



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA MONOSİT/LENFOSİT ORANININ MORTALİTEDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Berrin KARAKAMÇİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA MONOSİT/LENFOSİT ORANININ MORTALİTEDEKİ PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Berrin KARAKAMÇİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. İnflamasyon ve İmmün Yanıtın Temel Hücresel Mekanizmaları 3
2.1.1. Monosit, lenfosit, nötrofil ve trombositlerin rolleri 3
2.2. Hematolojik Belirteçler ve İnflamasyon 4
2.2.1. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) 4
2.2.2. Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) 4
2.2.3. Monosit/Lenfosit Oranı (MLR) 5
2.3. MLR'nin Klinik Önemi ve Literatürdeki Yeri 5
2.3.1. Malignite, enfeksiyonlar, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarla ilişkisi 6
2.3.2. Literatürdeki sınırlılıklar 6
2.4. Hospitalize Hastalarda Mortaliteyi Öngörmede Hematolojik Belirteçler 7
2.4.1. MLR'nin mortalite ile ilişkisi 9
2.4.2. NLR ve PLR ile karşılaştırmalı değerlendirme 10
2.5. Komorbiditelerin Mortalite Üzerindeki Etkisi 11
2.5.1. MLR'nin mortalite ile ilişkisine katkısı 12
3.GEREÇ VE YÖNTEM 13
4.BULGULAR 14
5.TARTIŞMA 25
6.SONUÇLAR 26
7.KAYNAKLAR 28

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi, tecrübesi ve öğreticiliğiyle iyi bir hekim olmanın ne demek olduğunu her zaman gösteren; hekimlik ve hayat tecrübeleriyle yolumuzu aydınlatan, bizler için her türlü çabayı ve fedakârlığı sergileyen kıymetli hocam, klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali Özdemir'e;

Asistanlık Eğitimim süresince yol gösterici önerileriyle beni destekleyen, her anlamda verdiği sonsuz güven için Doç. Dr. Nalan Okuroğlu'na;

Tez sürecime çok büyük katkıları olan değerli fikirleri ile çalışmama yön veren Prof. Dr. Yaşar Sertbaş'a,

Eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Meltem Sertbaş, Prof. Dr. Aydın Atakan'a;

Aramızdan ayrılmış olsa da Gerek bilgisi, gerek hekimlik nosyonu ile bizi daima aydınlatacak olan, eksikliğini daima hissedeceğimiz Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan'a;

Birlikte çalıştığım ve her birinden çok şey öğrendiğim başta Melisa Sanem Ulular ve Sevgi Arslan Özkan olmak üzere tüm uzmanlarıma, asistanlık eğitimim boyunca aile sıcaklığını hissettiğim, mesleği yan yana öğrenirken dört yıl boyunca hem hayatı hem hekimliği paylaşmanın keyfini yaşadığım başta Betül Bildik ve İbrahim Deniz Yaprak olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimizde kolay ve zor bütün yükleri beraber sırtladığımız başta Gülay Güner olmak üzere tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Bugüne kadar her türlü desteği bana sağlayan aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

SİMGELER VE KISALTMALAR

CCI: Charlson Comorbidity Index

CRP: C- Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

HGB: Hemoglobin

HCT: Hematocrit

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KC: Karaciğer

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LYM: Lymphocyte

MLR: Monocyte/ Lymphocyte Ratio

MON: Monocyte

MPV: Mean Platelet Volume

NETs: Neutrophil Extracellular traps

NEU: Neutrophil

NLR: Neutrophil/ Lymphocyte Ratio

NPV: Negative Predictive Value

PLT: Platelet

PLR: Platelet/ Lymphocyte Ratio

PPV: Positive Predictive Value

RDW: Red Cell Distribution Width

SVO: Serebrovasküler Olay

WBC: White Blood Cell

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik Verilerin mortalite üzerine etkileri

Tablo 2. Komorbiditelerin mortalite üzerine etkileri

Tablo 3. Başvuru anındaki laboratuvar parametrelerinin taburcu ve exitus grupları arasında karşılaştırılması

Tablo 4. Mortaliteyi öngörmede MON/LYM, NEU/LYM ve PLT/LYM geliş değerlerinin tanısal performansının değerlendirilmesi

Tablo 5. Optimal cutoff değerlerinde MON/LYM, NEU/LYM ve PLT/LYM her üç belirtecin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile olabilirlik oranları

Tablo 6. MON/LYM, NEU/LYM ve PLT/LYM üç belirtecin AUC değerleri arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi

Tablo 7. Mortalite ile ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla öncelikle univariate lojistik regresyon analizi sonrası anlamlı bulunan değişkenler

Tablo 8. Univariate Analizde $p<0,05$ Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Multivariate Lojistik Regresyon Modelinde Bağımsız Mortalite Öngörücüleri

Tablo 9. Multivariate Lojistik Regresyon Modelinin Kalibrasyon Uyumunun Hosmer-Lemeshow Testi ile Değerlendirilmesi: Gözlenen ve Beklenen Mortalite Olasılıklarının Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Monosit/Lenfosit oranının (MLR) mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi

Şekil 2. Nötrofil/Lenfosit oranının (NLR) mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi

Şekil 3. Trombosit/Lenfosit oranının (PLR) mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi

ÖZET

Amaç: Hastanede yatan hastalarda ölüm riskinin zamanında ve doğru tahmini klinik uygulamada kritik bir zorluk olmaya devam etmektedir. Monosit/lenfosit oranı (MLR), sistemik inflamasyonun kolayca ölçülebilen hematolojik göstergelerinden biridir ve son yıllarda çeşitli klinik durumlarda prognostik bir belirteç olarak araştırılmaktadır. Bu retrospektif çalışmanın amacı, hastanede yatan erişkin hastalarda MLR'nin mortalite öngörüsündeki prognostik değerini değerlendirmek ve iç hastalıkları pratiğinde risk sınıflamasına katkısını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 1 Ocak 2025 ile 31 Aralık 2025 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi'nde yatarak takip edilen 623 erişkin hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve başvuru ile taburculuk dönemindeki laboratuvar parametreleri incelenmiş; MLR, NLR ve PLR oranları hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde ROC eğrisi, univariate ve multivariate lojistik regresyon yöntemleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada mortalite oranı %11,6 olarak saptanmıştır. Exitus grubunda yaş anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, kronik karaciğer hastalığı, serebrovasküler olay, demans/Alzheimer ve malignite mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Laboratuvar analizlerinde MLR, NLR ve PLR değerleri exitus grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. ROC analizinde MLR'nin mortaliteyi öngörmede anlamlı bir ayırt edici güce sahip olduğu gösterilmiş; multivariate lojistik regresyon analizinde ise yaş, MLR, RDW ve albümin düzeyleri bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

Sonuç: Monosit/lenfosit oranı, dahiliye servisinde yatan hastalarda mortaliteyi öngörmede kullanılabilecek basit, ucuz ve erişilebilir bir biyobelirteçtir. Klinik uygulamada risk sınıflaması için değerli bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Monosit/Lenfosit Oranı, Mortalite, Prognostik Belirteç

ABSTRACT

Objective: Timely and accurate prediction of mortality risk in hospitalized patients remains a critical challenge in clinical practice. The monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) is one of the easily measurable hematological indicators of systemic inflammation and has recently been investigated as a prognostic marker in various clinical conditions. The aim of this retrospective study was to evaluate the prognostic value of MLR in predicting mortality among hospitalized adult patients and to determine its contribution to risk stratification in internal medicine practice.

Materials and Methods: A total of 623 adult patients who were hospitalized and followed up in the Internal Medicine Department of Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital between January 1, 2025, and December 31, 2025, were included in the study. Demographic characteristics, comorbidities, and laboratory parameters at admission and discharge were examined, and MLR, NLR, and PLR values were calculated. Statistical analyses included ROC curve analysis, univariate logistic regression, and multivariate logistic regression methods.

Results: The mortality rate in the study was found to be 11.6%. The exitus group was significantly older, and chronic liver disease, cerebrovascular events, dementia/Alzheimer's disease, and malignancy were found to be associated with mortality. Laboratory analyses showed that MLR, NLR, and PLR values were significantly higher in the exitus group. ROC analysis showed that MLR had a significant discriminatory ability for predicting mortality, while multivariate logistic regression identified age, MLR, RDW, and albumin levels as independent prognostic factors.

Conclusion: The monocyte-to-lymphocyte ratio is a simple, inexpensive, and accessible biomarker that may be used to predict mortality in patients hospitalized in internal medicine wards. It may be considered a valuable parameter for risk stratification in clinical practice.

Keywords: Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Mortality, Prognostic Marker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hospitalize hastalarda mortalite riskinin zamanında ve doğru bir şekilde öngörülmesi, klinik karar verme sürecinde önemli bir yer tutmaktadır. Sistemik inflamasyonu yansıtan hematolojik belirteçler, özellikle kritik hastalarda prognozun öngörülmesi ve risk sınıflaması açısından giderek daha fazla araştırılmaktadır (19,23,35,37).

İnflamasyon, fizyolojik koşullarda koruyucu bir savunma mekanizması olarak görev yaparken, patolojik durumlarda düzensiz veya aşırı yanıt sonucunda hastalık progresyonuna ve olumsuz klinik sonuçlara katkıda bulunabilir (13,15,16).

Kritik hastalarda aşırı inflamasyon sıklıkla organ disfonksiyonu ve ölümle sonuçlanmaktadır (15,16). Trombosit/lenfosit oranı (PLR), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve monosit/lenfosit oranı (MLR), inflamatuvar durumu yansıtan basit göstergeler olup; immünite ve inflamasyon arasındaki dinamik dengeyi rutin kan testleri aracılığıyla ortaya koymakta ve çeşitli hastalıklarda prognostik değerlendirmede önemli bir değer taşımaktadır (1,2,3,4,5,6,7,8).

