., Literatür Arama: I.K., L.P., Yazan: I.K., L.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lacroix JS, Correia F, Fathi M, Grauzmann E. Post exercise nasal vasoconstriction and hyporeactivity: possible involvement of neuropeptide Y. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(4):609-613.
2. Olson LG, Strohl KP. The response of the nasal airway to exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135(2):356-359.
3. Fadel PJ. Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: rest and exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(12):2055-2062.
4. Fonseca MT, Voegels RL, Pinto KM. Evaluation of nasal volume by acoustic rhinometry before and after physical exercise. *Am J Rhinol.* 2006;20(3):269-273.
5. Shafiq MA, Ellingson CA, Krätzig GP, Dorsch KD, Neary JP, Singh J. Differences in heart rate variability and baroreflex sensitivity between male and female athletes. *J Clin Med.* 2023;12(12):3916.
6. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.
7. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol.* 2013;4:26.
8. Martelli D, Silvani A, McAllen RM, May CN, Ramchandra R. The low frequency power of heart rate variability is neither a measure of cardiac sympathetic tone nor of baroreflex sensitivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(7):H1005- H1012.
9. Widdicombe JG. The NANC system and airway vasculature. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1990;303:83-99.
10. Hasegawa M, Kern EB. Variations in nasal resistance in man: a rhinomanometric study of the nasal cycle in 50 human subjects. *Rhinology.* 1978;16(1):19-29.
11. Kayser R. Die exacte messung der luftdurchgängigkeit der nase. *Arch Laryngol Rhinol.* 1895;3:101-120.
12. Pallanch JF, McCaffrey TV, Kern EB. Evaluation of nasal breathing function. In: Cummings CW, editor. *Otolaryngology-head and neck surgery: general, face, nose, paranasal sinuses.* 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1993. p. 665.

13. Kahana-Zweig R, Geva-Sagiv M, Weissbrod A, Secundo L, Soroker N, Sobel N. Measuring and characterizing the human nasal cycle. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162918.
14. Vardareli ÖS. Nazal pasaj hacimlerinde egzersize bağımlı değişimlerin akustik rinometri ile ölçülmesi. Thesis, Başkent Üniversitesi, Ankara: 2007.
15. May M, West JW. The “stuffy” nose. *Otolaryngol Clin North Am*. 1973;6(3):655-674.
16. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* (1985). 1989;66(1):295-303.
17. World Health Organization. Everyday actions for better health – WHO recommendations [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
18. Roach AR, Lash D, Loomis E, Sinnen T, DeYoung M. The effects of exercise on reaction time. *J Adv Stud Sci (JASS)*. 2014;1:435.
19. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al.; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-1359.
20. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med*. 1988;5(5):303-311.
21. Marshall I, Rogers M, Drummonds G. Acoustic reflectometry for airway measurement. Principles, limitations and previous work. *Clin Phys Physiol Meas*. 1991;12(2):131-141.
22. Şeneldir L. Nazal obstrüksiyon cerrahisinin, gündüz uykululuk hali, akustik rinometri ölçümleri ve SCL-90 R belirti tarama testi ile değerlendirilmesi. Thesis, Trakya Üniversitesi, Edirne: 2009.
23. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl*. 2000;16:3-17. Erratum in: *Rhinol* 2001;39(2):119.
24. Paulsson BO, Bende M, Ohlin P. Nasal mucosal blood flow at rest and during exercise. *Acta Otolaryngol*. 1985;99(1-2):140-143.
25. Zandstra TE, Notenboom RGE, Wink J, Kiës P, Vliegen HW, Egorova AD, et al. Asymmetry and heterogeneity: part and parcel in cardiac autonomic innervation and function. *Front Physiol*. 2021;12:665298.
26. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol*. 2013;98(1):7-18.
27. Neves FJ, Carvalho ACG, Rocha NG, Silva BM, Sales ARK, de Castro RRT, et al. Hemodynamic mechanisms of the attenuated blood pressure response to mental stress after a single bout of maximal dynamic exercise in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(7):610-616.
28. Romero SA, Minson CT, Halliwill JR. The cardiovascular system after exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122(4):925-932.



Kardiyometabolik Risk Biyobelirteçlerinde Cinsiyet Farklılıkları ve Klinik Etkileşimleri: Kesitsel Bir Analiz

Gender Differences in Cardiometabolic Risk Biomarkers and Their Clinical Interactions: A Cross-sectional Analysis

● Mohammad Ziaieitorbati¹, ● Müşteba Bayramzadeh², ● Shali Ziaieitorbati¹, ● Saadet Aydın³, ● Hayrudin Alibaşçı⁴

¹Çubuk Halil Şivgin Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Kardiyovasküler hastalık, dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmekte olup, risk faktörü profilleri ve klinik sonuçlar açısından belirgin cinsiyet farklılıkları göstermektedir. Cinsiyete özgü biyobelirteç etkileşimlerinin anlaşılması, kişiselleştirilmiş korunma ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu kesitsel çalışmada, kardiyometabolik biyobelirteçlerdeki cinsiyet farklılıklarının ve bu biyobelirteçler arasındaki ilişkilerin incelenmesi; özellikle metabolik düzensizliğin potansiyel bir bütünleştirici belirteci olarak ürik aside odaklanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 169 hastaya (82 erkek, 87 kadın) ait klinik ve laboratuvar verileri analiz edildi. Değerlendirilen parametreler; demografik özellikler, lipid profili [düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), total kolesterol], hematolojik belirteçler [hemogloblin (Hb), trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi], ürik asit, açlık glukozu, kreatinin ve böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu ile tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızını içeriyordu. Cinsiyetler arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Biyobelirteçler arasındaki ilişkilerin ve kümelenme örüntülerinin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizleri ve temel bileşen analizi (PCA) gerçekleştirildi.

Bulgular: Erkeklerde ürik asit ($5,72 \pm 1,48$ vs. $4,38 \pm 1,20$ mg/dL), Hb ($15,0 \pm 1,7$ vs. $13,1 \pm 1,6$ g/dL) ve TG ($172,3 \pm 90,1$ vs. $148,5 \pm 85,3$ mg/dL) düzeyleri ile sigara içme oranı kadınlardan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$). Kadınlarda HDL ($49,2 \pm 12,0$ vs. $39,3 \pm 8,8$ mg/dL) ve PLT ($276,8 \pm 71,5$ vs. $233,2 \pm 64,8 \times 10^3/\mu\text{L}$) düzeyleri daha yüksekti ($p < 0,001$). Ürik asit; LDL, Hb ve kreatinin ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdi. PCA, lipid-ürik asit-hematolojik, renal ve enflamatuvar/trombotik biyobelirteçler arasında farklı kümelenme örüntüleri ortaya koydu.

Sonuç: Ürik asit, dislipidemi, hematolojik parametreler ve renal fonksiyon arasındaki ilişkileri bütünleştiren potansiyel bir belirteç olarak öne çıkmaktadır ve bu ilişkilerde belirgin cinsiyete özgü örüntüler bulunmaktadır. Bu bulgular, kardiyometabolik risk değerlendirmesi ve müdahale stratejilerinde cinsiyete özgü yaklaşımların kullanılmasını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet farklılıkları, kardiyometabolik risk, ürik asit, lipid profili, biyobelirteç kümelenmesi, metabolik sendrom, kişiselleştirilmiş korunma



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Müşteba Bayramzadeh, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: mustebab@baskent.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0801-9753

Geliş Tarihi/Received: 19.08.2026 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.09.2026 **Yayınlanma Tarihi/Published Date:** 25.09.2026

Atıf/Cite this article as: Ziaieitorbati M, Bayramzadeh M, Ziaieitorbati S, Aydın S, Alibaşçı H. Gender differences in cardiometabolic risk biomarkers and their clinical interactions: a cross-sectional analysis. Bull Cardiovasc Acad. 2026;4(2):90-102



Copyright © 2026 Yazar(lar). Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Abstract

Objective: Cardiovascular disease remains the leading cause of mortality worldwide, with significant gender disparities in risk factor profiles and outcomes. Understanding gender-specific biomarker interactions is crucial for precision prevention strategies. This cross-sectional study investigated gender differences in cardiometabolic biomarkers and their interrelationships, with particular focus on uric acid as a potential integrative marker of metabolic dysregulation.

Material and Methods: Clinical and laboratory data from 169 patients (82 males, 87 females) were analyzed. Parameters included demographic characteristics, lipid profile [low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglyceride, total cholesterol], hematological markers [hemoglobin (Hb), platelet (PLT), mean platelet volume], uric acid, fasting glucose, creatinine, and modification of diet in renal disease -estimated glomerular filtration rate. Gender comparisons utilized independent t-tests and Mann-Whitney U tests. Correlation analyses and principal component analysis (PCA) identified biomarker clustering patterns.

Results: Males demonstrated significantly higher uric acid (5.72 ± 1.48 vs. 4.38 ± 1.20 mg/dL, $p < 0.001$), Hb (15.0 ± 1.7 vs. 13.1 ± 1.6 g/dL, $p < 0.001$), triglycerides (172.3 ± 90.1 vs. 148.5 ± 85.3 mg/dL, $p < 0.05$), and smoking rates (58.5% vs. 20.7%, $p < 0.001$). Females exhibited higher HDL (49.2 ± 12.0 vs. 39.3 ± 8.8 mg/dL, $p < 0.001$) and PLT counts (276.8 ± 71.5 vs. $233.2 \pm 64.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.001$). Uric acid positively correlated with LDL ($r = +0.32$, $p < 0.001$), Hb ($r = +0.29$, $p < 0.001$), and creatinine ($r = +0.23$, $p < 0.01$), while inversely correlating with HDL ($r = -0.25$, $p < 0.01$). PCA identified three distinct biomarker clusters: (1) lipid-uric acid- Hb axis, (2) renal-hematologic axis, and (3) inflammatory-thrombotic markers.

Conclusion: Uric acid emerges as an integrative marker linking dyslipidemia, hematologic parameters, and renal function, with significant gender-specific patterns. These findings support sex-tailored approaches to cardiometabolic risk assessment and intervention.

Keywords: Gender differences, cardiometabolic risk, uric acid, lipid profile, biomarker clustering, metabolic syndrome, precision prevention

GİRİŞ

Kardiyometabolik hastalıklar (KMH), obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) gibi metabolik bozuklukları iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla birleştiren birbirleriyle ilişkili hastalıklar spektrumunu oluşturmaktadır (1). 2019 yılında yaklaşık 18 milyon kardiyovasküler ölüme katkıda bulunarak dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedirler (2). Bu değişen hastalık paterni, sağlık sistemleri için önemli zorluklar oluşturmakta ve risk altındaki bireyleri daha hassas bir şekilde belirleyerek hedef almak suretiyle kardiyovasküler hastalık (KVH) önlemesinin güçlendirilmesi ihtiyacını vurgulamaktadır (3). KMH'lerde dikkate değer cinsiyet farklılıkları mevcuttur ve artan kanıtlar, santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve hiperglisemi gibi temel metabolik bileşenlerin her birinin hem erkeklerde hem de kadınlarda kardiyovasküler sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu, ancak bu ilişkilerin büyüklüğü ve doğasının cinsiyete göre değiştiğini göstermektedir (4). Kadınlarda, kan basıncı ve açlık glukozundaki kalıcı yükselmeler kardiyovasküler risk üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Menopozla birlikte östrojen azalması, visseral yağ birikimini, olumsuz lipid değişikliklerini, endotel disfonksiyonunu ve artmış arteriyel sertliği teşvik ederek bu etkileri güçlendirir (5). Daha küçük kalp boyutu ve daha dar kan damarları gibi yapısal farklılıklar, plak oluşumuna karşı duyarlılığı daha da artırmaktadır. Erkeklerde risk profili genellikle yaşam tarzı faktörleri ve aşırı adipozitenin kombinasyonu tarafından şekillendirilir (6). Kötü beslenme alışkanlıkları, düşük fiziksel aktivite ve daha yüksek sigara içme

prevalansı sıklıkla birlikte görülür ve santral obezite metabolik bozukluk için bir katalizör görevi görür (7). Dislipidemi, yüksek total (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ile daha güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bozulmuş açlık glukozu daha sık görülür; bu durum hepatik insülin duyarlılığı ve hormonal regülasyondaki farklılıkları yansıtmaktadır (8). Trigliserid (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri arasındaki ters ilişki, iyi bilinen bir klinik fenomendir. Plazma HDL-K düzeylerinin düşük olması, aterosklerotik KVH için güçlü bir bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir (9). HDL düzeyleri plazma TG düzeyleri ile ters ilişkilidir ve *in vivo* ortamda HDL ile TG'den zengin lipoproteinler arasında dinamik bir etkileşim bulunmaktadır (10). Hipertrigliseridemik durumlarda HDL düşüşünün altında yatan mekanizmalar, HDL partiküllerinin TG ile zenginleşmesini içerir; bu durum onların dolaşımdan daha hızlı temizlenmesine yatkın hale getirebilir (11). TG ve HDL-K değerleri arasında ters ilişki bulunan hastalar, bu ilişkiye sahip olmayanlara kıyasla önemli ölçüde farklı antropometrik özellikler, lipid profilleri ve glukoz indeksleri sergilemektedir.

