

Mitral anülüs kalsifikasyonu ile kırmızı kan hücresi dağılım genişliği ilişkisi: Kesitsel bir çalışma

The relationship between mitral annular calcification and red cell distribution width: a cross-sectional study

Dr. Çağrı Yayla, Dr. Mehmet Kadri Akboğa, Dr. Uğur Canpolat, Dr. Kadriye Gayretli Yayla,[#]
Dr. Fatih Bayraktar, Dr. Muhammed Süleymanoğlu, Dr. Serdar Kuyumcu,
Dr. Azmi Eyiöl,* Dr. Sinan Aydoğdu

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

[#]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği Ankara

*Beyhekim Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Konya

ÖZET

Amaç: Mitral anülüs kalsifikasyonu (MAK) ve ateroskleroz hem risk faktörleri hem de patogenezi açısından benzerdir. Önceki çalışmalarda aterosklerotik hastalıklarla artmış kırmızı kan hücrelerinin dağılım genişliği (KHDG) birbiriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak MAK ve KHDG ilişkisini gösteren çalışma yoktur. Bu kesitsel çalışmada, çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda MAK ile KHDG arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya Mart 2014 ve Kasım 2014 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran toplam 623 hasta alındı (n=413 MAK(+) grup ve n=210 kontrol grubu). Katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar verilerini içeren özellikleri kaydedildi. Tüm hastaların tam kan örneklerinde KHDG değerleri ölçüldü.

Bulgular: Mitral anülüs kalsifikasyonu (+) grupta hastalar daha yaşlı idi ve hipertansiyon daha sık gözlemlendi. Ortalama KHDG değeri MAK(+) grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%15.3±1.4 ve %13.9±1.4, p<0.001). Pearson korelasyon analizinde KHDG ile nötrofil/lenfosit oranı (NLO) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon olduğu saptandı (r=0.284, p<0.001). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, yaş (OO: 1.041, p<0.001), hipertansiyon (OO: 1.540, p=0.039), KHDG (OO: 5.351, p<0.001) MAK varlığının bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu.

Sonuç: Çalışma bulgularımıza göre MAK(+) olan hastalarda KHDG düzeyi anlamlı derecede artmıştır ve KHDG düzeyi MAK varlığının bağımsız öngördürücüsüdür. Artmış KHDG, MAK(+) olan hastalarda devam eden enflamatuvar bir sürecin göstergesi olarak düşünülebilir.

ABSTRACT

Objective: Mitral annular calcification (MAC) and atherosclerosis are similar in regard to risk factors and pathogenesis. Increased red blood cell distribution width (RDW) has been shown to be associated with atherosclerotic diseases. However, no data evaluating the association of MAC with RDW has been available. The aim of this cross-sectional study was to investigate the relationship between MAC and RDW among patients with various cardiovascular risk factors.

Methods: A total of 623 patients (MAC-positive group: n=413; control group: n=210) admitted to our cardiology outpatient clinics were enrolled between March and November 2014. Demographic, clinical, and laboratory parameters of all participants were recorded. RDW was analyzed from complete blood samples of study participants.

Results: Patients in MAC-positive group showed older age and higher rate of hypertension. Mean RDW value was significantly higher in MAC-positive group, compared to control group (15.3±1.4% vs. 13.9±1.4%, p<0.001). In Pearson correlation analysis, statistically significant and positive correlation was determined between neutrophil-lymphocyte ratio and RDW (r=0.284, p<0.001). In multivariate logistic regression analysis, age (OR: 1.041, p<0.001), hypertension (OR: 1.540, p=0.039), and RDW (OR: 5.351, p<0.001) were determined as independent predictors of MAC.

Conclusion: RDW levels were significantly increased in patients with MAC, and RDW was determined as an independent predictor for presence of MAC. Therefore, increased RDW can be used as a marker of continuing inflammatory process in MAC patients.

Geliş tarihi: 18.01.2015 Kabul tarihi: 03.06.2015

Yazışma adresi: Dr. Çağrı Yayla, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06100 Sıhhiye, Ankara.