Monositler, inflamatuvar yanıtın önemli hücreleri olup doku hasarı, immün aktivasyon ve sitokin salınımında rol oynarlar. Lenfositler ise immün sistemin düzenleyici ve savunucu bileşenlerini temsil eder. İnflamasyon genellikle monositlerde artışa, lenfositlerde ise azalmaya yol açmaktadır (13,14). Yapılan çalışmalar, yüksek monosit ve düşük lenfosit değerlerinin kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışı ile pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermiştir (9,10). Monosit/lenfosit oranı (MLR), yalnızca yüksek monosit ve düşük lenfosit değerlerine kıyasla inflamasyon derecesini daha iyi yansıtan bir parametre olarak kabul edilmektedir (23,19). Ayrıca, başka bir çalışmada MLR'nin yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda akut böbrek hasarı gelişme riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ve etkili bir biyobelirteç olabileceği ortaya konmuştur (12).

Literatürde MLR'nin maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, genel hospitalize hasta popülasyonunda mortaliteyi öngörmedeki rolü yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda monosit/lenfosit oranının (MLR)

komorbid hastalıklar ve hastaneye yatış sebebinden bağımsız olarak İç Hastalıkları servisinde yatan hospitalize hastalarda mortalite ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda monosit/lenfosit oranının (MLR) prognostik gücünü, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) ile karşılaştırarak da inceledik. Ayrıca hastaları komorbiditelerine göre sınıflandırarak mortalite ile ilişkideki farklılıkları değerlendirdik. Bu yaklaşımla MLR'nin klinik pratiğe entegre edilebilecek potansiyel bir biyobelirteç olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFLAMASYON VE İMMÜN YANITIN TEMEL HÜCRESEL MEKANİZMALARI

2.1.1. Monosit, lenfosit, nötrofil ve trombositlerin rolleri

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin enfeksiyon, travma veya zararlı uyaranlara karşı geliştirdiği evrimsel olarak korunmuş bir savunma yanıtıdır. Bu süreç, doğal ve adaptif immün hücrelerin koordineli etkileşimiyle şekillenir. Monositler dolaşımda fagositoz yapabilen hücrelerdir; dokulara geçtiklerinde makrofaj veya dendritik hücrelere dönüşerek patojen eliminasyonu ve immün cevabın düzenlenmesinde rol oynarlar (13). Makrofajlar TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak yanıtı güçlendirir, antijen sunumu ile adaptif immün cevabı başlatır; çözülme fazında ise IL-10 ve TGF-β gibi antiinflamatuvar medyatörler salgılayarak homeostazın yeniden sağlanmasına katkıda bulunur (41-43).

Lenfositler adaptif immünitenin temel hücreleridir. CD4+ T hücreleri sitokin salınımı ile immün yanıtı yönlendirir; Th1 hücreleri IFN-γ ile hücresel yanıtı, Th2 hücreleri IL-4 ve IL-5 ile humoral yanıtı destekler. Th17 hücreleri IL-17 üretimiyle nötrofil aktivasyonunu artırırken, Treg hücreleri immün yanıtı baskılayarak toleransı korur. CD8+ sitotoksik T hücreleri perforin ve granzim aracılığıyla enfekte hücreleri ortadan kaldırır. B hücreleri antikor üretimi ve immün hafıza oluşumunda rol oynar, plazma hücrelerine farklılaşarak uzun süreli koruma sağlar (14, 44-46).

Nötrofiller inflamasyonun erken evresinde hızlı yanıt veren hücrelerdir; fagositoz, reaktif oksijen türleri ve proteolitik enzim salınımı ile mikroorganizmaların eliminasyonunda etkindir. NETs (neutrophil extracellular traps) oluşturarak patojenleri immobilize ederler. Ancak aşırı nötrofil aktivasyonu doku hasarı, endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun kronikleşmesine yol açabilir. Elastaz ve miyeloperoksidaz gibi enzimlerin kontrolsüz salınımı doku yıkımına neden olur (15,47).

Trombositler yalnızca hemostazda değil, immün sistemle etkileşimde de rol oynar. CD40L ve P-selectin gibi yüzey molekülleri aracılığıyla lökositlerle iletişim

kurar, kemokin ve büyüme faktörleri salgılayarak inflamatuvar süreci düzenler. Ayrıca IL-1β ve RANTES gibi medyatörler salgılayarak immün hücrelerin dokuya göçünü kolaylaştırır. Endotel hücreleriyle etkileşimleri vasküler inflamasyonun seyrini belirler ve trombositlerin immün yanıtın sürekliliğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (16).

Sonuç olarak, inflamatuvar yanıtın hücresel mekanizmaları çok katmanlıdır; proinflamatuvar ve antiinflamatuvar medyatörlerin dengesi, immün hücrelerin aktivasyon düzeyi ve hücreler arası etkileşimler inflamasyonun şiddetini ve süresini belirler. Kontrolsüz inflamasyon ise sepsis, ateroskleroz, otoimmün hastalıklar ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.2. HEMATOLOJİK BELİRTEÇLER VE İNFLAMASYON

2.2.1. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), sistemik inflamasyon ve immün yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan basit, ucuz ve kolay erişilebilir hematolojik bir göstergedir. Nötrofiller, akut inflamatuvar süreçlerde hızlı yanıt veren hücreler olup fagositoz, reaktif oksijen türleri ve proteolitik enzim salınımı ile mikroorganizmaların eliminasyonunda etkindir (15). Lenfositler ise adaptif immünitenin temel bileşenleridir; T hücreleri hücresel immün yanıtı koordine ederken CD8+ sitotoksik T hücreleri enfekte hücreleri ortadan kaldırır, B hücreleri ise antikor üretimiyle humoral yanıtı şekillendirir (14). Bu nedenle nötrofil artışı ve lenfosit azalması, inflamatuvar sürecin şiddetini ve immün baskılanma derecesini yansıtır. Yüksek NLR değerleri, enfeksiyonlar, maligniteler ve kritik klinik tablolarla mortalite arasında anlamlı ilişki göstermektedir (17,22,28,35). Literatürde NLR'nin prognostik bir belirteç olarak kullanımının giderek arttığı ve hem akut hem de kronik inflamatuvar durumlarda klinik sonuçların öngörülmesinde değerli bir parametre olduğu vurgulanmaktadır.

2.2.2. Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR)

Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR), sistemik inflamasyon ve immün yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan önemli hematolojik parametrelerden biridir.

Trombosit sayısındaki artış ve lenfosit sayısındaki azalma, inflamatuvar yükün şiddetini ve immün baskılanma derecesini yansıtır. Yüksek PLR değerleri, özellikle maligniteler ve kritik klinik tablolarla mortalite arasında anlamlı ilişki göstermiş; prognostik bir belirteç olarak klinik sonuçların öngörülmesinde değerli olduğu ortaya konmuştur (1,3,5,6,7,8,18).

2.2.3. Monosit/Lenfosit Oranı (MLR)

Monosit/Lenfosit Oranı (MLR), sistemik inflamasyon ve immün yanıtın değerlendirilmesinde giderek daha fazla önem kazanan hematolojik bir göstergedir. Makrofajların TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılaması inflamatuvar yanıtın güçlenmesinde belirleyicidir. Bu nedenle monosit artışı ve lenfosit azalması, inflamatuvar yükün şiddetini ve immün baskılanma derecesini yansıtır. Yüksek MLR değerleri, maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar ve kritik klinik durumlarda mortalite ile anlamlı ilişki göstermiş; prognostik bir belirteç olarak klinik sonuçların öngörülmesinde değerli bulunmuştur (5,6,7,8,19,23,30,32,34). Literatürde MLR'nin, NLR ve PLR ile birlikte sistemik inflamasyonun biyolojik temellerini yansıtan önemli hematolojik oranlardan biri olduğu vurgulanmaktadır.

2.3. MLR'NİN KLİNİK ÖNEMİ VE LİTERATÜRDEKİ YERİ

Monosit/Lenfosit Oranı (MLR), sistemik inflamasyon ve immün yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan basit ve erişilebilir hematolojik bir göstergedir. Monositler, proinflamatuvar sitokin üretimiyle inflamatuvar süreci güçlendirir (13). Lenfositler ise adaptif immün yanıtın koordinasyonunda temel rol oynar (14). Bu nedenle MLR, immün sistemdeki dengeyi yansıtan önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Literatürde yüksek MLR değerlerinin maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar ve kritik klinik durumlarda mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle MLR, klinik sonuçların öngörülmesinde NLR ve PLR ile birlikte değerlendirildiğinde, pratikte giderek daha fazla önem kazanan prognostik bir belirteç olarak öne çıkmaktadır (5,6,7,8,19,23,30,32,34).

2.3.1. Malignite, enfeksiyonlar, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarla ilişkisi

MLR'nin yüksekliği, hematolojik maligniteler (ör. akut miyeloid lösemi, lenfoma) ve solid tümörlerde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (2,5,7,8,29,34). Monositlerin tümör mikroçevresinde proinflamatuvar sitokinler salgılaması ve immün baskılanmayı artırması, lenfositlerin ise immün gözetim fonksiyonunun azalması tümör progresyonu ve metastaz riskini yükseltmektedir (13,14). Gastrointestinal sistem ve akciğer kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda yüksek MLR değerleri, sağkalım süresinin kısalması ve tedavi yanıtının zayıf olması ile bağlantılı bulunmuştur (2,4,5,8).

Kardiyovasküler hastalıklarda MLR artışı, aterosklerotik plak instabilitesi ve akut koroner sendromlarda kötü kardiyovasküler sonuç riskini öngörmede bağımsız bir belirteç olarak tanımlanmıştır (48,49). Monositlerin endotelde birikimi ve inflamatuvar sitokin salınımı aterosklerozun ilerlemesinde kritik rol oynarken, lenfosit azalması immün regülasyon kaybını göstermektedir. Bu nedenle MLR, kardiyovasküler mortalite riskini öngörmede NLR ve PLR ile birlikte tamamlayıcı bir parametre olarak değerlendirilmektedir (9,10,23,48,49).

Enfeksiyonlarda, özellikle sepsis ve kritik bakım tablolarında yüksek MLR, immün disfonksiyon ve inflamatuvar yükün göstergesi olarak erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (19,26). Yoğun bakım ünitelerinde yapılan prospektif çalışmalarda MLR'nin 30 ve 90 günlük mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Sepsisli hastalarda cut-off değerinin üzerinde saptanan MLR, mortalite riskini öngörmede bağımsız bir prediktör olarak tanımlanmıştır (19,26).