Ürik asit, kardiyometabolik hastalıkta potansiyel bir bütünleştirici belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Yüksek serum ürik asit (SÜA) düzeyleri, metabolik sendromun çeşitli bileşenleri ile ilişkilendirilmiştir, ancak bulgular çalışmalar arasında tutarsız kalmaktadır (12). Bazı araştırmalar, yüksek SÜA ile obez popülasyonlarda kardiyovasküler olaylar arasında ilişkiler tespit ederken (13), diğer çalışmalar bu tür ilişkilere karşı argümanlar sunmuştur. SÜA ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) arasındaki ilişki özellikle dikkate değerdir. Tip 2 diyabet ve

koroner arter hastalığı olan hastalarda, ürik asit düzeyleri eGFR ile negatif ilişkilidir ve renal disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak işlev görür.

Hematolojik parametreler de kardiyovasküler risk sınıflandırmasına katkıda bulunur. Trombosit boyutu ve aktivitesinin kolayca erişilebilir bir belirteci olan ortalama trombosit hacmi (OTH), olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (14). Hem düşük hem de yüksek OTH $\times$ trombosit sayısı değerleri, daha yüksek majör advers kardiyak ve serebrovasküler olay riski ile bağımsız olarak ilişkilidir. Trombosit sayısı ve OTH dahil trombosit özellikleri, kardiyak yapının ekokardiyografik indeksleri ile korelasyon göstererek trombosit morfolojisi ile kardiyovasküler yeniden şekillenme arasındaki bağlantıları düşündürmektedir.

Mevcut çalışma, kardiyometabolik risk faktörlerindeki cinsiyete özgü farklılıkları ve bunların karşılıklı ilişkilerini, özellikle kişiselleştirilmiş önleme stratejilerine rehberlik edebilecek anlamlı biyobelirteç kümelerini tanımlamaya odaklanarak araştırmayı amaçlamaktadır. Cinsiyete özgü kardiyometabolik araştırmalardaki güncel metodolojik yaklaşımlarla tutarlı olarak (15), cinsiyet, kardiyometabolik risk faktörleri ve biyobelirteç etkileşimleri arasındaki karmaşık ilişkileri çözmek için hem tek değişkenli hem de çok değişkenli yaklaşımlar, temel bileşen analizi (PCA) dahil olmak üzere uyguluyoruz.

GEREK VE YÖNTEMLER

Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu

Bu kesitsel gözlemsel çalışma, kardiyometabolik risk değerlendirmesi için polikliniklere başvuran 169 erişkin hastayı (82 erkek ve 87 kadın) içermektedir. Klinik ve laboratuvar verileri, rutin klinik değerlendirme sırasında elde edilmiş ve metabolik, lipid, hematolojik ve renal biyobelirteçler arasındaki cinsiyete özgü farklılıkları ve karşılıklı ilişkileri araştırmak için analiz edilmiştir.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma protokolü Ufuk Üniversitesi Kurumsal Etik Kurul tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (sayı: 27937616-337, tarih: 24.06.2026). Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Katılımcılar, çalışmaya dahil edilmeye uygun kabul edilmek için 18 yaş ve üzerinde olma, analiz için gerekli klinik ve laboratuvar verilerine sahip olma ve çalışmaya katılma isteği ile yazılı bilgilendirilmiş onam sağlama kriterlerini karşılamalıydı. Değerlendirme sırasında akut hastalığı veya klinik olarak belirgin enfeksiyonu olan, gebe veya emziren, bilinen malignitesi bulunan veya enflamatuvar, metabolik ya da hematolojik

parametreleri önemli ölçüde etkileyebilecek immünosüpresif bir durumu veya tedavisi olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak, bir hasta eksik laboratuvar verileri nedeniyle analiz dışı bırakılmıştır.

Klinik ve Laboratuvar Veri Toplama

Demografik ve klinik özellikler, rutin klinik değerlendirmenin bir parçası olarak yapılan hasta görüşmelerinden ve/veya klinik kayıtlardan elde edilmiştir. Aşağıdaki değişkenler kaydedilmiştir: yaş, cinsiyet, DM, HT, hiperlipidemi (HL) ve sigara içme durumu. İstatistiksel analizler için DM, HT ve HL mevcut veya yok olarak kodlanırken, sigara içme durumu mevcut sigara içicisi veya sigara içmeyen olarak kategorize edilmiştir.

Laboratuvar ölçümleri lipid, hematolojik, metabolik ve renal parametreleri içermiştir. Tüm biyokimyasal ve hematolojik analizler, üretici talimatlarına ve kurumsal laboratuvar protokollerine göre standartlaştırılmış laboratuvar prosedürleri ve sertifikalı otomatik analizörler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Lipid Parametreleri

Lipid profili, (LDL-K, mg/dL), (HDL-K, mg/dL), (TG, mg/dL) ve total kolesterol (TK, mg/dL) içermiştir. LDL-K ve HDL-K enzimatik yöntemler kullanılarak belirlenirken, TG ve TK enzimatik kolorimetrik yöntemler kullanılarak ölçülmüştür.

Hematolojik Parametreler

Hemoglobin (Hb, g/dL), trombosit sayısı (PLT, $\times 10^3/\mu\text{L}$) ve OTH (OTH, fL), standart laboratuvar prosedürlerine göre otomatik hematoloji analizörü kullanılarak belirlenmiştir.

Metabolik ve Renal Parametreler

SÜA (ÜA, mg/dL), açlık kan glukozu (AKG, mg/dL) ve kreatinin (Kr, mg/dL) standartlaştırılmış enzimatik veya enzimatik kolorimetrik yöntemler kullanılarak ölçülmüştür. eGFR, böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu (MDRD) denklemi kullanılarak hesaplanmış ve mL/dk/1,73 m^2 olarak ifade edilmiştir. Mevcut çalışmada kullanılan spesifik MDRD denklemi ve kalibrasyonu, laboratuvarın doğrulanmış metodolojisine göre rapor edilmiştir (mevcutsa tam denklem/sürüm ekleyin).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics sürüm 26,0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve R istatistiksel yazılım sürüm 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm istatistiksel testler iki yönlü olup, p-değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sürekli değişkenler, grafiksel yöntemler ve uygun normallik testleri kullanılarak dağılım özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler

ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak sunulurken, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunulmuştur.

Cinsiyete özgü karşılaştırmalar erkek ve kadın katılımcılar arasında yapılmıştır. Sürekli değişkenler için, normal dağılım gösteren değişkenlere bağımsız örneklem Student t-testi uygulanırken, normal dağılım göstermeyen değişkenlere Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler, uygun olduğunda ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Korelasyon Analizi

Klinik ve laboratuvar biyobelirteçleri arasındaki ilişkiler korelasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Yaklaşık olarak normal dağılım gösteren sürekli değişken çiftleri için Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanılırken, Pearson korelasyonu için dağılımsal varsayımların karşılanmadığı durumlarda Spearman sıra korelasyon katsayısı (p) kullanılmıştır. İncelenen biyobelirteçler arasındaki ilişkilerin gücünü ve yönünü görselleştirmek için uygun yerlerde korelasyon matrisleri oluşturulmuştur.

Korelasyon katsayıları, büyüklükleri ve yönlerine göre yorumlanmış, pozitif katsayılar doğrudan ilişkileri, negatif katsayılar ise ters ilişkileri göstermiştir.

PCA

İncelenen kardiyometabolik, hematolojik ve renal biyobelirteçlerin altında yatan yapıyı ve kümelenmesini keşfetmek ve değişkenler arasındaki birlikte değişim paternlerini tanımlamak için PCA gerçekleştirilmiştir. PCA, sürekli değişkenlerin ortalaması sıfır ve SS bir olacak şekilde standardize edilmesinin ardından yapılmış, böylece ölçüm skalasındaki farklılıkların etkisi en aza indirilmiştir.

Yorumlama için saklanan temel bileşenlerin sayısı, özdeğer >1 kriteri ile birlikte yamaç grafiğinin incelenmesi kullanılarak belirlenmiştir. Saklanan her bir bileşen tarafından açıklanan toplam varyans oranı hesaplanmıştır. Faktör/bileşen yüklemeleri, her bir biyobelirtecin her bir bileşene göreli katkısını belirlemek için incelenmiştir.

Uygun olduğunda, bileşen yapısının yorumlanmasını kolaylaştırmak için Varimax döndürmesi uygulanmıştır. Altta yatan biyobelirteç ilişkilerinin erkekler ve kadınlar arasında farklılık gösterip göstermediğini araştırmak için cinsiyete özgü PCA analizleri yapılmıştır.

Hiyerarşik Kümeleme Analizi

Biyokimyasal ve hematolojik biyobelirteçler arasındaki benzerlikleri daha ileri düzeyde araştırmak için hiyerarşik

kümeleme analizi yapılmıştır. Değişkenler kümelemeye önce standardize edilmiş ve Euclidean mesafesi mesafe metriği olarak kullanılmıştır. Benzer varyasyon paternlerine sahip biyobelirteç gruplarını tanımlamak için Ward'ın minimum varyans yöntemi uygulanmıştır.

Ortaya çıkan hiyerarşik ilişkiler dendrogramlar kullanılarak görselleştirilmiştir. Erkeklerde ve kadınlarda potansiyel olarak farklı biyobelirteç gruplamalarını tanımlamak için küme yapıları cinsiyete göre ayrı ayrı incelenmiştir.

Veri Görselleştirme

Isı haritaları, korelasyon matrisleri, dendrogramlar ve temel bileşen grafikleri R ve/veya uygun istatistiksel görselleştirme paketleri kullanılarak oluşturulmuştur. Grafiksel gösterimler, lipid, metabolik, hematolojik ve renal biyobelirteçler arasındaki cinsiyete özgü ilişkilerin yorumlanmasını kolaylaştırmak için kullanılmıştır.

BULGULAR

Başlangıç Özellikleri

Çalışma popülasyonu, 82'si erkek (%48,5) ve 87'si kadın (%51,5) olmak üzere 169 katılımcıdan oluşmaktaydı. Genel ortalama yaş $53,0 \pm 10,1$ yıl olup, erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $52,3 \pm 10,3$ ve $53,6 \pm 9,9$ yıl; $p=0,41$). DM, HT ve HL prevalansı da cinsiyetler arasında benzerdi (sırasıyla $p=0,25$, $p=0,54$ ve $p=0,93$). Buna karşılık, sigara içme prevalansı cinsiyete göre anlamlı farklılık gösteriyordu; erkeklerde kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla %58,5 ve %20,7; $p<0,001$). Bu bulgular, çalışma gruplarının yaş ve majör kardiyometabolik komorbiditeler açısından geniş ölçüde karşılaştırılabilir olduğunu, sigara içiminin ise belirgin bir cinsiyete bağlı fark gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo 1).