Tel: +90 312 - 306 10 00 e-posta: cagriyayla@gmail.com

© 2015 Türk Kardiyoloji Derneği



Mitral anülüs kalsifikasyonu (MAK), mitral kapak halkasının fibrozu ve kalsifikasyonu ile karakterize olan kronik ve dejeneratif mitral kapak patolojisidir.^[1] MAK'nın yaşlılarda ve kadınlarda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir.^[2,3] MAK'nin karotis arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve aortik aterom gibi aterosklerotik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir.^[4-6] Bunun yanında, kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluklarına bağlı olarak görülme sıklığı artmaktadır.^[7] MAK'nin aterosklerotik sürecin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.^[8] Ateroskleroz ve MAK, ileri yaş, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi benzer risk faktörlerine sahiptir.^[9,10]

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (KHDG) dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliği gösteren sayısal bir parametredir. Son çalışmalarda, yüksek KHDG değerlerinin akut koroner sendromlu hastalarda prognozun bağımsız bir öngördürücüsü olduğu belirtilmiştir.^[11-13] Wen KHDG'nin aterosklerozla ilişkisini göstermiştir.^[14] Ancak KHDG ve MAK ilişkisini gösteren çalışma mevcut değildir.

Bu kesitsel çalışmada çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda MAK ile KHDG arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Hasta seçimi

Çalışmaya Mart 2014 ve Kasım 2014 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ve trans-toraksik ekokardiyografik inceleme yapılan toplam 623 hasta alındı. Hastalar ekokardiyografik inceleme sonuçlarına göre MAK(+) grup (n=413) ve MAK(-) kontrol grubu (n=210) olarak iki gruba ayrıldı. Koroner arter hastalığı, orta-ciddi kapak hastalığı, dekompanse kalp yetersizliği, malign hastalığı, böbrek veya karaciğer yetersizliği, akut veya kronik enfeksiyonu, enflamatuvar hastalıkları, hematolojik hastalığı (anemi dahil), kronik pulmoner hastalığı olan ve ejeksiyon fraksiyonu < %50 bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren özellikleri kaydedildi. Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı veya kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması şeklinde tanımlandı. Diabetes mellitus, açlık kan şekeri >126 mgr/dl veya herhangi bir zamandaki kan şekeri ölçümünün >200 mgr/dl olması veya antidiyabetik ilaç/insülin

kullanımı olarak tanımlandı. Çalışma için yerel etik komiteden onay alındı.

Kısaltmalar:

KHDG	Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği
MAK	Mitral anülüs kalsifikasyonu
NLO	Nötrofil/lenfosit oranı

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik değerlendirmede 3.5 MHz prob ile VIVID 7 Kardiyovasküler Ultrason Sistemi (Vingmed-General Electric, Horten, Norveç) kullanıldı. Ekokardiyografik ölçümler sol yana yatar pozisyonunda yapıldı. Parasternal uzun ve kısa eksen, apikal aç standart görüntüleme pencereleri olarak kullanıldı. Ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemiyle hesaplandı. Tüm ekokardiyografik görüntüler deneyimli bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Mitral anülüs kalsifikasyonu, parasternal uzun veya kısa eksen, apikal dört veya iki boşluk görüntüleri açısında atriyoventriküler oluk ile mitral kapak ön veya arka yaprakçığının birleştiği yerde lokalize olan oldukça yansıtıcı özellikleri olan yoğun ekokardiyografik yapı olarak tanımlandı.^[15]

Biyokimyasal analiz

Tüm hastalardan 12 saatlik açlıktan sonra biyokimyasal incelemeler ve tam kan sayımı için venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı için kan örnekleri EDTA içeren tüplere alındı. Kan hücre çeşitleri otomatik kan sayım cihazı olan Beckman Coulter AU 2700 Plus (Beckman Coulter, Tokyo, Japonya) ile tespit edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler (parametrik) ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler (non-parametrik) ise ortanca (medyan) değer olarak (beraberinde çeyrekler arası aralık ile) ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenler için Student-t testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. Mitral anülüs kalsifikasyonu varlığını öngördüren parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde $p < 0.05$ olan değişkenler için Backward Stepwise LR metodu

kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic [ROC]) analizi ile MAK varlığını öngördüren KHDG için kestirim değeri hesaplandı. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliğinin kestirim değeri ROC eğrisi ile analiz edildi. Analiz MedCalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1’de gösterildi. MAK(+) olan grupta kontrol grubuna göre hastalar daha yaşlı idi ve hipertansiyon sıklığı daha fazla idi ($p<0.05$). Ortalama KHDG ($\%15.3\pm 1.4$ ’e karşı $\%13.9\pm 1.4$, $p<0.001$), ortalama trombosit hacmi, nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLO) MAK(+) olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek iken, lenfosit sayısı anlamlı derecede daha düştü (Tablo 1).

Pearson korelasyon analizinde KHDG ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon olduğu saptandı ($r=0.284$, $p<0.001$). Receiver Operating Characteristic analizinde KHDG kestirim değeri $>\%14.1$ alındığında, MAK varlığını $\%78.9$ duyarlılık ve $\%71.9$ özgüllük ile öngördürdüğü saptandı (Eğrinin altında kalan alan: 0.81, $\%95$ güven aralığı: 0.77–0.85, $p<0.001$) (Şekil 1). Ayrıca ROC analizinde KHDG $>\%14.1$ için pozitif tahmini değer $\%84.5$, negatif tahmini değer $\%63.3$ ’tür.

Mitral anülüs kalsifikasyonu varlığınının bağımsız öngördürücülerinin saptanması için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 2’de gösterildi. Yaş (OR: 1.041, $p<0.001$), hipertansiyon (OR: 1.540, $p=0.039$), KHDG (OR: 5.351, $p<0.001$) MAK varlığının bağımsız öngördürücüleri olarak saptandı.

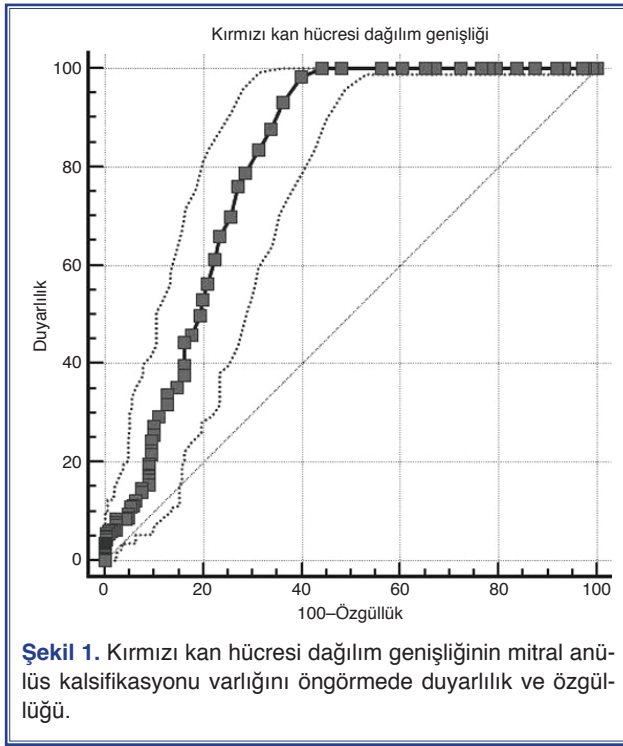
TARTIŞMA

Yapılan bu kesitsel çalışmanın esas bulguları; (i) KHDG, MAK(+) olan hastalarda kontrol grubuna

Tablo 1. Çalışma gruplarının temel demografik özellikleri ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (n=623)