Otoimmün hastalıklarda (ör. sistemik lupus eritematozus) MLR yüksekliği, immün sistemde proinflamatuvar aktivitenin baskın olduğunu ve immün regülasyonun zayıfladığını göstermektedir. Bu durum hastalık aktivitesi ve prognoz ile doğrudan bağlantılıdır. MLR artışı, otoimmün hastalıkların alevlenme dönemlerinde inflamatuvar yükün göstergesi olarak kullanılabilmektedir (50,51,52).

2.3.2. Literatürdeki sınırlılıklar

Monosit/Lenfosit Oranı (MLR) üzerine yapılan araştırmalar klinik açıdan değerli bulgular sunmakla birlikte, bazı metodolojik ve pratik sınırlılıklar mevcuttur.

Öncelikle mevcut literatürün büyük kısmı retrospektif ve tek merkezli çalışmalara dayanmaktadır; bu durum sonuçların genellenebilirliğini azaltmakta ve farklı popülasyonlara uyarlanmasını güçleştirmektedir. Prospektif, çok merkezli ve geniş örneklem büyüklüğüne sahip araştırmaların azlığı, MLR'nin prognostik değerinin güçlü biçimde kanıtlanmasını engellemektedir.

Bir diğer sınırlılık, kesin cut-off değerlerinin standardize edilmemiş olmasıdır. Farklı hastalık gruplarında kullanılan eşik değerler değişkenlik göstermekte, bu da klinik pratikte güvenilir kullanımını sınırlamaktadır. Örneğin bazı çalışmalarda MLR >0.3 mortalite ile ilişkili bulunurken, diğerlerinde farklı eşik değerler kullanılmıştır. Bu heterojenlik, klinisyenlerin MLR'yi tutarlı bir prognostik parametre olarak uygulamasını zorlaştırmaktadır.

Hasta gruplarının heterojenliği de önemli bir kısıtlılıktır. Farklı yaş grupları, komorbiditeler ve tedavi protokollerinin birlikte değerlendirilmesi, sonuçların homojenliğini azaltmakta ve MLR'nin bağımsız etkisini ortaya koymayı güçleştirmektedir. Ayrıca takip sürelerinin çoğunlukla kısa dönem sağkalım (30–90 gün) ile sınırlı olması, uzun dönem mortalite ve prognoz ilişkilerinin yeterince ortaya konmamasına yol açmaktadır.

MLR'nin prognostik gücü çoğunlukla NLR ve PLR ile birlikte incelenmiş, ancak diğer biyobelirteçlerle bağımsız karşılaştırmalar sınırlı kalmıştır. Bu durum, MLR'nin tek başına klinik karar süreçlerinde kullanılabilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca, MLR'nin immün sistemdeki biyolojik mekanizmaları ve patofizyolojik süreçlerle ilişkisi ayrıntılı olarak ortaya konmamıştır. Monosit ve lenfosit alt grupları ile MLR arasındaki bağlantı henüz netleşmemiştir.

Sonuç olarak, MLR'nin klinik kullanımının daha güvenilir biçimde desteklenebilmesi için çok merkezli, prospektif, uzun dönem takipli ve standardize cut-off değerleri belirleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4. HOSPİTALİZE HASTALARDA MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDE HEMATOLOJİK BELİRTEÇLER

Hospitalize hastalarda mortaliteyi öngörmede hematolojik belirteçler, sistemik inflamasyon ve immün yanıtın kolay erişilebilir göstergeleri olarak klinik

pratikte giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu parametreler rutin hemogramdan elde edilebildikleri için ucuz, pratik ve hızlıdır.

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), sistemik inflamatuvar yükün değerlendirilmesinde sık kullanılan hematolojik bir göstergedir. NLR'nin yükselmesi immün regülasyon kaybını ve artmış inflamatuvar yükü gösterir (14,15,17). Klinik çalışmalarda yüksek NLR'nin akut iskemik inme ve kardiyovasküler hastalıklarda hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu, malignite hastalarında progresyonsuz sağkalım süresinin kısalmasıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (17,18,22,29). Yoğun bakım hastalarında ise NLR'nin APACHE II ve SOFA skorlarıyla korelasyon gösterdiği ve mortalite öngörüsünde bağımsız bir parametre olduğu ortaya konmuştur (12,26,33).

Platelet/Lenfosit Oranı (PLR), trombosit aktivasyonu ile immün baskılanmayı yansıtan bir hematolojik göstergedir. Trombositler yalnızca hemostazda değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçte de etkindir; proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak tümör mikroçevresinde ve vasküler inflamasyonda rol oynarlar (16). Lenfositlerin azalması ise immün gözetim fonksiyonunun zayıfladığını gösterir (14). Yapılan klinik çalışmalarda yüksek PLR'nin meme kanseri ve gastrointestinal tümörlerde cerrahi sonrası komplikasyon riskini öngördüğü, ayrıca kritik hastalarda kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4,18,33). Bu nedenle PLR, özellikle malignite hastalarında progresyon ve metastaz riskini öngörmede tamamlayıcı bir parametre olarak değerlendirilmektedir (17,18,29).

Monosit/Lenfosit Oranı (MLR) , monositlerin inflamasyonu artırması ve lenfositlerin immün gözetim fonksiyonunun azalması nedeniyle bağışıklık dengesini yansıtan önemli bir parametredir (13,14,41,42). Yüksek MLR, artmış inflamatuvar yük ve bozulmuş immün regülasyonla birlikte mortalite riskini artırır (19,23,26,27,34). Sepsisli hastalarda 30 günlük mortaliteyle bağımsız ilişkili bulunmuş, malignite ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognoz ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (7,19,27,29,48,49). Özellikle yoğun bakım hastalarında kısa dönem mortaliteyi öngörmede güçlü bir biyobelirteçtir (12,26,33,34).

Red Cell Distribution Width (RDW), eritrosit hacim dağılımındaki farklılığı gösteren hematolojik bir parametredir. Eritrosit üretim bozuklukları, demir

metabolizması sorunları ve inflamatuvar süreçler RDW'nin yükselmesine yol açabilir. Çalışmalar, hospitalize yaşlı hastalarda yüksek RDW'nin mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (20,36). Prospektif kohort araştırmalarında ise RDW yüksekliğinin hem kısa hem de uzun dönem mortaliteyi öngörmede bağımsız bir belirteç olduğu bildirilmiştir (20,36,37). Özellikle kronik hastalıklar, kalp yetersizliği ve ileri yaş popülasyonunda RDW'nin güçlü bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (20,23,36).

Mean Platelet Volume (MPV), trombositlerin aktivasyon düzeyini gösteren hematolojik bir parametredir (16,21). Büyük ve aktif trombositler inflamatuvar süreçleri şiddetlendirir ve tromboz riskini artırır (16,21). Yüksek MPV, trombositlerin daha reaktif olduğunu ve inflamatuvar yanıtta daha etkin rol oynadığını gösterir (16,21). Sistematik derlemeler, enfektif endokardit ve kardiyovasküler hastalıklarda artmış MPV'nin mortalite riskini yükselttiğini ortaya koymuştur (21). Bu nedenle MPV, özellikle kardiyovasküler olaylarda prognostik değer taşıyan bir belirteç olarak kabul edilmektedir (21).

2.4.1. MLR'nin mortalite ile ilişkisi

Monosit/Lenfosit Oranı (MLR), hospitalize hastalarda mortaliteyi öngörmede giderek daha fazla önem kazanan hematolojik bir göstergedir. Monositler IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak endotel disfonksiyonu, doku hasarı ve tromboza katkıda bulunurken; lenfositler immün gözetim ve adaptif yanıtın temel hücreleridir (13,14,41,42). Lenfosit azalması, immün sistemin zayıfladığını ve enfeksiyonlara karşı savunmanın azaldığını gösterir (14). Bu nedenle yüksek MLR, artmış inflamatuvar yük ile azalmış immün regülasyonun birleşimini yansıtarak mortalite riski ile bağlantılı bulunmuştur (19,23,26,27,34).

Sepsisli hastalarda yapılan retrospektif çalışmalarda MLR yüksekliğinin 30 günlük mortalite ile bağımsız şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Yoğun bakım hastalarında MLR'nin APACHE II ve SOFA skorlarıyla korelasyon gösterdiği ve mortalite öngörüsünde bağımsız bir belirteç olduğu saptanmıştır (12,26,33). Kalp yetersizliği hastalarında çok merkezli araştırmalarda MLR'nin uzun dönem tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmede güçlü bir parametre olduğu, özellikle ileri evre olgularda sağkalım tahminini artırdığı gösterilmiştir (23). Solid tümörlerde

yapılan sistematik derlemeler, yüksek MLR'nin kötü prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (7,27,29).

Literatürde MLR'nin çeşitli klinik durumlarda prognostik değer taşıdığı ve kötü klinik sonuçların değerlendirilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (25). Akut pankreatit nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda MLR'nin hem 28 günlük hem de 365 günlük mortaliteyi öngördüğü ve makine öğrenimi modelleriyle doğrulandığı gösterilmiştir (26). Akut solunum yetmezliği hastalarında yüksek MLR'nin mortalite ile güçlü şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (27).

Hematolojik malignitelerde yapılan prospektif gözlemsel çalışmalarda MLR'nin tedavi yanıtı ve sağkalım süresi ile doğrudan ilişkili olduğu, yüksek değerlerin erken mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (7,27,29). Akut iskemik inme hastalarında MLR'nin 90 günlük mortaliteyi öngörmede NLR'den daha güçlü bir belirteç olduğu bildirilmiştir (30). Travma hastalarında yapılan prospektif çalışmalarda MLR'nin erken dönem mortalite ve komplikasyon riskini öngörmede bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir (31).