Laboratuvar Parametrelerinde Cinsiyet Farklılıkları

İncelenen biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin birçoğunda anlamlı cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmiştir. Erkeklerde TG konsantrasyonları kadınlara kıyasla daha yüksekti ($172,3 \pm 90,1$ 'e karşı $148,5 \pm 85,3$ mg/dL; $p<0,05$), HDL-K ise erkeklerde anlamlı olarak daha düşüktü ($39,3 \pm 8,8$ 'e karşı $49,2 \pm 12,0$ mg/dL; $p<0,001$). Buna karşılık, LDL-K konsantrasyonları kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($136,5 \pm 35,0$ 'a karşı $129,1 \pm 38,2$ mg/dL; $p<0,05$), TK ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,59$). Hematolojik parametreler arasında, erkeklerde Hb konsantrasyonları anlamlı olarak daha yüksekti ($15,0 \pm 1,7$ 'ye karşı $13,1 \pm 1,6$ g/dL; $p<0,001$), trombosit sayıları ise kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($276,8 \pm 71,5$ 'e karşı $233,2 \pm 64,8 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p<0,001$); OTH cinsiyetler arasında benzerdi

Tablo 1. Başlangıç demografik ve klinik özellikler

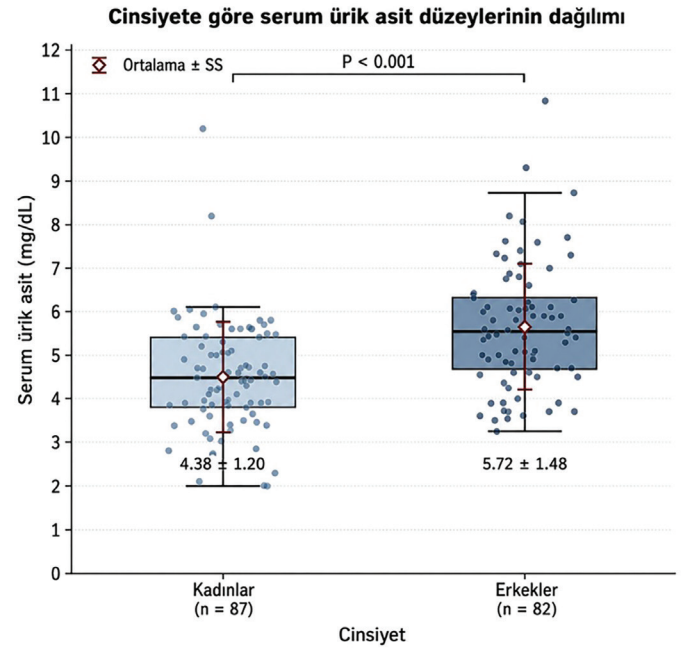
Parametre	Toplam (n=169)	Erkek (n=82)	Kadın (n=87)	P değeri
Yaş (yıl)	53,0±10,1	52,3±10,3	53,6±9,9	0,41
DM (%)	19,5	23,2	16,1	0,25
HT (%)	42,6	40,2	44,8	0,54
HL (%)	39,1	38,8	39,3	0,93
Sigara (%)	39,1	58,5	20,7	<0,001*

*: Değerler ortalama ± standart sapma (SS) veya yüzde olarak sunulmuştur. P<0,05, istatistiksel olarak anlamlı
Veriler sürekli değişkenler için ortalama ± SS ve kategorik değişkenler için yüzde olarak sunulmuştur. P değerleri erkek ve kadın katılımcılar arasındaki karşılaştırmaları göstermektedir. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir
DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi

(p=0,17) (Tablo 2). Metabolik ve renal parametreler de anlamlı cinsiyete bağlı farklılıklar göstermiştir. SÜA konsantrasyonları erkeklerde kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (5,72±1,48'e karşı 4,38±1,20 mg/dL; p<0,001), serum Kr düzeyleri de öyleydi (0,73±0,12'ye karşı 0,55±0,09 mg/dL; p<0,001). Buna karşılık, AKG erkekler ve kadınlar arasında anlamlı farklılık göstermedi (104,1±21,8'e karşı 99,5±19,5 mg/dL; p=0,07) ve MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon da benzerdi (117,2±18,2'ye karşı 120,1±17,4 mL/dk; p=0,20) (Tablo 2). SÜA konsantrasyonları çalışma popülasyonunda belirgin bir cinsiyete bağlı farklılık göstermiştir. Bu analize dahil edilen 165 katılımcı arasında, erkeklerde SÜA konsantrasyonları kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 5,65±1,45'e karşı 4,50±1,27 mg/dL; p<0,001). Grafikselleştirme, iki cinsiyet grubu arasında, erkeklerde sürekli olarak daha yüksek ürik asit değerleri ile birlikte net bir ayrım göstermiştir. Bu bulgular, genel laboratuvar analizinde gözlemlenen dolaşımdaki ürik asit konsantrasyonlarındaki belirgin cinsiyet farkını güçlendirmektedir (Şekil 1).

Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Cinsiyete Göre Prevalansı

Seçilen metabolik anormalliklerin prevalansı, çeşitli parametreler için erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermiştir. Yüksek TG konsantrasyonları erkeklerde kadınlara kıyasla daha yaygındı (sırasıyla %45,1'e karşı %33,3; p<0,05). Benzer şekilde, SÜA >6,0 mg/dL olarak tanımlanan hiperürisemi, erkeklerde (%36,6) kadınlara (%12,6; p<0,001) kıyasla önemli ölçüde daha yaygındı. Düşük HDL-K erkeklerde kadınlara kıyasla sayısal olarak daha sık olmasına rağmen (%67,1'e karşı %60,9), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,35). Benzer şekilde, yüksek LDL-K (%42,7'ye karşı %48,3; p=0,45) ve yüksek açlık glukozu (%42,7'ye karşı %35,6; p=0,33) prevalansı cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermedi. Genel olarak, en belirgin cinsiyete bağlı farklılıklar hipertrigliseridemi ve hiperürisemi için gözlenmiştir (Tablo 3).

**Şekil 1.** Cinsiyete göre serum ürik asit dağılımı

Çalışma popülasyonunda erkek ve kadın katılımcılar arasında serum ürik asit konsantrasyonlarının dağılımı. Kutu grafiği, medyan (kutu içindeki yatay çizgi), çeyrekler arası aralık (kutu sınırları) ve aralığı (bıyıklar) göstermektedir. Erkekler (n=82), kadınlara (n=87) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek serum ürik asit konsantrasyonları sergilemiştir (5,72±1,48'e karşı 4,38±1,20 mg/dL; p<0,001). Dağılımlar arasındaki net ayrım, dolaşımdaki ürik asit düzeylerinde belirgin bir cinsiyet farkı olduğunu göstermektedir
SS: Standart sapma

Korelasyon Analizi

Korelasyon analizi, metabolik, hematolojik ve renal biyobelirteçler arasında birkaç anlamlı ilişki ortaya koymuştur. SÜA, LDL-K (r=0,32, p<0,001), Hb (r=0,29, p<0,001), Kr (r=0,23, p<0,01) ve TG (r=0,18, p<0,05) ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL-K (r=-0,25, p<0,01) ve MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon (r=-0,20, p<0,05) ile ters korelasyon göstermiştir. Bu bulgular, yükselmiş ürik asidin lipid metabolizması bozukluğu, artmış Hb düzeyleri ve azalmış renal fonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. HDL-K, TG (r=-0,36, p<0,001), LDL-K

Tablo 2. Laboratuvar parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Parametre	Erkek (n=82)	Kadın (n=87)	P değeri
Lipid profili			
LDL (mg/dL)	129,1±38,2	136,5±35,0	<0,05*
HDL (mg/dL)	39,3±8,8	49,2±12,0	<0,001*
TG (mg/dL)	172,3±90,1	148,5±85,3	<0,05*
TK (mg/dL)	203,8±45,8	207,2±42,1	0,59
TK/HDL oranı	4,48±1,35	4,92±1,43	<0,05*
Hematolojik			
Hb (g/dL)	15,0±1,7	13,1±1,6	<0,001*
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	233,2±64,8	276,8±71,5	<0,001*
OTH (fL)	8,7±1,3	8,4±1,4	0,17
Metabolik/renal			
Ürik asit (mg/dL)	5,72±1,48	4,38±1,20	<0,001*
AKG (mg/dL)	104,1±21,8	99,5±19,5	0,07
Kreatinin (mg/dL)	0,73±0,12	0,55±0,09	<0,001*
MDRD (mL/dk)	117,2±18,2	120,1±17,4	0,20
eGFR/MDRD (mL/dk/1.73 m ²)	113,79±15,28	113,67±15,50	0,96

*: Değerler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak sunulmuştur. P<0,05, istatistiksel olarak anlamlı

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur. P değerleri iki cinsiyet grubu arasındaki karşılaştırmaları temsil etmekte olup, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, OTH: Ortalama trombosit hacmi, AKG: Açlık kan şekeri, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 3. Metabolik sendrom bileşenlerinin cinsiyete göre prevalansı

Bileşen	Erkek (%)	Kadın (%)	P değeri
Düşük HDL (<40 mg/dL erkek, <50 mg/dL kadın)	67,1	60,9	0,35
Yüksek TG (>150 mg/dL)	45,1	33,3	<0,05*
Yüksek LDL (>130 mg/dL)	42,7	48,3	0,45
Yüksek ürik asit (>6,0 mg/dL)	36,6	12,6	<0,001*
Yüksek açlık glukozu (>100 mg/dL)	42,7	35,6	0,33

*: Değerler yüzde olarak sunulmuştur. P<0,05, istatistiksel olarak anlamlı

Veriler yüzde olarak sunulmuştur. Düşük HDL, cinsiyete özgü eşik değerlere göre tanımlanmıştır (erkeklerde <40 mg/dL ve kadınlarda <50 mg/dL); yüksek TG, LDL, ürik asit ve açlık glukozu sırasıyla >150 mg/dL, >130 mg/dL, >6,0 mg/dL ve >100 mg/dL olarak tanımlanmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Erkekler, kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek yüksek trigliserid (%45,1'e karşı %33,3, p<0,05) ve hiperürisemi (%36,6'ya karşı %12,6, p<0,001) prevalansı göstermiştir

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid

($r=-0,17$, $p<0,05$), ürik asit ($r=-0,25$, $p<0,01$) ve OTH ($r=-0,13$, $p<0,05$) ile ters korelasyon göstermiştir. Özellikle HDL ile TG arasındaki güçlü negatif ilişki, bu iki lipid parametresi arasındaki iyi bilinen dinamik etkileşimi yansıtmaktadır ve TG'den zengin lipoproteinler ile HDL partikülleri arasındaki metabolik ilişkiyi göstermektedir. Renal fonksiyon belirteçleri, MDRD'nin Kr ile güçlü bir ters korelasyon göstermesiyle ($r=-0,66$, $p<0,001$) özellikle güçlü bir ilişki sergilemiştir. Bu güçlü korelasyon, MDRD formülünün Kr bazlı olmasıyla tutarlıdır ve renal fonksiyon değerlendirmesinin geçerliliğini desteklemektedir. MDRD ayrıca yaş ($r=-0,27$, $p<0,001$) ve ürik asit ($r=-0,20$, $p<0,05$) ile negatif korelasyon göstermiştir. Ek olarak, Hb trombosit

sayısı ile mütevazı bir pozitif korelasyon göstermiştir ($r=0,21$, $p<0,05$). Toplu olarak, bu korelasyonlar ürik asit metabolizması, lipid parametreleri, hematolojik indeksler ve renal fonksiyon arasındaki birbirine bağlı ilişkileri göstermektedir (Tablo 4). SÜA ile Kr konsantrasyonları arasında anlamlı bir pozitif ilişki gözlenmiştir. Şekil 2'de gösterildiği gibi, SÜA artan serum Kr ile birlikte progresif olarak artmış ve Spearman korelasyon katsayısı $\rho=0,431$ ($p<0,001$) olmuştur. Uygun regresyon doğrusunun pozitif eğimi, daha yüksek Kr konsantrasyonlarının daha yüksek dolaşımdaki ürik asit düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişki, korelasyon analizinde ürik asit ile MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon arasında gözlemlenen ters

korelasyon ile tutarlıydı ve bu kohortta ürik asit metabolizması ile renal fonksiyon arasındaki yakın ilişkiyi daha da göstermektedir (Şekil 2).