Parametreler	Kontrol (n=210)	MAK (n=413)	p
Yaş, yıl	64.9±11.7	69.9±8.6	<0.001
Kadın cinsiyet, n (%)	142 (67.6)	255 (61.7)	0.149
Hipertansiyon, n (%)	87 (41.4)	211 (51.1)	0.022
Diyabetes mellitus, n (%)	43 (20.5)	109 (26.4)	0.115
Sigara, n (%)	33 (15.7)	58 (14.0)	0.631
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	62.7±4.4	62.1±5.3	0.143
Hemoglobin (g/dL)	13.6±1.3	13.4±1.2	0.199
Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (%)	13.9±1.4	15.3±1.4	<0.001
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	238.3±43.5	248.9±47.1	0.074
Ortalama trombosit hacmi (fL)	8.8±1.3	9.1±1.2	0.031
Beyaz küre ($10^3/\text{mm}^3$)	7.5±1.7	7.8±2.1	0.085
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	4.5±1.3	4.9±1.8	0.003
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2.17±0.65	2.03±0.65	0.012
Nötrofil lenfosit oranı	2.24±0.49	2.73±0.55	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.82±0.20	0.85±0.19	0.112
Toplam kolesterol (mg/dL)	193.1±38.4	187.5±35.2	0.136
Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (mg/dL*)	48.0 (39.0–57.0)	47.0 (40.0–55.5)	0.531
Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (mg/dL)	118.0±22.2	112.4±26.0	0.067
Trigliserit (mg/dL*)	123.0 (84.0–181.5)	121.0 (86.0–169.5)	0.744

Veriler ortalama±standart sapma veya % olarak verildi. MAK: Mitral anülüs kalsifikasyonu; *Ortanca (interquartile range/çeyrekler arası aralık).



göre daha yüksekti; (ii) KHDG ve NLO arasında pozitif korelasyon saptandı; (iii) Artmış KHDG, MAK varlığının bağımsız öngördürücüsü olarak bulundu.

Ayrıca yaş, hipertansiyon ve ortalama trombosit hacmi de MAK varlığının diğer bağımsız öngördürücüler olarak saptandı.

Önceki çalışmalarda, MAK'nın koroner arter hastalığı, karotis ateroskleroza, inme, hipertansiyon ve aortik ateroskleroz gibi aterosklerotik risk faktörlerine sahip hastalarda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. [4,5,10,16-18] MAK'nın fizyopatolojisi net olmamakla birlikte kalsiyum ve fosfor dağılımındaki metabolik dengesizlikler ayrı bir rol oynamaktadır.^[19] Aterosklerotik damar değişiklikleriyle mitral ve aort annülüs kalsifikasyonu arasında bağlantı bulunmaktadır. Deneysel olarak tetiklenmiş sistemik arteriyel ateroskleroza aort kapak yaprakçıklarının aort damarına bakan yüzeyinde ve mitral arka yaprakçıklarının ventriküle bakan yüzeyinde yağ plaklarının birikimi gözlenmiştir.^[20] Histopatolojik bir çalışmada koroner arterlerin endotelinde biriken köpük hücrelerinin mitral arka yaprakçıklarının ventriküle bakan yüzeyinde de benzer şekilde biriktiği gösterilmiştir.^[21] Dolayısıyla her iki patolojik durumun benzer mekanizmalarla oluştuğu fikri ortaya çıkmıştır.

Mitral anülüs kalsifikasyonu varlığı aterosklerozun bir tezahürü olarak kabul edilir, çünkü yüksek oranda benzer risk faktörleri ile ilişkili olduğu ve ate-

Tablo 2. Mitral anülüs kalsifikasyonu varlığını öngördüren parametrelerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (Backward Stepwise LR method) ile değerlendirilmesi

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	Odds oranı (%95 Güven aralığı)	<i>p</i>	Odds oranı (%95 Güven aralığı)	<i>p</i>
Yaş	1.051 (1.033–1.069)	<0.001	1.041 (1.020–1.062)	<0.001
Erkek cinsiyet	1.294 (0.911–1.837)	0.150	–	
Hipertansiyon	1.477 (1.056–2.066)	0.023	1.540 (1.022–2.322)	0.039
Diabetes mellitus	1.393 (0.933–2.078)	0.105	–	
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	0.976 (0.944–1.008)	0.144	–	
Hemoglobin	0.917 (0.804–1.046)	0.199	–	
Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği [#]	8.227 (5.396–11.720)	<0.001	5.351 (2.913–9.166)	<0.001
Trombosit	1.002 (1.000–1.005)	0.075	–	
Ortalama trombosit hacmi	1.160 (1.013–1.328)	0.032	1.174 (0.994–1.386)	0.058
Nötrofilin lenfosit oranı	1.410 (1.194–1.666)	<0.001	1.177 (0.970–1.427)	0.099
Kreatinin	1.980 (0.853–4.596)	0.112	2.587 (0.928–7.214)	0.069
Toplam kolesterol	0.997 (0.993–1.001)	0.136	–	
Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol	0.995 (0.991–1.000)	0.067	–	