Karaciğer sirozu hastalarında MLR'nin hem kısa dönem hem de transplant sonrası mortalite ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (32). KOAH alevlenmesi nedeniyle hospitalize edilen hastalarda MLR'nin hem hastane içi hem de 1 yıllık mortaliteyi öngörmede güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (33). Ayrıca hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda MLR'nin erken komplikasyonlar ve transplant sonrası mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (34).

Bu bulgular, MLR'nin farklı klinik tablolar ve hasta gruplarında mortalite ile tutarlı şekilde ilişkili olduğunu ve rutin hemogramdan elde edilebilen ucuz, pratik bir parametre olarak klinik karar süreçlerinde tamamlayıcı rol üstlenebileceğini göstermektedir.

2.4.2. NLR ve PLR ile karşılaştırmalı değerlendirme

Hospitalize hastalarda mortaliteyi öngörmede kullanılan hematolojik belirteçler arasında Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Platelet/Lenfosit Oranı (PLR) ve

Monosit/Lenfosit Oranı (MLR) öne çıkmaktadır. NLR, akut inflamatuvar yükün göstergesi olup sepsis, kardiyovasküler hastalıklar ve malignitelerde kısa dönem mortalite ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur; ancak akut enfeksiyon ve stres durumlarında hızlı dalgalanma göstermesi nedeniyle uzun dönem prognozda sınırlı kalabilmektedir (14,15,17,18,29,33). PLR, trombosit aktivasyonu ile immün baskılanmayı birlikte yansıtır ve özellikle malignite hastalarında cerrahi sonrası komplikasyonlar ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur; fakat mortalite öngörüsündeki gücü heterojen ve tutarlılığı sınırlıdır (18). Buna karşılık MLR, monosit aracılı inflamasyon ile lenfosit aracılı immün regülasyon arasındaki dengeyi yansıtır ve sepsis, kalp yetersizliği, malignite, akut pankreatit, solunum yetmezliği, KOAH ve karaciğer sirozu gibi farklı klinik tabloların tümünde hem kısa hem uzun dönem mortalite ile bağımsız şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (19,23,25-27,32,33). Literatürde MLR'nin özellikle yoğun bakım ve kritik hastalarda mortalite öngörüsünde yararlı bir belirteç olabileceği ve NLR ile PLR'ye tamamlayıcı bilgi sağlayabileceği bildirilmektedir.

Sonuç olarak, NLR akut inflamasyonun hızlı göstergesi olarak kısa dönem mortalite öngörüsünde etkilidir; PLR trombosit aktivasyonu ve immün baskılanmayı yansıtsa da mortalite öngörüsünde heterojen sonuçlar vermektedir; MLR ise hem inflamatuvar yükü hem de immün regülasyon bozukluğunu birlikte yansıttığı için farklı klinik tablolarda mortalite öngörüsünde yararlı ve tamamlayıcı bir parametre olarak değerlendirilmektedir.

2.5. KOMORBİDİTELERİN MORTALİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Hospitalize hastalarda mortalite yalnızca akut hastalık şiddetiyle değil, aynı zamanda eşlik eden komorbiditeler ile de yakından ilişkilidir. Diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği (KBH), KOAH, kalp yetersizliği ve malignite gibi kronik hastalıkların varlığı, immün fonksiyonları bozarak ve inflamatuvar yükü artırarak mortalite riskini arttırabilir(23,33,36,37).

Diyabet, hiperglisemiye bağlı immün disfonksiyon, nötrofil fonksiyon bozukluğu ve vasküler komplikasyonlar nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlığı ile ilişkili olup kötü klinik sonuçlara katkıda bulunabilir (53). Hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve hızlanan aterosklerotik süreçler üzerinden kardiyovasküler

komplikasyonlarla mortalite riskini artırmaktadır (54). KBH'de immün yanıtın zayıflaması, üremik toksinlerin inflamasyonu tetiklemesi ve kardiyovasküler olayların sık görülmesi mortaliteyi belirgin şekilde yükseltmektedir (36). KOAH, azalmış solunum rezervi, hipoksemi ve sık alevlenmeler nedeniyle kritik hastalarda mortaliteyi artırırken; kalp yetersizliği, kardiyak rezervin azalması ve aritmiye yatkınlık nedeniyle mortaliteyi bağımsız olarak yükseltmektedir (33,23). Malignite ise immün baskılanma ve tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle mortaliteyi artırmakta, özellikle ileri evre olgularda sağkalımı belirgin şekilde azaltmaktadır (38). Literatürde Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) ve Elixhauser Komorbidite İndeksi gibi skorlama sistemlerinin hospitalize hastalarda mortalite öngörüsünde güçlü prediktörler olduğu, komorbidite yükü arttıkça sağkalımın doğrusal şekilde azaldığı gösterilmiştir (39,40). Bu nedenle komorbiditelerin varlığı, mortalite risk değerlendirmesinde temel bir parametre olup, klinik karar süreçlerinde akut hastalık şiddeti ile birlikte mutlaka dikkate alınmalıdır.

2.5.1. MLR'nin mortalite ile ilişkisine katkısı

Komorbiditeler, hospitalize hastalarda mortaliteyi artıran en önemli faktörlerden biridir; ancak bu etkinin daha doğru öngörülmesi için hematolojik belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi gereklidir (23,33,36,37). Monosit/Lenfosit Oranı (MLR), inflamatuvar yük ile immün regülasyon kaybını aynı anda yansıttığı için komorbidite varlığında mortalite riskinin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir belirteç olarak düşünülebilir (19,23,25-27,32,33).

Diyabet gibi metabolik hastalıklar kronik inflamasyon ve immün disfonksiyon ile ilişkili olup, bu durum MLR gibi inflamatuvar belirteçlerin yükselmesine katkıda bulunabilir (53). Yüksek MLR değerleri, komorbidite yükü ile artmış inflamatuvar aktiviteyi birlikte yansıtarak mortalite riskinin değerlendirilmesinde ek prognostik bilgi sağlayabilir. Kalp yetersizliği hastalarında MLR'nin uzun dönem mortaliteyi öngörmede klasik risk skorlarına ek prognostik değer sağladığı bildirilmiştir (23). Malignite hastalarında ise MLR'nin yüksekliği, kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (7,27,29). Ayrıca literatürde, MLR'nin sistemik inflamasyonu yansıtan bir belirteç olarak farklı klinik durumlarda

prognoz ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (25).

Bu bulgular, MLR'nin komorbiditesi yüksek hastalarda inflamatuvar yükü ve risk düzeyini yansıtmada tamamlayıcı bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif kohort tasarımında gerçekleştirilmiştir. 1 Ocak 2025 ile 31 Aralık 2025 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi'nde yatarak takip edilen toplam 623 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalıkları ve yatış süreleri kaydedilmiş; başvuru ve taburculuk dönemindeki laboratuvar parametreleri (WBC, NEU, LYM, MON, HGB, HCT, RDW, MPV, PLT, CRP, albümin) incelenmiştir. Bu verilerden Monosit/Lenfosit (MLR), Nötrofil/Lenfosit (NLR) ve Trombosit/Lenfosit (PLR) oranları hesaplanmıştır. Çalışmaya katılım için belirli kriterler göz önünde bulundurulmuş, uygun olmayan hastalar dışlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar
- İç hastalıkları kliniğinde hastaneye yatırılan ve tam kan sayımı (CBC) yapılmış olan hastalar
- Yatış sırasında monosit ve lenfosit değerleri mevcut olan hastalar
- Hastane içi mortalite verisi erişilebilir olan hastalar

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- Hematolojik malignite, immün yetmezlik veya kemik iliği baskılanmasına neden olan durumları olan hastalar
- Kortikosteroid veya immünsupresif tedavi altında olanlar
- Eksik laboratuvar verisi (monosit/lenfosit değerleri bulunmayanlar)
- Hastane dışı mortalite verisi olmayanlar (ör. taburcu sonrası kayıplar)

- Tekrarlayan yatışlar (aynı hastadan birden fazla kayıt varsa, sadece ilk yatışı dahil edilecektir)
- Tedavi red formu imzalayarak veya Yoğun Bakım Ünitesi dışı bir başka yataklı servise sevk edilerek ayrılan hastalar

İstatistiksel analizlerde normal dağılım gösteren değişkenler için Student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki-kare veya Fisher'ın Kesin testi ile değerlendirilmiştir. ROC eğrisi analizi ile hematolojik indekslerin mortaliteyi öngörmedeki tanısal performansı incelenmiş, optimal cutoff değerleri Youden indeksi ile belirlenmiştir. ROC eğrileri arasındaki farklar DeLong testi ile karşılaştırılmıştır. Mortalite ile ilişkili faktörler univariate lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiş, anlamlı bulunan değişkenler multivariate modele dahil edilmiştir. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 623 hastanın 551'i (%88,4) taburcu, 72'si (%11,6) hastane yatışı sırasında hayatını kaybetmiş (exitus) olarak sınıflandırıldı. Grupların demografik özellikleri ve yatış süreleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Exitus grupta yaş ortalaması taburcu grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulundu (82,33±11,35'e karşı 69,63±18,22; $p<0,001$). Cinsiyet dağılımı ve yatış süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,091$ ve $p=0,207$).