PCA

PCA, biyobelirteç veri setindeki toplam varyansın %68,7'sini toplu olarak açıklayan, özdeğeri 1'den büyük üç temel bileşen tanımlamıştır. Birinci temel bileşen (PC1) 2,91 özdeğerine sahipti ve toplam varyansın %32,3'ünü açıklıyordu. PC2 1,93 özdeğerine sahipti ve ek %21,4'ü açıklayarak kümülatif varyansı %53,7'ye getiriyordu. Üçüncü bileşen (PC3) 1,35 özdeğerine sahipti ve varyansın %15,0'ını açıklayarak kümülatif açıklanan varyansı %68,7'ye getiriyordu. Böylece, üç bileşenli çözüm, değerlendirilen biyobelirteçler genelindeki toplam değişkenliğin üçte ikisinden fazlasını yakalamıştır (Tablo 5).

Cinsiyete Göre Biyobelirteç Kümeleri

Varimax döndürmesi sonrasında, PC1 ağırlıklı olarak ürik asit (0,79), LDL-K (0,72), Hb (0,66) ve TG (0,57) için pozitif yüklemeler ve HDL-K (-0,53) için negatif yüklemeler ile karakterize edilmiştir. Bu birinci bileşen, lipid metabolizması, ürik asit homeostazi ve eritropoez arasındaki metabolik bağlantıyı temsil eden bir lipid-ürik asit-hematolojik eksen olarak yorumlanmaktadır. Bu eksenindeki yüksek faktör yüklemeleri, bu biyobelirteçlerin birlikte değiştiğini ve ortak metabolik yolları paylaştığını

göstermektedir; özellikle ürik asit, dislipidemi ve artmış Hb düzeyleri arasında bir köprü görevi görmektedir. PC2 öncelikle Kr (0,83), MDRD (-0,79) ve yaş (0,54) ile karakterize edilerek renal fonksiyon-yaş boyutunu temsil etmiştir. Bu bileşen, yaşlanmanın renal fonksiyon üzerindeki etkisini ve Kr ile MDRD arasındaki güçlü ilişkiyi yansıtmaktadır; MDRD'nin Kr bazlı bir hesaplama olması bu yüksek korelasyonu beklenir kılmaktadır. PC3, OTH (0,73), trombosit sayısı (0,69) ve sigara (0,52) ile karakterize edilmiştir. Bu bileşen, trombosit aktivasyonu ve enflamasyonu temsil eden bir enflamatuvar-trombotik belirteç eksenini olarak yorumlanmaktadır; sigara içiminin bilinen pro-trombotik etkileri bu kümeleme paternini desteklemektedir. Bu yükleme paternleri, veri seti içinde üç farklı çok değişkenli boyutu göstermektedir: lipid-ürik asit-hematolojik eksen, renal fonksiyon-yaş eksen ve enflamatuvar/trombotik belirteç eksen (Tablo 6).

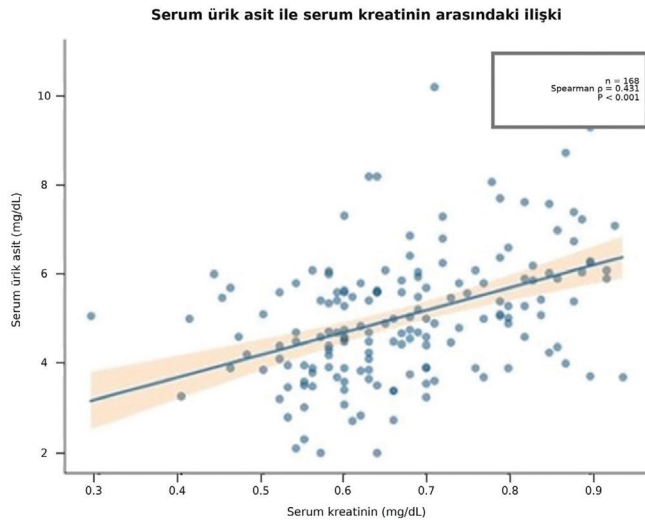
Cinsiyete özgü biyobelirteç kümeleme analizi, erkekler ve kadınlar arasında metabolik, renal ve hematolojik değişkenlerin görece oryantasyonunda farklı paternler göstermiştir. Erkeklerde, TG, LDL-K, ürik asit, Hb ve Kr belirgin yönlü katkılar gösterirken, MDRD ile eGFR ters oryantasyon göstermiştir. Kadınlarda, LDL-K, HDL-K, ürik asit, TG ve Kr belirgin yönlü paternler sergilerken, MDRD yine ters ilişki göstermiştir. Bu cinsiyete özgü konfigürasyonlar, iki grup arasında kardiyometabolik ve renal biyobelirteçlerin organizasyonunda farklılıklar olduğunu düşündürmektedir. Erkeklerde, ürik asit LDL-K ve Hb ile daha belirgin bir kümeleme paterni gösterirken, kadınlarda ürik asit renal ile ilişkili parametrelerle daha güçlü bir ilişki göstermiştir (Şekil 3).

Yaşa Bağlı Değişiklikler

Renal ve metabolik biyobelirteçlerdeki yaşa bağlı eğilimler erkekler ve kadınlar arasında genel olarak benzerdi. MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon hem erkeklerde (yılda -0,31) hem de kadınlarda (yılda -0,24) artan yaşla birlikte azalırken, Kr sırasıyla yılda 0,007 ve 0,005 birim artmıştır. LDL-K de hem erkeklerde (yılda +0,44) hem de kadınlarda (yılda +0,37) pozitif bir yaşa bağlı eğim göstermiştir. Benzer şekilde, ürik asit her iki cinsiyette de yaşla birlikte artmıştır (sırasıyla yılda +0,019 ve +0,014), HDL-K ise azalan bir eğilim göstermiştir (sırasıyla -0,17 ve -0,21). Bu cinsiyete özgü yaşa bağlı farklılıkların hiçbirisi istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (tüm $p > 0,05$), bu da erkekler ve kadınlar arasında geniş ölçüde benzer yaşa bağlı yörüngeler olduğunu göstermektedir (Tablo 7).

Diyabet Durumuna Göre Stratifiye Edilmiş Klinik ve Laboratuvar Parametreleri

Yüz altmış dokuz katılımcı arasında, 37'sinde DM vardı ve 132'si diyabetik değildi. Diyabetli katılımcılar, diyabeti olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yaşlıydı (sırasıyla



Şekil 2. Serum ürik asit ile kreatinin arasındaki korelasyon
Çalışma popülasyonunda serum ürik asit ile kreatinin konsantrasyonları arasındaki ilişki. Nokta grafiği, Spearman korelasyon katsayısı $\rho = 0,431$ ($p < 0,001$) ile anlamlı bir pozitif ilişki göstermektedir. Uygun regresyon doğrusu (kırmızı çizgi), daha yüksek kreatinin konsantrasyonlarının daha yüksek dolaşımdaki ürik asit düzeyleri ile ilişkili olduğu pozitif eğimi göstermektedir. Bu bulgu, korelasyon analizinde ürik asit ile MDRD ile tahmin edilen renal fonksiyon arasında gözlemlenen ters korelasyon ile tutarlıdır ve bu kohortta ürik asit metabolizması ile renal fonksiyon arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir
MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu

Tablo 4. Temel biyobelirteçlerin pearson korelasyon matrisi

Değişken	Ürik asit	LDL	HDL	TG	Hb	PLT	OTH	Kreatinin	MDRD
Ürik asit	1,00								
LDL	0,32*	1,00							
HDL	-0,25*	-0,17*	1,00						
TG	0,18*	0,14*	-0,36*	1,00					
Hb	0,29*	0,07	-0,11	0,09	1,00				
PLT	0,11	-0,05	0,08	-0,07	0,21*	1,00			
OTH	-0,08	0,04	-0,13*	0,06	-0,10	-0,09	1,00		
Kreatinin	0,23*	0,03	-0,07	0,05	0,26*	-0,04	0,07	1,00	
MDRD	-0,20*	-0,11	0,09	-0,06	-0,17*	0,02	-0,06	-0,66*	1,00

*: Değerler Pearson korelasyon katsayılarıdır (r). *p<0,05, p<0,01, p<0,001

Değerler Pearson korelasyon katsayılarını (r) temsil etmektedir. Pozitif ve negatif değerler sırasıyla doğrudan ve ters ilişkileri

göstermektedir. *p<0,05, p<0,01 ve *p<0,001

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemogloblin, PLT: Trombosit sayısı, OTH: Ortalama trombosit hacmi, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu

Tablo 5. Temel bileşen analizi sonuçları

Bileşen	Özdeğer	Açıklanan varyans (%)	Kümülatif varyans (%)
PC1	2,91	32,3	32,3
PC2	1,93	21,4	53,7
PC3	1,35	15,0	68,7

PCA, biyobelirteç veri setindeki toplam varyansın %68,7'sini açıklayan üç temel bileşen tanımlamıştır

Her bir temel bileşen tarafından açıklanan özdeğerler, varyans yüzdeleri ve kümülatif açıklanan varyans yüzdesi sunulmuştur. Özdeğeri >1 olan üç temel bileşen, toplam varyansın %68,7'sini açıklamıştır

PC1: Temel bileşen 1, PC2: Temel bileşen 2, PC3: Temel bileşen 3, PCA: Temel bileşen analizi

Tablo 6. Döndürülmüş bileşen yüklemeleri

Değişken	PC1	PC2	PC3
Bileşen 1: Lipid-ürük asit-Hb eksen			
Ürik asit	0,79	0,11	0,07
LDL	0,72	0,07	0,04
Hb	0,66	0,14	-0,09
TG	0,57	-0,21	0,14
HDL	-0,53	0,09	-0,07
Bileşen 2: Renal-hematolojik eksen			
Kreatinin	0,03	0,83	0,04
MDRD	-0,07	-0,79	-0,03
Yaş	0,14	0,54	0,17
Bileşen 3: Enflamatuvar-trombotik belirteçler			
OTH	0,04	0,07	0,73
PLT	0,11	-0,03	0,69
Sigara	0,21	0,04	0,52

Değerler varimax döndürmesi sonrası faktör yüklemeleridir. >0,50 olan yüklemeler koyu gösterilmiştir

Değerler varimax döndürmesi sonrası faktör yüklemelerini temsil etmektedir. >0,50 olan yüklemeler koyu harflerle vurgulanmış ve ilgili temel bileşene en güçlü katkıda bulunan değişkenleri göstermektedir. PC1 ağırlıklı olarak lipid ve ürik asit ile ilişkili değişkenlerle, PC2 renal fonksiyon ve yaş ile ilişkili değişkenlerle ve PC3 hematolojik ve sigara ile ilişkili değişkenlerle karakterize edilmiştir

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, Hb: Hemogloblin, PLT: Trombosit sayısı, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu

57,43±9,72'ye karşı 51,08±9,39 yıl; p=0,0008). Beklendiği gibi, AKG diyabetik katılımcılar arasında diyabetik olmayanlara kıyasla belirgin şekilde daha yüksekti (127,90±42,98'e karşı 96,00±11,75 mg/dL; p<0,001), bu da diyabet sınıflandırmasının geçerliliğini desteklemektedir (Tablo 8).