Tablo 1. Demografik Verilerin Mortalite Üzerine Etkileri

		Taburcu (n=551)	Exitus (n=72)	p
Yaş (yıl)	Mean±SD	69,63±18,22	82,33±11,35	<0,001
	Median (IQR 25-75)	74 (22)	85 (13)	
Yatış Süresi (gün)	Mean±SD	8,04±5,82	8,18±6,71	0,207
	Median (IQR 25-75)	6 (6)	6 (6)	
Cinsiyet	Erkek n (%)	257 (%46,6)	26 (%36,1)	0,091
	Kadın n (%)	294 (%53,4)	46 (%63,9)	

İki grup arasında komorbid hastalıklar açısından yapılan karşılaştırmada hiperlipidemi (HL) Exitus grupta anlamlı olarak daha düşük oranda saptandı (%25,0'e karşı %41,6; p=0,007). Buna karşın serebrovasküler olay (SVO) (p=0,010), kronik karaciğer hastalığı (p<0,001), Demans/Alzheimer (p=0,001) ve malignite (p=0,015) Exitus grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda gözlemlendi. Diğer komorbid hastalıklar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Komorbiditelerin Mortalite Üzerine Etkileri

		Taburcu (n=551)	Exitus(n=72)	p
DM	var n (%)	254 (%46,1)	26 (%36,1)	0,109
	yok n (%)	297 (%53,9)	46 (%63,9)	
HT	var n (%)	388 (%70,4)	54 (%75,0)	0,421
	yok n (%)	163 (%29,6)	18 (%25,0)	
KAH	var n (%)	159 (%28,9)	18 (%25,0)	0,495
	yok n (%)	392 (%71,1)	54 (%75,0)	
KVH	var n (%)	428 (%77,7)	61 (%84,7)	0,171
	yok n (%)	123 (%22,3)	11 (%15,3)	
HL	var n (%)	229 (%41,6)	18 (%25,0)	0,007
	yok n (%)	322 (%58,4)	54 (%75,0)	
KBY	var n (%)	92 (%16,7)	15 (%20,8)	0,381
	yok n (%)	459 (%83,3)	57 (%79,2)	
Hipotiroidi	var n (%)	67 (%12,2)	9 (%12,5)	0,934
	yok n (%)	484 (%87,8)	63 (%87,5)	
Hipertiroidi	var n (%)	8 (%1,5)	0 (%0,0)	0,606
	yok n (%)	543 (%98,5)	72 (%100,0)	

SVO	var n (%)	92 (%16,7)	21 (%29,2)	0,010
	yok n (%)	459 (%83,3)	51 (%70,8)	
Epilepsi	var n (%)	25 (%4,5)	5 (%6,9)	0,376
	yok n (%)	526 (%95,5)	67 (%93,1)	
Pulmoner Emboli	var n (%)	8 (%1,5)	2 (%2,8)	0,325
	yok n (%)	543 (%98,5)	70 (%97,2)	
Kronik Akciğer	var n (%)	78 (%14,2)	11 (%15,3)	0,798
	yok n (%)	473 (%85,8)	61 (%84,7)	
KOAH	var n (%)	43 (%7,8)	7 (%9,7)	0,573
	yok n (%)	508 (%92,2)	65 (%90,3)	
Astım	var n (%)	38 (%6,9)	4 (%5,6)	0,807
	yok n (%)	513 (%93,1)	68 (%94,4)	
Kronik KC Hast.	var n (%)	10 (%1,8)	6 (%8,3)	<0,001
	yok n (%)	541 (%98,2)	66 (%91,7)	
Demans/Alzheimer	var n (%)	82 (%14,9)	22 (%30,6)	0,001
	yok n (%)	469 (%85,1)	50 (%69,4)	
Psikiyatrik Hast.	var n (%)	72 (%13,1)	11 (%15,3)	0,604
	yok n (%)	479 (%86,9)	61 (%84,7)	
Malignite	var n (%)	44 (%8,0)	12 (%16,7)	0,015
	yok n (%)	507 (%92,0)	60 (%83,3)	

Tablo 2 Verileri n (%) olarak sunulmuştur. Beklenen hücre frekansı ≥5 olan değişkenler için Pearson Ki-kare testi, beklenen hücre frekansı <5 olan değişkenler için Fisher'ın Kesin testi uygulandı.

Tablo 3'de Başvuru anındaki laboratuvar parametreleri taburcu ve exitus grupları arasında karşılaştırılmıştır. Hastaneye başvuru anındaki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında Exitus grupta nötrofil sayısı (p=0,009), lenfosit sayısı (p<0,001), hemoglobin (p<0,001), hematokrit (p<0,001) ve RDW (p<0,001) değerleri anlamlı farklılık gösterdi. Enflamasyon ve beslenme göstergeleri olan CRP (p<0,001) ve albümin (p<0,001) de gruplar arasında belirgin biçimde farklıydı. İnflamatuvar indeksler incelendiğinde MON/LYM (p<0,001), NEU/LYM (p<0,001) ve PLT/LYM (p=0,007) Exitus grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. WBC, monosit, MPV ve PLT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi (Tablo 3)

Tablo 3. Geliş Laboratuvar Değerleri — Taburcu vs Exitus

		Taburcu (n=551)	Exitus (n=72)	p
WBC (×10³/μL)	Mean±SD	10,65±4,64	12,77±7,48	0,084
	Median (IQR 25-75)	10 (5)	11 (8)	
NEU (×10³/μL)	Mean±SD	8,21±4,43	10,63±7,23	0,009
	Median (IQR 25-75)	7 (5)	8 (7)	
LYM (×10³/μL)	Mean±SD	1,68±1,01	1,28±0,93	<0,001
	Median (IQR 25-75)	2 (1)	1 (1)	
MON (×10³/μL)	Mean±SD	0,62±0,32	0,69±0,35	0,051
	Median (IQR 25-75)	1 (0)	1 (0)	
HGB (g/dL)	Mean±SD	11,52±2,86	10,22±2,13	<0,001
	Median (IQR 25-75)	12 (4)	10 (3)	
HCT (%)	Mean±SD	35,17±8,03	31,62±6,19	<0,001
	Median (IQR 25-75)	35 (10)	31 (7)	
RDW (%)	Mean±SD	15,02±2,65	16,48±2,72	<0,001
	Median (IQR 25-75)	14 (3)	16 (4)	
MPV (fL)	Mean±SD	9,79±1,33	9,54±1,33	0,151
	Median (IQR 25-75)	10 (2)	10 (2)	
PLT (×10³/μL)	Mean±SD	259,85±104,72	254,35±125,24	0,540
	Median (IQR 25-75)	243 (122)	236 (130)	
MON/LYM	Mean±SD	0,48±0,44	0,73±0,57	<0,001
	Median (IQR 25-75)	0 (0)	1 (1)	
NEU/LYM	Mean±SD	6,93±6,79	11,56±11,10	<0,001
	Median (IQR 25-75)	5 (6)	8 (10)	
PLT/LYM	Mean±SD	208,43±157,08	259,60±171,86	0,007
	Median (IQR 25-75)	165 (139)	222 (218)	
CRP (mg/L)	Mean±SD	57,81±85,90	87,80±80,40	<0,001
	Median (IQR 25-75)	19 (67)	53 (118)	
Albümin (g/dL)	Mean±SD	3,82±0,62	3,41±0,71	<0,001
	Median (IQR 25-75)	4 (1)	3 (1)	

Tablo 3 Verileri Mean±SD ve Median (IQR 25-75) olarak sunulmuştur. Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Mortaliteyi öngörmede MON/LYM, NEU/LYM ve PLT/LYM geliş değerlerinin tanısal performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 4'te sunulmuştur. ROC eğrisi analizinde NEU/LYM en yüksek AUC değerine sahip belirteç olarak saptandı (AUC=0,673; 95% GA: 0,605–0,734; p<0,001). MON/LYM ikinci sırada yer aldı (AUC=0,670; 95% GA: 0,603–0,735; p<0,001).

PLT/LYM ise en düşük AUC değerini sergiledi (AUC=0,597; 95% GA: 0,523–0,671; p=0,007). Optimal cutoff değerleri Youden indeksi kullanılarak belirlendi.

Tablo 4. ROC Eğrisi Analizi Sonuçları

Belirteç	AUC	95% CI	p	Cutoff	Duyarlılık	Özgüllük
Monosit/Lenfosit	0,670	0,603–0,735	<0,001	0,54	%59,7	%70,6
Nötrofil/Lenfosit	0,673	0,605–0,734	<0,001	4,17	%84,7	%43,0
PLT/Lenfosit	0,597	0,523–0,671	0,007	216,25	%52,8	%68,6

AUC: Eğri Altı Alan; CI: Güven Aralığı. Optimal cutoff Youden indeksi ile belirlendi.

Optimal cutoff değerlerinde her üç belirtecin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile olabilirlik oranları hesaplandı (Tablo 5).

Tablo 5. Tanısal Performans Göstergeleri — MON/LYM, NEU/LYM ve PLT/LYM

Belirteç	Cutoff	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV	Doğruluk	LR+	LR−
MON/LYM	0,538	%59,7	%70,6	%21,0	%93,1	%69,3	2,03	0,57
NEU/LYM	4,167	%84,7	%43,0	%16,3	%95,6	%47,8	1,49	0,36
PLT/LYM	216,25	%52,8	%68,6	%18,0	%91,7	%66,8	1,68	0,69

Cutoff değerleri Youden indeksi ile belirlendi. PPV: Pozitif Prediktif Değer; NPV: Negatif Prediktif Değer; LR+: Pozitif Olabilirlik Oranı; LR−: Negatif Olabilirlik Oranı.