Yaş ve açlık glukozundaki anlamlı farklılıklara rağmen, SÜA konsantrasyonları diyabetik ve diyabetik olmayan katılımcılar arasında benzerdi (4,94±1,52'ye karşı 5,11±1,46 mg/dL; p=0,557). LDL-K, HDL-K, TK veya TK/HDL oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi. TG konsantrasyonları diyabetik katılımcılar arasında sayısal olarak daha yüksekti

(170,45±95,95'e karşı 144,04±84,55 mg/dL), ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,072). Benzer şekilde, Hb, trombosit sayısı, OTH, Kr ve eGFR/MDRD iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Yaş farkına rağmen, çoğu kardiyometabolik biyobelirteç iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. SÜA düzeyleri diyabetik ve diyabetik olmayan katılımcılarda benzerdi (4,94±1,52'ye karşı 5,11±1,46 mg/dL, p=0,557). LDL-K, HDL-K, TK ve TK/HDL oranı dahil lipid parametreleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermedi. TG'ler diyabetiklerde daha yüksek olma eğilimindeydi (170,45±95,95'e karşı 144,04±84,55 mg/dL), ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,072). Benzer şekilde, hematolojik parametreler (Hb, trombosit sayısı ve OTH) ve renal fonksiyon belirteçleri (Kr ve eGFR) iki grup arasında benzerdi ve tüm p değerleri 0,05'i aşmaktaydı (Tablo 8).

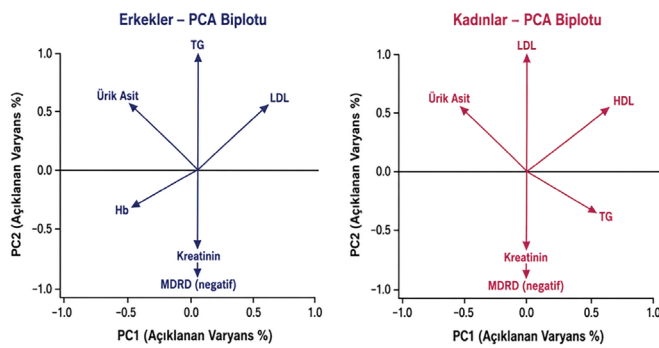
Bu bulgular, bu kohortta diyabet durumunun öncelikle yaş ve glisemik kontrolde beklenen farklılıklarla ilişkili olduğunu, diğer rutin olarak ölçülen kardiyometabolik ve renal biyobelirteçlerin ise diyabetik ve diyabetik olmayan bireyler arasında büyük ölçüde benzer kaldığını düşündürmektedir.

TARTIŞMA

Bu kesitsel çalışma, bir kardiyometabolik risk popülasyonunda (n=169) cinsiyete özgü biyobelirteç etkileşimlerinin kapsamlı bir analizini sunmaktadır. Temel bulgularımız şunları göstermektedir: (1) ürik asit, dislipidemi, hematolojik parametreler ve renal fonksiyonu birleştiren bütünleştirici bir belirteç olarak hizmet etmektedir; (2) lipid profilleri, ürik asit düzeyleri, Hb ve trombosit sayılarında anlamlı cinsiyet farklılıkları mevcuttur; (3) biyobelirteç kümelenmesi üç farklı eksenli ortaya koymaktadır—lipid-ürik asit- Hb, renal-hematolojik ve enflamatuvar-trombotik; ve (4) bu paternler, kardiyometabolik hastalık gelişiminde cinsiyete özgü yollar olduğunu düşündürmektedir.

Bulgularımız, kardiyometabolik riskin cinsiyetler arasında farklı şekilde ortaya çıktığına dair artan kanıtlarla uyumludur (4). Kohortumuzdaki erkekler, anlamlı olarak daha yüksek ürik

Şekil. Cinsiyete Özgü Biyobelirteç Kümelenmesi (Kavramsal)



Şekil 3. Cinsiyete özgü biyobelirteç kümeleme paternleri

Erkek ve kadın katılımcılarda temel bileşen analizinden elde edilen cinsiyete özgü biyobelirteç kümeleme paternleri. Erkeklerde, ürik asit LDL kolesterol ve hemoglobin ile daha belirgin bir kümeleme paterni göstermekte ve metabolik dislipidemi ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Trigliserid, LDL kolesterol, ürik asit, hemoglobin ve kreatinin belirgin yönlü katkılar gösterirken, MDRD ters oryantasyon göstermektedir. Kadınlarda, ürik asit renal ile ilişkili parametrelerle daha güçlü bir ilişki göstermekte ve böbrek fonksiyonu ile bağlantısını vurgulamaktadır. LDL kolesterol, HDL kolesterol, ürik asit, trigliserid ve kreatinin belirgin yönlü paternler sergilerken, MDRD yine ters ilişki göstermektedir. Bu cinsiyete özgü konfigürasyonlar, iki grup arasında kardiyometabolik ve renal biyobelirteçlerin organizasyonunda farklılıklar olduğunu ve erkeklerde ürik asidin metabolik-lipid eksenine ile, kadınlarda ise renal-hematolojik eksen ile daha yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

PCA: Temel bileşen analizi, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 7. Cinsiyete göre yaşa bağlı biyobelirteç değişiklikleri

Parametre	Erkek (yılda)	Kadın (yılda)	P değeri
MDRD ↓	-0,31	-0,24	0,09
Kreatinin ↑	+0,007	+0,005	0,14
LDL ↑	+0,44	+0,37	0,16
Ürik asit ↑	+0,019	+0,014	0,11
HDL ↓	-0,17	-0,21	0,09

Değerler, yaştaki bir yıllık artış başına her bir biyobelirteçteki tahmini değişimi temsil etmektedir. Negatif değerler artan yaşla birlikte azalan değerleri, pozitif değerler ise artan değerleri göstermektedir. P değerleri erkekler ve kadınlar arasındaki yaşa bağlı eğim karşılaştırmalarını temsil etmektedir; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 8. Diyabet durumuna göre stratifiye edilmiş klinik ve laboratuvar parametreleri

Değişken	Diyabetik olmayan (n=132)	Diyabetik (n=37)	Bağımsız t-testi p değeri	Mann-Whitney U p değeri
Yaş (yıl)	51,08±9,39	57,43±9,72	p=0,0008	p=0,0007
Ürik asit (mg/dL)	5,11±1,46	4,94±1,52	p=0,557	p=0,641
LDL-K (mg/dL)	132,52±38,38	136,50±32,89	p=0,534	p=0,561
HDL-K (mg/dL)	44,98±11,96	47,75±10,59	p=0,176	p=0,135
Trigliserid (mg/dL)	144,04±84,55	170,45±95,95	p=0,135	p=0,072
Total kolesterol (mg/dL)	203,55±44,95	206,10±36,40	p=0,723	p=0,765
Hemoglobin (g/dL)	14,01±1,63	14,02±1,81	p=0,965	p=0,746
Trombosit (10 ³ /μL)	258,91±67,85	244,49±79,50	p=0,320	p=0,112
OTH (fL)	8,53±1,23	8,60±1,20	p=0,744	p=0,635
Açlık kan şekeri (mg/dL)	96,00±11,75	127,90±42,98	p=0,00007	p=0,000001
TK/HDL oranı	4,76±1,49	4,50±1,02	p=0,236	p=0,671
Kreatinin (mg/dL)	0,68±0,13	0,67±0,11	p=0,755	p=0,709
eGFR / MDRD (mL/dk/1,73m ²)	113,25±15,05	115,43±16,42	p=0,471	p=0,533

Diyabetik ve diyabetik olmayan katılımcılar arasında klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması. Sürekli değişkenler ortalama ± SS olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar, uygun olduğunda bağımsız örneklem t-testleri veya Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapılmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

DM: Diabetes mellitus, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, Hb: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, OTH: Ortalama trombosit hacmi, AKG: Açlık kan şekeri, MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu, SS: Standart sapma, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

asit, Hb, TG ve sigara içme oranları gösterirken, kadınlar daha yüksek HDL-K ve trombosit sayıları sergilemiştir. Bu farklılıklar, erkeklerde sigara içme ve beslenme paternleri gibi yaşam tarzı faktörlerinin hormonal etkilerle birleşerek daha az olumlu bir kardiyometabolik profil şekillendirdiği kavramıyla tutarlıdır (6). Erkekler arasında sigara içme prevalansının daha yüksek olması (%58,5'e karşı %20,7, p<0,001) özellikle dikkate değerdir, çünkü sigara içimi tutarlı bir şekilde olumsuz lipid profilleri, düşük HDL ve artmış oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Önceki çalışmalar, erkeklerin kadınlara kıyasla diyet alımından bağımsız olarak daha yüksek plazma fruktoz konsantrasyonları dahil olmak üzere daha fazla kardiyovasküler risk faktörü sergilediğini belgelemiştir; bu, sadece yaşam tarzının ötesinde metabolik farklılıklar olduğunu düşündürmektedir.

Kadınlarda daha yüksek HDL bulgusu (49,2±12,0'a karşı 39,3±8,8 mg/dL, p<0,001), lipid metabolizmasındaki iyi bilinen cinsiyet farklılıklarıyla tutarlıdır. Ters kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması üzerindeki östrojen aracılı etkiler, premenopozal kadınlarda bu kardiyoprotektif profile katkıda bulunur (5). Bununla birlikte, menopozla birlikte östrojen azalması visseral yağ birikimini ve olumsuz lipid değişikliklerini teşvik eder; bu durum, lipid profillerinin ileri yaşla birlikte yakınsamasını açıklayabilir.

Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri, ürik asidin çoklu metabolik yolları birleştiren bütünleştirici bir belirteç olarak rolüdür. Ürik asit, LDL (r=+0,32), Hb (r=+0,29), Kr (r=+0,23) ve

TG (r=+0,18) ile anlamlı pozitif korelasyonlar gösterirken, HDL (r=-0,25) ile anlamlı bir ters korelasyon göstermiştir. Bu patern, yükselmiş ürik asidin metabolik düzensizlik için bir gözcü belirteç olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. Ürik asit ile renal fonksiyon arasındaki ilişki özellikle klinik olarak önemlidir. Ürik asidin MDRD ile negatif korelasyon göstermesi (r=-0,20, p<0,05), ürik asit düzeylerinin eGFR ile negatif ilişkili olduğunu ve renal disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak işlev gördüğünü gösteren önceki araştırmalarla tutarlıdır. Tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, daha yüksek ürik asit düzeyleri azalmış renal fonksiyon riskini önemli ölçüde artırmış ve en yüksek çeyreklik için odds oranı 9,18 olarak bulunmuştur (16).

Ürik asit ile Hb arasındaki pozitif korelasyon (r=+0,29), pürin metabolizması ile eritropoez arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bu ilişki birkaç mekanizma aracılığıyla gerçekleşebilir: artmış hücre dönüşümü yüksek ürik asit üretimine yol açar; kronik hipoksi hem eritropoezi hem de ürik asit üretimini uyarır; veya insülin direnci ve enflamasyonu içeren paylaşılan metabolik yollar (17). Ürik asidin PCA'da (PC1) Hb ile kümelenmesi bu bağlantılılığı desteklemektedir. Ürik asit ile dislipidemi arasındaki ilişki—LDL ile pozitif ve HDL ile negatif—özellikle ilgi çekicidir. Bu patern, ürik asidin insülin direnci, visseral adipozite ve düşük dereceli enflamasyon ile karakterize daha geniş bir metabolik sendrom fenotipinin parçası olabileceğini düşündürmektedir (18). Bununla birlikte,

ürük asit ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişki tartışmalı olmaya devam etmektedir; bazı çalışmalar ilişkiler tanımlarken (12) diğerleri bunlara karşı argümanlar sunmuştur. Bu tutarsızlık, obezite durumu, genetik arka plan veya ilaç kullanımı dahil popülasyona özgü faktörleri yansıtabilir (19).

HDL ile TG arasındaki güçlü ters korelasyon ($r=-0,36$, $p<0,001$), TG'den zengin lipoproteinler ile HDL partikülleri arasındaki dinamik etkileşimi yansıtan iyi bilinen bir fenomendir. Bu ilişki, VLDL partiküllerinden TG'lerin HDL'den kolesterol esterleri ile değişimini kolaylaştıran kolesterol ester transfer protein aracılığıyla gerçekleşir ve daha hızlı katabolize edilen TG ile zenginleştirilmiş HDL partiküllerine yol açar (11). Bulgularımız, TG ve HDL-K değerleri arasında ters ilişki bulunan hastaların, bu ilişkiye sahip olmayanlara kıyasla önemli ölçüde farklı antropometrik özellikler, lipid profilleri ve glukoz indeksleri sergilediğine dair son kanıtlarla tutarlıdır. Feig ve ark. (17) çalışması ayrıca, daha genç yaş, kadın cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$ ve daha yüksek serum Kr düzeylerinin normal HDL-K düzeyleri olasılığının azalmasıyla ilişkili olduğunu tanımlamıştır. Çalışmamız, cinsiyete özgü kümeleme paternlerinin var olduğunu, erkeklerin daha güçlü bir TG-HDL ters ilişkisi gösterdiğini ortaya koyarak bu bulguları genişletmektedir.

Trombosit parametrelerindeki cinsiyet farklılıkları—kadınlarda daha yüksek trombosit sayıları ($276,8 \pm 71,5$ 'e karşı $233,2 \pm 64,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p<0,001$)—klinik etkilere sahip olabilir. Yüksek trombosit sayısı enflamatuvar durumlarla ilişkilendirilmiş ve trombotik riske katkıda bulunabilir (20). Bununla birlikte, trombosit parametreleri ile kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişki karmaşıktır. Çalışmalar, hem düşük hem de yüksek OTH değerlerinin diyabetli hastalarda olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiş ve her iki ucun da risk oluşturduğu U-şekilli bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. OTH, trombosit sayısı ve sigaranın PC3'te (enflamatuvar-trombotik eksen) kümelenmesi özellikle klinik olarak önemlidir. Sigara içimi, trombosit aktivasyonu, artmış trombosit agregasyonu ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iyi bilinen bir pro-trombotik durumdur (21). Bulgularımız, trombosit parametrelerinin bu pro-trombotik durumun kolayca erişilebilir biyobelirteçleri olarak hizmet edebileceğini ve potansiyel olarak kardiyovasküler risk sınıflandırmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Bulgularımız, cinsiyete özgü kardiyometabolik risk üzerine yakın tarihli büyük ölçekli çalışmalarla geniş ölçüde tutarlıdır. PCA kullanan 1.715 birey üzerinde yapılan bir çalışma, kadınlarda varyansın esas olarak TG ile ilişkili indeksler, adipozite ölçümleri ve kan basıncı ile açıklandığını, erkeklerde ise lipid ve aterosklerotik belirteçlerin baskın olduğunu bulmuştur (15). PCA bulgularımız benzer şekilde cinsiyete özgü kümeleme paternleri tanımlamış,

erkekler ürik asit ile lipid parametreleri arasında daha güçlü ilişki gösterirken, kadınlar ürik asit ile renal parametreler arasında daha güçlü ilişki göstermiştir.

Çalışmamızda gözlemlenen ürik asit ile renal fonksiyon arasındaki ilişki, multifaktöriyel müdahalenin (statinler dahil) evre 3 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda eGFR'yi iyileştirdiğini ve ürik asit düzeylerini azalttığını gösteren IMPERATIVE çalışmasının bulgularıyla uyumludur. Bu çalışmada gözlemlenen %5,6'lık eGFR artışı ve %6,1'lik ürik asit düzeyi azalması, dislipidemi ve diğer metabolik faktörlerin ele alınmasının hem ürik asit hem de renal fonksiyon üzerinde faydalı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Son meta-analizler, ürik asit ile kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişkiyi daha da desteklemiştir. Kanbay ve ark. (22) tarafından yapılan sistematik bir derleme, yükselmiş ürik asit düzeylerinin, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda, artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Luo ve ark. (23) tarafından yapılan meta-analiz, SÜA düzeylerinin kardiyovasküler mortaliteyi bağımsız olarak öngördüğünü, SÜA'daki her 1 mg/dL'lik artışın kardiyovasküler mortalite riskinde %12'lik bir artışla ilişkili olduğunu doğrulamıştır.

Bulgularımızın klinik etkileri iki yönlüdür. Birincisi, ürik asit, metabolik düzensizlik ve erken renal bozukluk için maliyet etkin bir tarama aracı olarak hizmet edebilir. Yükselmiş ürik asidi olan hastalar, dislipidemi ve renal bozukluk dahil ilişkili metabolik anormallikler açısından değerlendirilmelidir (24). Ürik asit ile Kr arasındaki pozitif korelasyon ve MDRD ile ters korelasyon, ürik asidin kardiyometabolik risk faktörleri olan hastalarda erken renal bozukluk için yararlı bir tarama aracı olabileceğini düşündürmektedir. İkincisi, cinsiyete özgü kümeleme paternleri, cinsiyete özgü önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesini desteklemektedir (6). Erkekler için müdahaleler sigara bırakma, TG yönetimi ve ürik asit izlemine öncelik vermelidir. Kadınlar için HDL düzeylerine, trombosit parametrelerine ve menopozal durumun metabolik profil üzerindeki potansiyel etkisine dikkat edilmesi özellikle önemli olabilir.

Üç farklı biyobelirteç ekseninin tanımlanması—(1) lipid-ürük asit- Hb, (2) renal-hematolojik ve (3) enflamatuvar-trombotik—kardiyovasküler risk değerlendirmesinin, izole parametreler yerine bu kümeler dikkate alınarak iyileştirilebileceğini düşündürmektedir. Aynı küme içinde çoklu anormallikleri olan hastalar, hedefe yönelik müdahale gerektiren farklı patofizyolojik fenotipleri temsil edebilir (25). Örneğin, ürik asit, LDL ve Hb'de yükselmeleri olan hastalar (PC1 kümesi) insülin direnci ve dislipidemi ile karakterize bir “metabolik sendrom fenotipi” sergilerken, yüksek OTH, trombosit sayısı ve sigara içimi olan hastalar (PC3 kümesi) antiplatelet tedavi düşünülmesini gerektiren bir “pro-trombotik fenotip” sergileyebilir.

Bu çalışmanın bulguları yorumlanırken birkaç kısıtlılık dikkate

alınmalıdır. Çalışmanın kesitsel doğası, biyobelirteçler arasında nedensel ilişkiler kurmayı engellemekte olup, bir parametredeki değişikliklerin zaman içinde diğerlerinde değişiklikleri öngörüp öngörmediğini belirlemek için boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır (26). Örneklem büyüklüğü (169 hasta) majör korelasyonları tespit etmek için yeterli güç sağlarken, daha ayrıntılı alt grup analizleri ve çoklu karıştırıcı faktörler için düzeltme yapılmasına olanak sağlamak için daha büyük çalışmalar gerekmektedir (27). Çalışma tek bir merkezde yürütülmüş olup, bu durum farklı demografik veya etnik özelliklere sahip diğer popülasyonlara genellenebilirliği sınırlayabilir. Özellikle statinler, antihipertansifler ve ürat düşürücü tedaviler olmak üzere ilaç kullanımına ilişkin veriler sistematik olarak toplanmamış olup, bu ilaçlar biyobelirteç düzeylerini ve ilişkilerini etkileyebilir. VKİ verilerinin olmaması, gözlemlenen biyobelirteç ilişkilerine aracılık etmede adipozitenin rolünü değerlendirme yeteneğimizi sınırlamıştır; VKİ kardiyometabolik çalışmalarda önemli bir karıştırıcı faktördür. Sigara içme durumu kaydedilmiş olsa da, kapsamlı diyet ve fiziksel aktivite verileri mevcut olmayıp, bu faktörler lipid profilleri ve ürik asit düzeylerinin önemli belirleyicileridir. Medyan atama yaklaşımı, sağlam olmakla birlikte, bazı yanlışlıklar ortaya çıkarabilir; ancak çoğu değişken için düşük eksik veri oranı (<%5) bu endişeyi en aza indirmektedir. Gelecek araştırmalar için, özellikle kadınlarda menopozal geçiş ve erkeklerde yaşlanma sırasında biyobelirteç kümelerinin zaman içindeki evrimini inceleyen prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bir biyobelirteç kümesinin bir bileşenini hedeflemenin (örneğin, ürik asit azaltımı) diğer küme bileşenlerinde iyileşmeye yol açıp açmadığını test eden randomize kontrollü çalışmalar, müdahale stratejilerini doğrulamak açısından değerlidir. Ürik asit metabolizmasını lipid metabolizması, eritropoez ve renal fonksiyona bağlayan moleküler yolları inceleyen deneysel çalışmalar, gözlemlenen ilişkilerin altında yatan mekanizmaları aydınlatır. Gözlemlenen cinsiyete özgü biyobelirteç paternlerini etkileyen genetik varyantların araştırılması, kişiselleştirilmiş risk değerlendirmesine katkıda bulunabilir. Son olarak, plazma fruktoz ve ileri glikasyon son ürünleri gibi yeni ortaya çıkan biyobelirteçlerin dahil edilmesi, küme tanımlamasını ve risk sınıflandırmasını daha da geliştirebilir.

SONUÇ

Bu kesitsel çalışma, 169 hastalık bir popülasyonda cinsiyete özgü kardiyometabolik biyobelirteç etkileşimlerine dair yeni içgörüler sunmaktadır. Ürik asit, dislipidemi, hematolojik parametreler ve renal fonksiyonu birleştiren bütünleştirici bir belirteç olarak öne çıkmakta ve bu ilişkilerde belirgin cinsiyete özgü paternler bulunmaktadır. Erkekler, daha yüksek ürik asit, TG, Hb ve sigara içme oranları ile karakterize daha az olumlu bir

kardiyometabolik profil sergilerken, kadınlar daha yüksek HDL ve trombosit sayıları göstermektedir. PCA üç farklı biyobelirteç kümesi tanımlamıştır: (1) lipid-ürük asit- Hb eksen, (2) renal-hematolojik eksen ve (3) enflamatuvar-trombotik belirteçler.

Bu bulguların klinik etkileri iki yönlüdür. Birincisi, ürik asit, metabolik düzensizlik ve erken renal bozukluk için maliyet etkin bir tarama aracı olarak hizmet edebilir. İkincisi, cinsiyete özgü kümeleme paternleri, cinsiyete özgü önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesini desteklemektedir. KMH dünya genelinde mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam ederken, bu karmaşık biyobelirteç etkileşimlerini ve bunların cinsiyete özgü paternlerini anlamak, kardiyovasküler önlemede hassas tıp yaklaşımlarına doğru önemli bir adımı temsil etmektedir. Gelecek çalışmalar, bu bulguları daha büyük, prospektif kohortlarda doğrulamalı ve gözlemlenen ilişkilerin altında yatan moleküler mekanizmaları araştırmalıdır.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma protokolü Ufuk Üniversitesi Kurumsal Etik Kurul tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (sayı: 27937616-337, tarih: 24.06.2026).