Tanısal performans göstergeleri incelendiğinde NEU/LYM'nin en yüksek duyarlılığa (%84,7) sahip olduğu, buna karşın özgüllüğünün görece düşük kaldığı (%43,0) görüldü. MON/LYM ise en yüksek özgüllüğü sağladı (%70,6). Her üç belirteç için NPV değerleri yüksek bulunurken (%91,7–%95,6) PPV değerleri görece düşük kaldı (%16,3–%21,0). Bu bulgu, söz konusu oranların mortaliteyi dışlamada güçlü, ancak tek başına mortaliteyi öngörmede sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

Düşük PPV değerlerinin çalışma popülasyonundaki düşük mortalite prevalansıyla (%11,6) ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Üç belirtecin AUC değerleri arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek amacıyla DeLong testi uygulandı. ROC eğrisi karşılaştırma sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

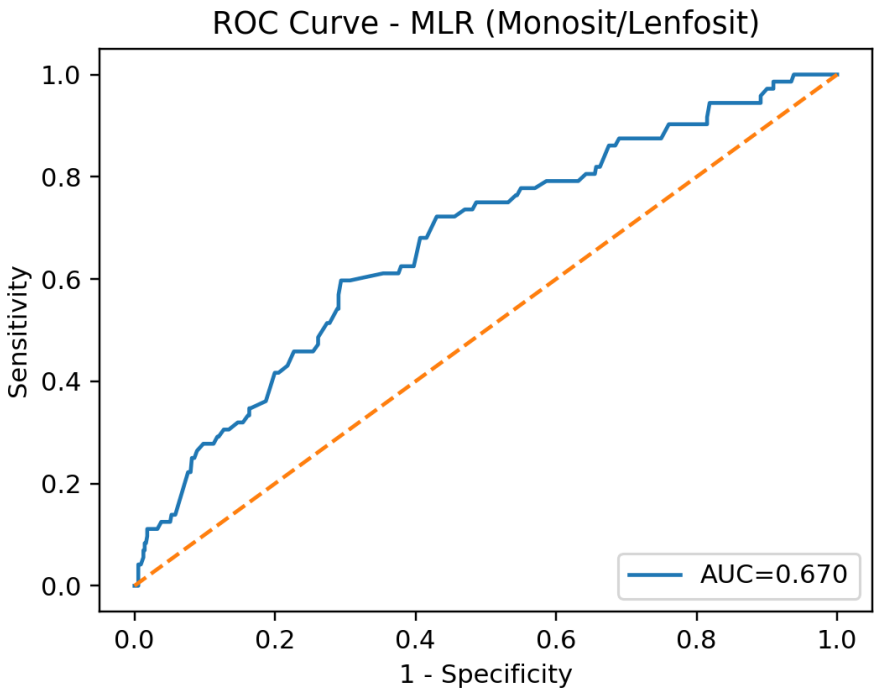
Tablo 6. DeLong Testi — ROC Eğrisi Karşılaştırması

Karşılaştırma	AUC_1	AUC_2	Fark	SE	z	p
MON/LYM vs NEU/LYM	0,670	0,673	-0,003	0,031	-0,102	0,919
MON/LYM vs PLT/LYM	0,670	0,597	0,073	0,037	1,985	0,047
NEU/LYM vs PLT/LYM	0,673	0,597	0,076	0,031	2,454	0,014

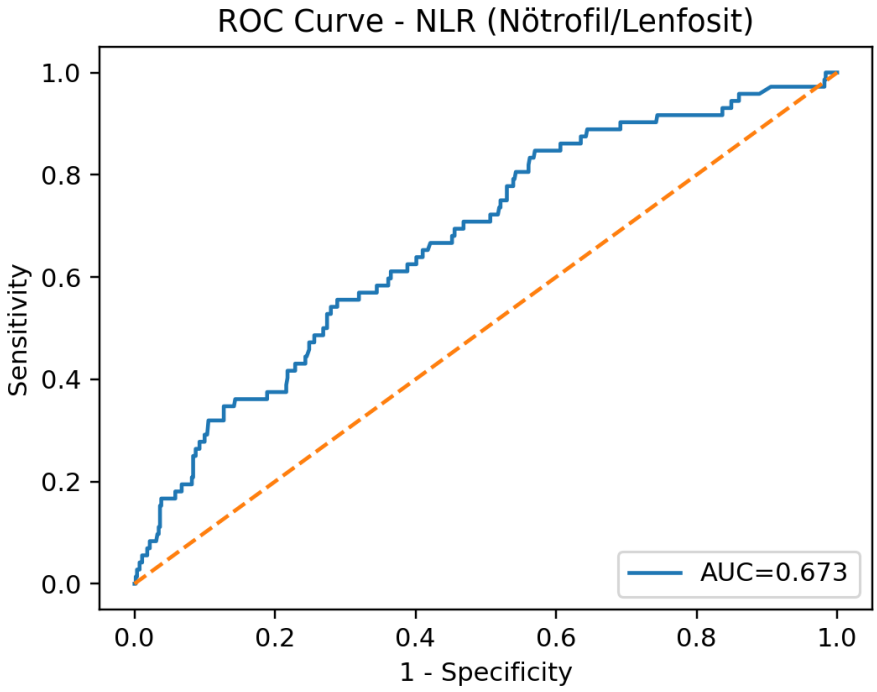
AUC: Eğri Altı Alan; SE: Standart Hata. p<0,05 anlamlı farklılığı göstermektedir.. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988). Biometrics 44:837-845.

DeLong testi sonuçlarına göre MON/LYM ile NEU/LYM arasında AUC açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (fark=-0,003; p=0,919). Bununla birlikte hem MON/LYM hem de NEU/LYM, PLT/LYM'ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek AUC değerleri sergiledi (sırasıyla p=0,047 ve p=0,014). Bu bulgular, monosit ve nötrofil bazlı lenfosit oranlarının trombosit bazlı orana göre mortalite öngörüsünde daha güçlü belirteçler olduğuna işaret etmektedir

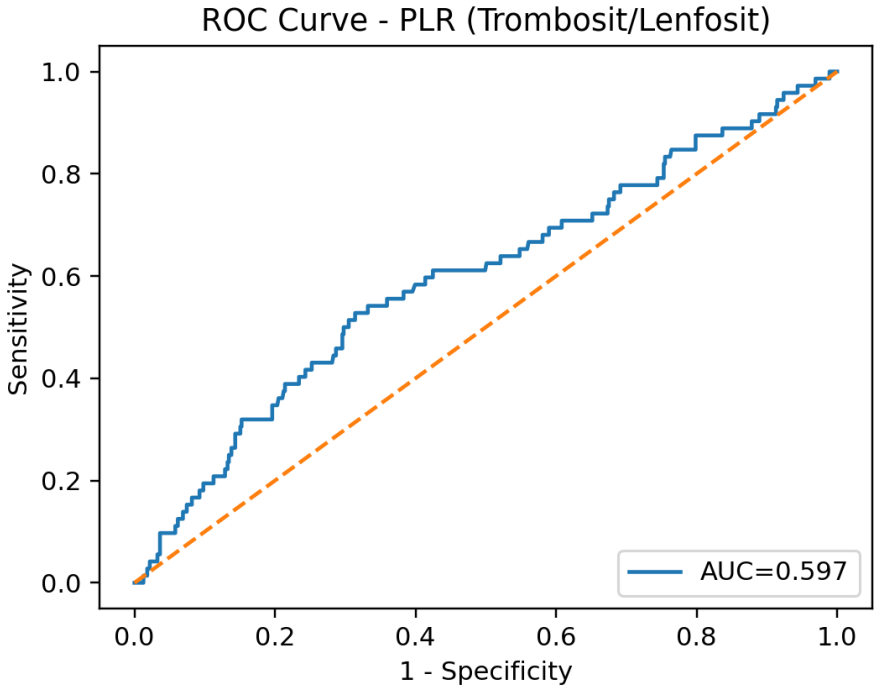
Şekil 1'de Monosit/Lenfosit oranının (MLR) mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi (AUC=0,670; 95% GA: 0,603–0,735; p<0,001), Şekil 2'de Nötrofil/Lenfosit oranının (NLR) mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi (AUC=0,673; 95% GA: 0,605–0,734; p<0,001) ve Şekil 3'te ise Trombosit/Lenfosit oranının (PLR) mortaliteyi öngörmedeki ROC eğrisi (AUC=0,597; 95% GA: 0,523–0,671; p=0,007) görülmektedir.



Şekil 1. ROC Curve - MLR (Monosit/Lenfosit)



Şekil 2. ROC Curve - NLR (Nötrofil/Lenfosit)



Şekil 3. ROC Curve - PLR (Trombosit/Lenfosit)

Mortalite ile ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla öncelikle univariate lojistik regresyon analizi uygulandı. Anlamlı bulunan değişkenler Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Univariate Lojistik Regresyon Analizi — Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Değişken	OR	95% GA	p
Yaş (yıl)	1,070	1,044–1,097	<0,001
NEU	1,080	1,037–1,125	<0,001
LYM	0,565	0,398–0,803	0,001
HGB	0,847	0,775–0,926	<0,001
HCT	0,944	0,915–0,975	<0,001
RDW	1,160	1,076–1,251	<0,001
MON/LYM	2,123	1,388–3,247	<0,001
NEU/LYM	1,056	1,029–1,083	<0,001
PLT/LYM	1,002	1,000–1,003	0,012
CRP	1,003	1,001–1,006	0,006
Albümin g/dL	0,223	0,147–0,338	<0,001
HL	0,469	0,268–0,820	0,008

SVO	2,054	1,179–3,580	0,011
Kronik KC Hastalığı	4,918	1,732–13,969	0,003
SVO/Demans/Alzheimer	2,517	1,447–4,378	0,001
Malignite	2,305	1,153–4,604	0,018

OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı. Taburcu = referans grup. Tüm değişkenler p<0,05.

Univariate analizde yaş (OR=1,070; p<0,001), RDW (OR=1,160; p<0,001), MON/LYM (OR=2,123; p<0,001), NEU/LYM (OR=1,056; p<0,001), CRP (OR=1,003; p=0,006) ve albümin (OR=0,223; p<0,001) başta olmak üzere 16 değişken mortalite ile anlamlı ilişkili bulundu. Komorbid hastalıklar arasında kronik karaciğer hastalığı (OR=4,918; p=0,003), SVO/Demans/Alzheimer (OR=2,517; p=0,001), malignite (OR=2,305; p=0,018) ve SVO (OR=2,054; p=0,011) en yüksek odds ratio değerlerini sergiledi.

Univariate analizde p<0,05 olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline alındı. Bağımsız mortalite öngörücüleri Tablo 8'de sunulmuştur

Tablo 8. Multivariate Lojistik Regresyon Analizi — Bağımsız Mortalite Öngörücüleri

Değişken	OR	95% GA	p
Yaş (yıl)	**1,060**	**1,029–1,091**	**<0,001**
MON/LYM	**2,253**	**1,151–4,411**	**0,018**
NEU/LYM	1,028	0,981–1,076	0,251
PLT/LYM	0,999	0,997–1,001	0,152
HGB	1,023	0,899–1,164	0,729
RDW	**1,135**	**1,023–1,259**	**0,017**
CRP	1,000	0,996–1,004	0,960
Albümin g/dL	**0,276**	**0,155–0,492**	**<0,001**
HL	0,638	0,338–1,206	0,167
SVO	1,721	0,900–3,290	0,101
Kronik KC Hastalığı	1,574	0,404–6,140	0,514
SVO/Demans/Alzheimer	0,897	0,450–1,789	0,758
Malignite	1,796	0,805–4,008	0,153

OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı. Kalın yazı p<0,05 anlamlı değişkenleri göstermektedir. Model uyum: Nagelkerke R^2 = 0,323 | McFadden R^2 = 0,252 | AIC = 357,0

Multivariate lojistik regresyon analizinde yaş (OR=1,060; 95% GA: 1,029–1,091; p<0,001), MON/LYM (OR=2,253; 95% GA: 1,151–4,411; p=0,018), RDW (OR=1,135; 95% GA: 1,023–1,259; p=0,017) ve albümin (OR=0,276; 95% GA: 0,155–0,492; p<0,001) bağımsız mortalite öngörücüleri olarak saptandı. Univariate analizde anlamlı bulunan HGB, NEU/LYM, PLT/LYM ve kategorik değişkenlerin multivariate modelde bağımsızlığını yitirdiği görüldü.