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dipnot

Yapay Zeka (YZ) Kullanımına İlişkin Bildiri

YZ destekli araçlar olarak yalnızca dil düzeltme amacıyla kullanılmıştır. Yazarlar, makalenin nihai içeriğinin tüm sorumluluğunu üstlenmektedir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Z., M.B., S.Z., S.A., H.A., Konsept: M.Z., M.B., H.A., Dizayn: S.Z., Veri Toplama veya İşleme: M.Z., S.A., Analiz veya Yorumlama: S.Z., S.A., H.A., Literatür Arama: M.Z., M.B., S.A., H.A., Yazan: M.Z., M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: WHO; 2021.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. J Am

- Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1958-1959.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468.
 4. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396(10250):565-582. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10252):668.
 5. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al.; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532.
 6. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(2):e004437.
 7. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2014;160(9):658.
 8. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2018;15:45-55.
 9. Alcover S, Ramos-Regalado L, Giron G, Muñoz-García N, Vilahur G. HDL-cholesterol and triglycerides dynamics: essential players in metabolic syndrome. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(4):434.
 10. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361.
 11. Rashid S, Uffelman KD, Lewis GF. The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *J Diabetes Complications*. 2002;16(1):24-28.
 12. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Uric acid and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Eur J Intern Med*. 2016;27:1-8.
 13. Wakabayashi D, Kato S, Tanaka M, Yamakage H, Kato H, Kusakabe T, et al.; Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Novel pathological implications of serum uric acid with cardiovascular disease risk in obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;205:110919.
 14. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148-156.
 15. Zuccotti G, Agnelli PO, Labati L, Cordaro E, Braghieri D, Fiorina P, et al. Unveiling sex-specific cardiometabolic and adiposity risk profiles for precision prevention. *Eur J Med Res*. 2026;31:292.
 16. Chen Z, Ding Z, Fu C, Yu C, Ma G. Correlation between serum uric acid and renal function in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes. *J Clin Med Res*. 2014;6(6):443-450.
 17. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-1821. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;362(23):2235.
 18. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-1190.
 19. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1546-1551.
 20. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58.
 21. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(7):1460-1467.
 22. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759-766.
 23. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):18.
 24. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608-619.
 25. Chen C, Lu Y, Qiu J, Xiong H, Zhou L, Wu T. Data-driven cluster analysis identifies three clinical phenotypes in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2025;47(1):2588961.
 26. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 27. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall; 1991;10(10):1635-1636.



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2026.22932
Bull Cardiovasc Acad 2026;4(2):103-107

Dirençli Hipertansiyon ve Progresif Böbrek Fonksiyon Bozukluğu ile Başvuran Yaygın Aterosklerozlu Hastada Kritik Sol Renal Arter Ostiyal Darlığının Perkütan Tedavisi

Percutaneous Treatment of Critical Left Renal Artery Ostial Stenosis in a Patient with Diffuse Atherosclerosis Presenting with Resistant Hypertension and Progressive Renal Dysfunction

• Melis Çiçek¹, • Sena Nur Köroğlu¹, • Emir Kaan Kalkan¹, • Fjoralba Murtaç²

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Tiran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tiran, Arnavutluk

Öz

Aterosklerotik renal arter stenozu, özellikle birden fazla damar yatağında aterosklerozu bulunan ileri yaştaki hastalarda dirençli hipertansiyon ve iskemik nefropatinin önemli nedenlerinden biridir. Bilinen koroner arter hastalığı, 1990 yılında koroner arter baypas greftleme öyküsü, karotis arter hastalığı ve alt ekstremité periferik arter hastalığı bulunan 79 yaşındaki erkek hasta; giderek artan halsizlik ve yorgunluğa eşlik eden kontrolsüz hipertansiyon nedeniyle kardiyoloji polikliniğine başvurdu. Hidroklorotiyazid içeren dört farklı antihipertansif ilaç grubuna rağmen ev ve ofis kan basıncı ölçümleri 190-220/90-100 mmHg aralığındaydı. Serum kreatinin düzeyi Ağustos 2024'te 1,27 mg/dL iken izlemde progresif olarak yükselerek stent öncesi dönemde 2,60 mg/dL'ye ulaştı. Renal Doppler ultrasonografide sol renal arter ostiumunda ciddi darlık saptanması üzerine invaziv değerlendirme kararı alındı. Selektif renal anjiyografide sol renal arter ostiumunda %99 kalsifik lezyon izlendi. Sıralı balon predilatasyonlarının ardından 7,0×15 mm renal stent implante edildi ve optimal distal akım sağlandı. İşlem komplikasyonsuz tamamlandı. Revaskülarizasyon sonrası izlemde kreatinin 1,70 mg/dL'den 1,10-1,24 mg/dL aralığına geriledi; kan basıncı iki preparat/üç etkin maddeyle kontrol altına alındı ve hastanın halsizlik-yorgunluk yakınmaları belirgin olarak azaldı. Hızlı böbrek fonksiyon kaybı ve dirençli hipertansiyonla birlikte kritik ostiyal renal arter stenozu bulunan seçilmiş hastalarda perkütan renal arter stentleme, uygun anatomik ve klinik değerlendirme sonrasında yararlı bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Aterosklerotik renal arter stenozu, dirençli hipertansiyon, renal arter stentleme, iskemik nefropati, kreatinin

Abstract

Atherosclerotic renal artery stenosis is an important cause of resistant hypertension and ischemic nephropathy, particularly in older patients with atherosclerosis involving multiple vascular beds. A 79-year-old man with known coronary artery disease, a history of coronary artery bypass grafting in 1990, carotid artery disease, and lower-extremity peripheral artery disease presented to the cardiology outpatient clinic with progressive fatigue and weakness accompanied by uncontrolled hypertension. Despite treatment with four antihypertensive drug classes, including hydrochlorothiazide, home and office blood pressure ranged from 190-220/90-100 mmHg. Serum creatinine increased progressively from 1.27 mg/dL in August 2024 to a pre-stenting peak of 2.60 mg/dL. Renal Doppler ultrasonography demonstrated severe stenosis at the ostium of the left renal artery, prompting invasive evaluation. Selective renal angiography revealed a 99% calcified ostial lesion. Following sequential balloon predilatation, a 7.0×15 mm renal stent was deployed with optimal distal flow. No periprocedural complication



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melis Çiçek, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: drmeliscicek@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0009-0004-5201-3249

Geliş Tarihi/Received: 08.09.2026 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.09.2026 **Yayınlanma Tarihi/Published Date:** 25.09.2026

Atıf/Cite this article as: Çiçek M, Köroğlu SN, Kalkan EK, Murtaç F. Percutaneous treatment of critical left renal artery ostial stenosis in a patient with diffuse atherosclerosis presenting with resistant hypertension and progressive renal dysfunction. Bull Cardiovasc Acad. 2026;4(2):103-107



Copyright© 2026 Yazar(lar). Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

occurred. During follow-up, serum creatinine decreased from 1.70 mg/dL to a stable range of 1.10-1.24 mg/dL; blood pressure was controlled with two preparations containing three active antihypertensive agents, and fatigue and weakness markedly improved. In carefully selected patients with critical ostial renal artery stenosis, rapid deterioration of renal function, and resistant hypertension, percutaneous renal artery stenting may be a beneficial treatment option after integrated clinical and anatomical assessment.

Keywords: Atherosclerotic renal artery stenosis, resistant hypertension, renal artery stenting, ischemic nephropathy, creatinine

GİRİŞ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı ve inme başta olmak üzere, dünya genelinde mortalite ve engelliliğin önde gelen nedenidir (1). Ateroskleroz tek bir damar yatağıyla sınırlı değildir; koroner, serebrovasküler ve periferik arterlerle birlikte renal arterleri de tutabilen sistemik bir süreçtir. Nitekim aterosklerotik renal arter stenozu prevalansı, koroner veya periferik damar hastalığı bulunan yüksek riskli gruplarda belirgin olarak artmaktadır (2).

Dirençli hipertansiyon, uygun yaşam tarzı önlemleri ile birlikte, bir renin-anjiyotensin-aldosteron blokleri, kalsiyum kanal blokleri ve diüretikten oluşan üçlü antihipertansif tedavinin maksimum veya maksimum tolere edilen dozlarına rağmen ofis kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg düzeyinde kalması ve kontrolsüz hipertansiyonun ofis dışı kan basıncı ölçümleriyle doğrulanması olarak tanımlanmaktadır (3).

Renovasküler hastalık, sekonder hipertansiyonun ve renal iskemik hastalığın önemli nedenlerinden biridir. Bununla birlikte randomize çalışmaların sonuçları renal arter stentlemenin tüm hastalara rutin uygulanmasını desteklememekte; güncel yaklaşım hızlı böbrek fonksiyon kaybı, gerçek dirençli hipertansiyon veya kardiyak destabilizasyon gibi yüksek riskli klinik fenotiplerde seçici revaskülarizasyonu öne çıkarmaktadır (4). Bu olgu sunumunda, yaygın aterosklerotik damar hastalığı zemininde kontrolsüz hipertansiyon ve progresif renal fonksiyon bozukluğu ile seyreden %99 kalsifik sol renal arter ostiyal lezyonunun perkütan anjiyoplasti ve stent ile tedavisi sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Bu metin bilimsel yayın olarak kullanılmadan önce hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yetmiş dokuz yaşındaki erkek hasta, son dönemde giderek artan halsizlik ve yorgunluk yakınmalarına eşlik eden kontrolsüz hipertansiyon nedeniyle Aralık 2025'te kardiyoloji polikliniğine başvurdu. Hidroklorotiyazid içeren dört farklı antihipertansif ilaç grubuna (nebivolol 5 mg/gün, kandesartan 32 mg/gün, hidroklorotiyazid 12,5 mg/gün, benidipin 8 mg/gün) rağmen sistolik kan basıncı 190-220 mmHg, diyastolik kan basıncı 90-100 mmHg arasında seyrediyordu.

Özgeçmişinde yaygın aterosklerotik damar hastalığı mevcuttu. Koroner arter hastalığı nedeniyle 1990 yılında koroner arter baypas greftleme operasyonu geçirmişti; 2008 yılında ise selektif koroner anjiyografi ve baypas greft kontrolü yapılmıştı. Ayrıca karotis arter hastalığı nedeniyle sağ karotis stenti ve alt ekstremiteler periferik arter hastalığı nedeniyle sağ yüzeyel femoral arter ile popliteal artere perkütan translüminal anjiyoplasti öyküsü bulunmaktaydı.

Serum kreatinin düzeyi Ağustos 2024'te 1,27 mg/dL, Ağustos 2025'te 1,90 mg/dL idi. Kasım-Aralık 2025 dönemindeki seri ölçümlerde dalgalı fakat genel olarak progresif yükseliş izlendi ve stent öncesi zirve değer 2,60 mg/dL olarak kaydedildi. Böbrek fonksiyonlarının zaman içindeki seyri Şekil 1'de gösterilmiştir. Eşlik eden laboratuvar incelemelerinde kan üre azotu 37 mg/dL'ye kadar yükselmiş ve glomerül filtrasyon hızı (GFH) değeri 48 mL/dk/1,73 m² olarak ölçülmüştür; 16.12.2025 tarihli değerlendirmede hemoglobin 8,4 g/dL, hematokrit %24,5 ve C-reaktif protein 15,77 mg/L bulunmuştur.

Progresif renal fonksiyon bozukluğu ve dirençli hipertansiyon nedeniyle yapılan renal Doppler ultrasonografide sol renal arter ostiumunda hemodinamik olarak ciddi darlık saptandı. Renkli Doppler ultrasonografide sol renal arterin rezistif indeks (RI) değeri 0,84 olarak ölçülmüştür. Klinik ve görüntüleme bulguları birlikte değerlendirilerek invaziv renal anjiyografi ve olası revaskülarizasyon kararı alındı.

Hastaya 17.12.2025 tarihinde sağ femoral arterden Judkins yöntemiyle renal arter kateterizasyonu sağlandı. Tek taraflı selektif renal anjiyografide sol renal arter ostiumunda %99 kalsifik lezyon izlendi. Lezyon 2,0×15 mm ve 3,0×12 mm balonlarla sırasıyla 16 atm basınçta predilate edildi. Ardından 7,0×15 mm renal stent implante edildi; tam stent ekspansiyonu ve optimal distal akım sağlandı (Şekil 2). İşlem sırasında veya sonrasında komplikasyon gelişmedi.