Tablo 9. Hosmer-Lemeshow Kalibrasyon Testi — Multivariate Lojistik Regresyon Modeli

Grup	N	Gözlenen Exitus	Beklenen Exitus
1	62	0	0,12
2	61	0	0,48
3	61	0	0,97
4	62	3	1,87
5	61	2	2,95
6	61	4	4,31
7	62	9	6,38
8	61	11	9,40
9	61	13	14,65
10	62	29	29,88

Ki-kare = 4,452, df = 8, p = 0,814. p > 0,05 modelin iyi kalibrasyona sahip olduğunu göstermektedir. Hastalar modelin tahmin ettiği mortalite olasılığına göre 10 eşit gruba ayrılmış; her grupta gözlenen ve beklenen ex hasta sayıları karşılaştırılmıştır.

Multivariate lojistik regresyon modelinin kalibrasyon uyumunu değerlendirmek amacıyla Hosmer-Lemeshow testi uygulandı. Hastalar modelin tahmin ettiği mortalite olasılığına göre 10 eşit gruba ayrılarak her grupta gözlenen ve beklenen exitus sayıları karşılaştırıldı (Tablo 9) Hosmer-Lemeshow testi sonucunda Ki-kare=4,452, df=8, p=0,814 olarak hesaplandı. p>0,05 olması, gözlenen ile

beklenen exitus sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını ve modelin gerçek mortalite oranlarını güvenilir biçimde yansıttığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada İç Hastalıkları Kliniğinde yatan hastalarda mortalite oranı %11,6 olarak saptanmıştır. Bulgularımız, mortalite ile ilişkili klinik ve laboratuvar parametrelerini ortaya koymuştur. Exitus grubunda yaşın anlamlı olarak daha yüksek bulunması, yaşın mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (35,39). Ayrıca kronik karaciğer hastalığı, serebrovasküler olay, demans/Alzheimer ve malignite gibi komorbiditelerin mortalite ile ilişkili bulunması, komorbiditelerin mortaliteyi artırıcı etkisini vurgulayan Zhou ve ark. (35) ve Sarfati ve ark. (38) tarafından bildirilen sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde, monosit/lenfosit oranı (MLR) exitus grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve ROC analizinde mortaliteyi öngörmede anlamlı performans göstermiş, multivariate analizde ise bağımsız mortalite öngördürücüsü olarak saptanmıştır. Bu bulgu, sepsisli hastalarda MLR yüksekliğinin 30 günlük mortalite ile bağımsız şekilde ilişkili olduğunu bildiren Li ve ark. (19), kalp yetersizliği hastalarında MLR'nin uzun dönem mortaliteyi öngördüğünü gösteren Huang ve ark. (23) ve akut pankreatit nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda MLR'nin hem kısa hem uzun dönem mortaliteyi öngördüğünü ortaya koyan Yang ve ark. (26) ile uyumludur.

Çalışmamızda kronik hastalıklar arasında malignite tanısı olan olgular analizden çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmelerde, elde edilen sonuçlarda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamızda ayrıca NLR ve PLR değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç, NLR'nin malignitelerde klinik faydasını vurgulayan Guthrie ve ark. (17) ve PLR'nin meme kanseri hastalarında sağkalımı öngördüğünü gösteren Krenn-Pilko ve ark. (18) ile uyumludur. Bunun yanında RDW'nin multivariate analizde bağımsız prognostik faktör olarak saptanması, Patel ve ark. (20) tarafından yaşlı popülasyonda RDW'nin mortalite ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu bildiren bulgularla

örtüşmektedir. Albümin düzeylerinin düşük bulunması ise hipoalbümineminin kötü prognoz göstergesi olduğunu ortaya koyan önceki klinik çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda MPV açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,151). Literatürde MPV'nin trombosit aktivasyonunu yansıttığı, büyük ve reaktif trombositlerin inflamatuvar süreçleri şiddetlendirdiği ve tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir. Sistematik derleme ve meta-analizlerde, artmış MPV'nin kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu ve prognostik değer taşıyabileceği bildirilmiştir (21). Bizim bulgularımız bu ilişkiyi desteklememiştir.

Metodolojik açıdan çalışmamızın güçlü yönü, geniş örneklem büyüklüğü ve çoklu parametrelerin birlikte değerlendirilmesidir. Ancak retrospektif ve tek merkezli olması sınırlılık oluşturmaktadır. Literatürde de belirtildiği gibi, MLR'nin prognostik değerinin daha güçlü şekilde kanıtlanabilmesi için prospektif, çok merkezli ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca cut-off değerlerinin standardize edilmemiş olması klinik uygulamada güvenilirliği azaltmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız MLR'nin hospitalize hastalarda mortaliteyi öngörmede basit, ucuz ve erişilebilir bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur. Bulgularımız, MLR'nin PLR'ye kıyasla daha güçlü; NLR ile ise benzer ayırt edici performans gösteren ve multivariate analizde bağımsız mortalite öngördürücüsü olan bir parametre olduğunu desteklemektedir.

Ayrıca RDW'nin de mortalite öngörüsünde bağımsız katkı sağladığı görülmüştür. Klinik pratiğe entegrasyonu için daha geniş ve standardize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, iç hastalıkları servisinde yatan erişkin hastalarda monosit/lenfosit oranının (MLR) mortalite öngörüsündeki prognostik değeri araştırılmıştır. Bulgularımız, MLR'nin mortaliteyi öngörmede bağımsız bir belirteç olduğunu ve yaş, RDW ile albümin düzeyleriyle birlikte güçlü prognostik faktörler arasında yer aldığını göstermiştir.

Çalışmamızda mortalite oranı %11,6 olarak saptanmış; exitus grubunda yaşın ileri olması, kronik karaciğer hastalığı, serebrovasküler olay, demans/Alzheimer ve malignite gibi komorbiditelerin mortalite ile ilişkili bulunması, klinik risk sınıflamasında komorbiditelerin dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Laboratuvar parametreleri açısından MLR, NLR ve PLR değerlerinin mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olması, hematolojik oranların inflamatuvar yükü ve immün regülasyon bozukluğunu yansıtarak klinik sonuçları öngörmede değerli olduğunu göstermektedir.

ROC analizinde MLR'nin mortalite için anlamlı ayırt edici performans gösterdiği, multivariate analizde ise bağımsız mortalite öngördürücüsü olduğu saptanmış olup RDW ve albümin düzeyleri ile birlikte güçlü prognostik faktörler arasında yer aldığı belirlenmiştir. Bu bulgular, MLR'nin klinik pratikte basit, ucuz ve erişilebilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, monosit/lenfosit oranı (MLR), iç hastalıkları servisinde yatan hospitalize hastalarda mortalite risk değerlendirmesinde kullanılabilecek pratik ve tamamlayıcı bir parametre olarak değerlendirilebilir. NLR ve PLR ile birlikte değerlendirildiğinde MLR, klinik risk sınıflamasında daha kapsamlı bir yaklaşım sunmakta ve hasta yönetiminde erken müdahalelere olanak sağlamaktadır. Ancak, çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli tasarımı sınırlılık olarak değerlendirilmelidir. MLR'nin klinik pratiğe entegre edilmesi için prospektif, çok merkezli ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Liao, Q. Q., Mo, Y. J., Zhu, K. W., Gao, F., Huang, B., Chen, P., et al. (2024). Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and eosinophil-to-lymphocyte ratio (ELR) as biomarkers in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 19, 501–518. https://doi.org/10.2147/COPD.S447519

2. Han, R., Zhang, F., Hong, Q., Visar, D., Zhan, C., Zhao, C., et al. (2024). NLR, MLR, and PLR are adverse prognostic variables for sleeve lobectomy within non-small cell lung cancer. Thoracic Cancer, 15, 1792–1804. https://doi.org/10.1111/1759-7714.15405

3. Cai, C., Zeng, W., Wang, H., & Ren, S. (2024). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) as biomarkers in diagnosis evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective, observational study. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 19, 933–943. https://doi.org/10.2147/COPD.S452444

4. Karra, S., Gurushankari, B., Rajalekshmy, M. R., Elamurugan, T. P., Mahalakshmy, T., Kate, V., et al. (2023). Diagnostic utility of NLR, PLR and MLR in early diagnosis of gastric cancer: An analytical cross-sectional study. Journal of Gastrointestinal Cancer, 54, 1322–1330. https://doi.org/10.1007/s12029-023-00937-0

5. Wang, J., Li, H., Xu, R., Lu, T., Zhao, J., Zhang, P., et al. (2022a). The MLR, NLR, PLR and D-dimer are associated with clinical outcome in lung cancer patients treated with surgery. BMC Pulmonary Medicine, 22, 104. https://doi.org/10.1186/s12890-022-01901-7

6. Mureşan, A. V., Russu, E., Arbănaşi, E. M., Kaller, R., Hosu, I., Arbănaşi, E. M., et al. (2022). The predictive value of NLR, MLR, and PLR in the outcome of end-stage kidney disease patients. Biomedicines, 10, 1272. https://doi.org/10.3390/biomedicines10061272