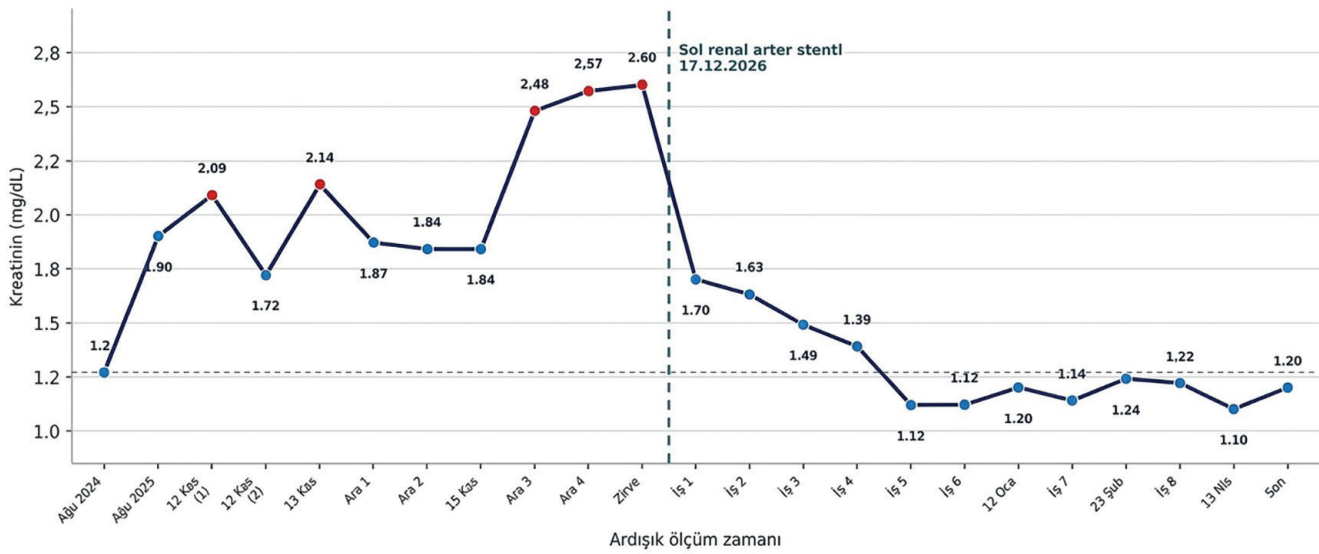
Şekil 1'de gösterilmiş olan 2,60 mg/dL'lik zirveden sonraki tüm kreatinin ölçümleri stent sonrası döneme aittir. İşlemden sonraki 1. hafta içerisinde günlük ölçülmüş olan serum kreatinin değerleri 1,70; 1,63; 1,49; 1,39 ve 1,12 mg/dL'ye kadar regrese olmuştur. Serum kreatinin düzeyleri işlemden bir ay sonra yapılan kontrollerde aylık bazda 1,20 mg/dL, 1,14 mg/dL, 1,24 mg/dL ve 1,22 mg/dL olarak ölçüldü. Hastanın halsizlik ve yorgunluk yakınmaları belirgin olarak geriledi. GFR değeri

ise 62 mL/dk/1,73 m² olarak ölçüldü. İşlem sonrasında yapılan Doppler ultrasonografide sol renal arterin RI değeri 0,70 olarak ölçülmüştür.

İşlem sonrası dönemde kan basıncı nebivolol 5 mg/gün, doksazosin 8 mg/gün ve benidipin 8 mg/gün tedavileri ile kontrol altına alındı. Ofis kan basıncı ölçüm takiplerinin ortalama değeri sistolik 133 mmHg, diyastolik 73 mmHg olarak kaydedilmiştir. Hastaya işlem sonrası 3 ay süre ile klopidoğrel 75 mg/gün ve asetilsalisilik asit 100 mg/gün ile ikili antiplatelet tedavi uygulandı. Üç aylık DAPT ardından 75 mg/gün klopidoğrel monoterapi olarak uygulanmaya devam edilmiştir.

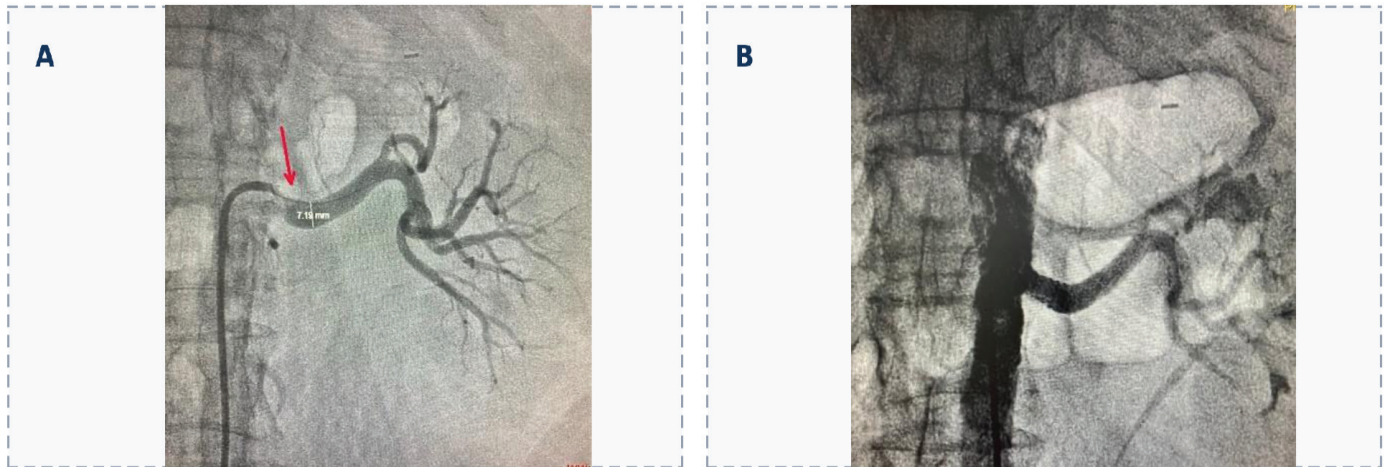
TARTIŞMA

Aterosklerotik renal arter stenozu ileri yaşta renovasküler hipertansiyonun en sık nedenidir ve lezyonlar tipik olarak renal arter ostiumu veya proksimal segmentte yerleşir. Renal perfüzyon basıncındaki azalma renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederek ağır ya da dirençli hipertansiyona yol açabilir; uzun süreli iskemi glomerüler filtrasyon hızında azalma, iskemik nefropati, renal atrofi ve ileri olgularda kalıcı böbrek fonksiyon kaybıyla sonuçlanabilir. Bazı hastalarda tekrarlayan kalp yetersizliği veya ani pulmoner ödem gibi kardiyak destabilizasyon tabloları da görülebilir (5).



Şekil 1. Serum kreatinin düzeyinin tek zaman serisi üzerinde seyri

Renal Anjiyografi ve Stentleme



Şekil 2. Sol renal arter ostiyal lezyonunun perkütan tedavisi

A) İşlem öncesi %99 kalsifik ostiyal darlık, B) 7,0×15 mm renal stent implantasyonu sonrası tam açılım ve optimal distal akım

Renal arter revaskülarizasyonuna ilişkin kanıtlar dikkatle yorumlanmalıdır. STAR çalışmasında renal fonksiyon bozukluğu olan aterosklerotik renal arter stenoza hastalarda stent eklenmesi böbrek fonksiyon kaybını belirgin biçimde önlememiştir (6). ASTRAL, rutin revaskülarizasyonun medikal tedaviye klinik açıdan anlamlı üstünlüğünü gösterememiştir (7). Benzer şekilde CORAL çalışmasında stent ile kapsamlı medikal tedavi, yalnız medikal tedaviye kıyasla majör renal ve kardiyovasküler olaylardan oluşan bileşik sonlanımı azaltmamıştır (8). Bu çalışmalar, anatomik darlık varlığının tek başına stent endikasyonu olmadığını göstermektedir.

Bununla birlikte randomize çalışmaların sonuçları, yüksek riskli klinik fenotiplerin tümünü temsil etmeyebilir. Hızla azalan böbrek fonksiyonu, gerçek dirençli hipertansiyon ve ani pulmoner ödeme başvuran hastaları değerlendiren gözlemsel veriler, dikkatle seçilmiş olgularda revaskülarizasyonun yarar sağlayabileceğine işaret etmektedir (9). Prospektif iki merkezli bir kohortta, ağır aterosklerotik renovasküler hastalığı ve yüksek riskli başvurusu olan seçilmiş hastalarda stentleme sonrasında ambulatuvar kan basıncı, antihipertansif ilaç yükü ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme bildirilmiştir (10). *European Renal Best Practice* ve Avrupa Hipertansiyon Derneği çalışma grubu da optimal medikal tedaviyi temel yaklaşım olarak korurken, kritik darlıkla birlikte yüksek riskli klinik tablolar bulunan hastalarda revaskülarizasyonun bireyselleştirilmesini önermektedir (11).

Sunulan olguda hidroklorotiyazid dahil olmak üzere dört antihipertansif ilaç tedavisine rağmen hastanın ev ve ofis kan basıncı takiplerinde 190-220 mmHg sistolik kan basıncı düzeylerinde seyretmesi, serum kreatinin değerinin takipte 1,27 mg/dL'den 2,60 mg/dL'ye yükselmesi ve anjiyografide %99 kalsifik ostiyal darlık bulunması, anatomik ve klinik açıdan yüksek riskli bir fenotip oluşturmuştur. Stent sonrası kreatininin 1,10-1,24 mg/dL aralığında stabil kalması, daha düşük antihipertansif yükü kan basıncı kontrolü sağlanması ve semptomların gerilemesi literatürde seçilmiş hastalar için bildirilen yararlar uyumludur. Ancak bu zamansal birliktelik tek olguda nedensellik kanıtlamaz. Kan basıncı ölçüm tekniği ve hastanın tedavi uyumuna ilişkin ayrıntıların bulunmaması, böbrek boyutlarının seri verilememesi, eşlik eden ciddi anemi sonuçların yorumlanmasındaki başlıca sınırlılıklardır.

SONUÇ

Yaygın aterosklerotik damar hastalığı bulunan bir hastada dirençli hipertansiyon ile progresif renal fonksiyon bozukluğunun birlikte ortaya çıkması, aterosklerotik renal arter stenoza açısından inceleme gerektirir. Bu olguda %99 kalsifik sol renal arter ostiyal lezyonunun perkütan stentlenmesini kreatininin bazal düzeye yakın değerlere gerilemesi, kan basıncının

daha düşük ilaç yüküyle kontrolü ve semptomatik iyileşme izlemiştir. Bu olgu; renal arter revaskülarizasyonunun, rutin bir yaklaşım olmamakla birlikte, klinik yüksek risk özellikleri, lezyon ciddiyeti ve multidisipliner değerlendirme göz önünde bulundurularak, seçilmiş hastalarda bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

*Etik

Hasta Onayı: Bu metin bilimsel yayın olarak kullanılmadan önce hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Ç., Konsept: M.Ç., Dizayn: M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.Ç., F.M., Analiz veya Yorumlama: M.Ç., F.M., Literatür Arama: M.Ç., S.N.K., E.K.K., Yazan: S.N.K., E.K.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(15):1958-1959.
2. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 2009;27(7):1333-1340.
3. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025;46(14):1300. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025;46(45):4949.
4. Bhalla V, Textor SC, Beckman JA, Casanegra AI, Cooper CJ, Kim ESH, et al.; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Hypertension; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2022;79(8):e128-e143.
5. Lao D, Parasher PS, Cho KC, Yeghiazarians Y. Atherosclerotic renal artery stenosis--diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(7):649-657.
6. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery

- stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):840-848, W150-W151.
7. ASTRAL Investigators; Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-1962.
 8. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al.; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13-22.
 9. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN, Kalra PA. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2):186-197.
 10. Reinhard M, Schousboe K, Andersen UB, Buus NH, Rantanen JM, Bech JN, et al. Renal artery stenting in consecutive high-risk patients with atherosclerotic renovascular disease: a prospective 2-center cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7):e024421. Erratum in: *J Am Heart Assoc.* 2023;12(8):e020845.
 11. Sarafidis PA, Theodorakopoulou M, Ortiz A, Fernandez-Fernández B, Nistor I, Schmieder R, et al. Atherosclerotic renovascular disease: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA) and the Working Group Hypertension and the Kidney of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(12):2835-2850.