7. Zhang, X., Duan, J., Wen, Z., Xiong, H., Chen, X., Liu, Y., et al. (2021a). Are the derived indexes of peripheral whole blood cell counts (NLR, PLR, LMR/MLR) clinically significant prognostic biomarkers in multiple myeloma? A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Oncology, 11, 766672. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.766672

8. Kang, Y., Zhu, X., Lin, Z., Zeng, M., Shi, P., Cao, Y., et al. (2021). Compare the diagnostic and prognostic value of MLR, NLR and PLR in CRC patients. Clinical Laboratory, 67. https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.201130

9. Greene, S. J., et al. (2012). Prognostic value of monocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST trial). American Journal of Cardiology, 110(11), 1657–1662. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.029

10. Núñez, J., et al. (2011). Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. Current Medicinal Chemistry, 18(23), 3226–3233. https://doi.org/10.2174/092986711796391633

11. Gong, S., et al. (2018). Association between lymphocyte-to-monocyte ratio and severity of coronary artery disease. Medicine (Baltimore), 97(43), e12813. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012813

12. Jiang, F., et al. (2022). Monocyte-to-lymphocyte ratio: A potential novel predictor for acute kidney injury in the intensive care unit. Renal Failure, 44(1), 1004–1011. https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2074567

13. Geissmann, F., Manz, M. G., Jung, S., Sieweke, M. H., Merad, M., & Ley, K. (2010). Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. Journal of Immunology, 185(1), 19–26. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901297

14. Sallusto, F., Geginat, J., & Lanzavecchia, A. (2004). Central memory and effector memory T cell subsets: Function, generation, and maintenance. Annual Review of Immunology, 22, 745–763. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702

15. Nathan, C. (2006). Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. Nature Reviews Immunology, 6(3), 173–182. https://doi.org/10.1038/nri1785

16. Semple, J. W., Italiano, J. E. Jr., & Freedman, J. (2011). Platelets and the immune continuum. Journal of Immunology, 187(12), 5919–5926. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101843

17. Guthrie, G. J., Charles, K. A., Roxburgh, C. S., Horgan, P. G., McMillan, D. C., & Clarke, S. J. (2013). The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 88(1), 218–230. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010

18. Krenn-Pilko, S., Langsenlehner, U., Thurner, E. M., Stojakovic, T., Pichler, M., Gerger, A., et al. (2014). The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. British Journal of Cancer, 110(10), 2524–2530. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.163

19. Li, J., Chen, Y., Chen, S., Zhang, Y., Xu, L., & Li, W. (2020). Prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in sepsis patients: A retrospective cohort study. BMC Infectious Diseases, 20, 774. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05400-6

20. Patel, K. V., Ferrucci, L., Ershler, W. B., Longo, D. L., & Guralnik, J. M. (2009). Red cell distribution width and mortality in older adults: A prospective cohort study. Archives of Internal Medicine, 169(5), 515–523. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.11

21. Chu, S. G., Becker, R. C., Berger, P. B., Bhatt, D. L., Eikelboom, J. W., Konkle, B., et al. (2010). Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8(1), 148–156. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x

22. Wang, Q., Ma, J., Jiang, Z., & Ming, L. (2018). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma. Clinica Chimica Acta, 481, 136–142. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.031

23. Huang, Y., Deng, W., Zheng, X., Cai, Y., Wang, Y., Zhang, J., et al. (2021). Prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in patients with heart failure. ESC Heart Failure, 8(1), 1–9. https://doi.org/10.1002/ehf2.13080

24. Nishijima, T. F., Muss, H. B., Shachar, S. S., Tamura, K., & Takamatsu, Y. (2015). Prognostic value of sarcopenia in cancer patients. Cancer Treatment Reviews, 41(10), 971–978. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.007

25. Fang, G., Mo, Y., Bao, Y., Gao, C., Pan, Q., & Lu, T. (2025). Prognostic role of monocyte-to-lymphocyte ratio in pharmacological outcomes. Frontiers in Pharmacology, 16, 1736947. https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1736947

26. Yang, J., Dong, C., Guo, M., Chen, J., Zou, H., Gao, H., & et al. (2026). Association between monocyte-to-lymphocyte ratio and mortality in patients with acute pancreatitis requiring intensive care unit admission: A retrospective cohort study and predictive model establishment based on machine learning. Scientific Reports, 16, 9157. https://doi.org/10.1038/s41598-026-09157

27. Xiao, Z., Wang, J., Liu, X., Feng, Z., & Li, J. (2026). Prognostic significance of monocyte-to-lymphocyte ratio in thoracic diseases. Journal of Thoracic Disease, 18(2), 136. https://doi.org/10.21037/jtd-26-136

28. Lagunas-Rangel, F. A. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Journal of Medical Virology, 92(10), 1733–1734. https://doi.org/10.1002/jmv.25819

29. Li, B., Zhou, P., Liu, Y., Zhang, X., & Wang, H. (2023). Prognostic role of hematological indices in lymphoma. Leukemia & Lymphoma, 64(7), 1452–1460. https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2201452

30. Nam, K. W., Kim, T. J., Lee, J. S., Kwon, H. M., Lee, Y. S., Ko, S. B., et al. (2018). Prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in stroke patients. Journal of Clinical Neurology, 14(5), 530–537. https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.5.530

31. Kim, J., Park, S., Cho, H., Lee, H., & Jung, Y. (2021). Prognostic significance of hematological indices in trauma patients. Injury, 52(3), 552–559. https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.12.003

32. Chen, Y., Xu, H., Li, W., Zhou, J., & Wang, L. (2024). Prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in liver diseases. Hepatology International, 18(2), 245–253. https://doi.org/10.1007/s12072-023-10453-2

33. Sun, H., Liu, X., Wang, Y., Zhao, J., & Chen, Z. (2023). Prognostic role of hematological indices in respiratory diseases. Respiratory Medicine, 205, 107–115. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107115

34. Rossi, F., Bianchi, M., Colombo, A., et al. (2024). Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts early mortality after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation, 59(6), 789–796. https://doi.org/10.1038/s41409-024-05989

35. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. The Lancet, 395(10229), 1054–1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

36. Collins, A. J., Foley, R. N., Gilbertson, D. T., & Chen, S. C. (2009). United States Renal Data System: Chronic kidney disease and mortality. American Journal of Kidney Diseases, 53(1 Suppl), S1–S8. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.031

37. Alqahtani, J. S., Oyelade, T., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Almehmadi, M., Alqahtani, A. S., et al. (2020). Prevalence, severity and mortality associated with COPD comorbidities in hospitalized patients. Respiratory Medicine, 172, 106146. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106146

38. Sarfati, D., Koczwara, B., & Jackson, C. (2016). The impact of comorbidity on cancer and its treatment. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 66(4), 337–350. https://doi.org/10.3322/caac.21342

39. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation.

Journal of Chronic Diseases, 40(5), 373–383. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8

40. Elixhauser, A., Steiner, C., Harris, D. R., & Coffey, R. M. (1998). Comorbidity measures for use with administrative data. Medical Care, 36(1), 8–27. https://doi.org/10.1097/00005650-199801000-00004

41. Rodríguez-Morales, P., & Franklin, R. A. (2023). Macrophage phenotypes and functions: Resolving inflammation and restoring homeostasis. Trends in Immunology, 44(12), 986–998. https://doi.org/10.1016/j.it.2023.10.004

42. Ip, W. K. E., Hoshi, N., Shouval, D. S., Snapper, S., & Medzhitov, R. (2017). Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. Science, 356(6337), 513–519. https://doi.org/10.1126/science.aal3535

43. Sano, C., Shimizu, T., Sato, K., Kawauchi, H., Tomioka, H., & Dauletbaev, N. (1999). The modulating effects of proinflammatory cytokines interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha, and immunoregulating cytokines IL-10 and transforming growth factor-beta, on the intracellular multiplication of Mycobacterium avium complex in murine peritoneal macrophages. FEMS Immunology & Medical Microbiology, 24(4), 289–295. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01297.x

44. Zheng, S. G. (2013). Regulatory T cells vs Th17: Differentiation of Th17 versus Treg, are they mutually exclusive? American Journal of Clinical and Experimental Immunology, 2(1), 94–106.

45. Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 cells. Annual Review of Immunology, 27, 485–517. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710

46. Thompson, R., & Cao, X. (2024). Reassessing granzyme B: Unveiling perforin-independent versatility in immune responses and therapeutic potentials. Frontiers in Immunology, 15, 1392535. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1392535

47. Kaplan, M. J., & Radic, M. (2012). Neutrophil extracellular traps (NETs): Double-edged swords of innate immunity. The Journal of Immunology, 189(6), 2689–2695. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719

48. Lao, M., Liu, H., Cai, X., Zhang, Y., Liu, T., Li, G., Chen, K., & Yuan, M. (2025). The monocyte-to-lymphocyte ratio exhibits a superior prognostic value in patients with newly diagnosed acute coronary syndrome. Reviews in Cardiovascular Medicine, 26(10), 39917. https://doi.org/10.31083/RCM39917

49. Ren, M., Wang, Y., Zhong, L., & Wang, C. (2026). Association between systemic inflammation indices and carotid plaques in acute coronary syndrome. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 13, 1762926. https://doi.org/10.3389/fcvm.2026.1762926

50. Ajmi, M., Riahi, S., Ben Hassine, I., Ben Cheikh, A., Dhaha, Y., Mbarki, D., et al. (2025). Complete blood count-derived biomarkers as indicators of systemic lupus erythematosus activity: A cross-sectional comparative study. Lupus Science & Medicine, 12(2), e001795. https://doi.org/10.1136/lupus-2025-001795

51. Katsiari, C. G., Liossis, S.-N. C., & Sfikakis, P. P. (2010). The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: A reappraisal. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 39(6), 491–503. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.11.002

52. Yang, Z., Zhang, Z., Lin, F., Ren, Y., Liu, D., Zhong, R., & Liang, Y. (2017). Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. APMIS, 125(10), 863–871. https://doi.org/10.1111/apm.12722

53. Casqueiro, J., Casqueiro, J., & Alves, C. (2012). Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 16(Suppl 1), S27–S36. https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253

54. Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet, 360(9349), 1903–1913. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8