[#]ROC analizinden elde edilen KHDG'nin %14.1 cut-off (kestirim) değerine göre yapılan regresyon analizi.

rosklerotik lezyonlarla benzer histopatolojik bulgular gösterdiği saptanmıştır. Literatürde enflamasyon ve MAK arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli veri bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda C-reaktif protein, hücreler arası adezyon molekülü-1 ve interlökin-6 gibi enflamatuvar göstergelerin kapak kalsifikasyonu olan hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir.^[22,23] Varol ve ark. MAK ile yeni ve sık kullanılan bir enflamatuvar belirteç olan NLO arasındaki korelasyonu göstermiştir.^[24]

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği ucuz, rutinde yaygın kullanılan ve anizositozu gösteren bir tam kan parametresidir. Artmış KHDG düzeyi demir eksikliği, vitamin B12 ve folat eksikliğinde olduğu gibi etkisiz kırmızı kan hücresi üretimini veya hemolizdeki gibi artmış kırmızı kan hücresi yıkımını göstermektedir.^[25] Artmış KHDG düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen sonuçların öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.^[26] Geniş çaplı bir çalışma olan ve kalp yetersizliği bulunan 17.533 hastanın dahil edildiği EPIC-Norfolk çalışmasında KHDG düzeyi enflamasyondan bağımsız olarak kalp yetersizliği insidansı ile ilişkili bulunmuştur.^[27] Tonelli ve ark. daha önce miyokart enfarktüsü geçirmiş ama kalp yetersizliği semptomu olmayan kişilerde artmış KHDG düzeyinin kalp yetersizliği, kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğunu göstermiştir.^[28] Lippi ve ark.nın yaptığı çalışmada akut koroner sendromu olan 456 hastada KHDG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^[29] Demirkol ve ark.nın yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda KHDG düzeyi sağlıklı insanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.^[30] Oksidatif stres kırmızı kan hücrelerinin homeostazi ve sağkalım üzerine önemli etkiye sahiptir.^[31] Bu bağlamda düşük serum antioksidan konsantrasyonları KHGD düzeyi ile ters olarak ilişkilendirilmiştir.^[32] Oksidatif stresin kırmızı kan hücresi döngüsünü hızlandırarak KHDG düzeyini artırdığı düşünülebilir. Enflamasyon birçok hastalığın başlıca nedenlerinden biri olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıklarda gözlenen KHDG düzeyindeki artışın da muhtemel sebebi olarak düşünülmektedir. Bu durumun sebebi pro-enflamatuvar sitokinlerin aşırı sentezinin eritropoietin aktivitesini baskılaması olarak görülmektedir.^[33] Ateroskleroz çok yönlü bir patolojik süreçtir ve dislipidemi, enflamasyon ve tromboz gibi faktörleri içeren metabolik bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkar.^[34] Geleneksel enflamatuvar biyobelirteçlerle KHDG

düzeyi arasında güçlü, pozitif ve bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. Ateroskleroza olan hastalarda düşük dereceli enflamasyonun doğrudan artmış anizositoza neden olabileceği mantıklı gibi görünmektedir.^[35]

Bu bilgilerin ışığında artmış KHDG düzeyinin ateroskleroz ve risk faktörleriyle ilişkisi aşikardır. Bu durumda ateroskleroza benzer risk faktörlerine sahip olan MAK ile KHDG düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini düşünmek mantıklı olabilir. Çalışmamızda KHDG düzeyleri MAK(+) olan hastalarda daha yüksek bulundu ve MAK varlığının bağımsız bir öngördürücüsü olarak gösterildi. Bunun yanında yaş ve hipertansiyon MAK varlığını öngördüren diğer bağımsız parametreler olarak saptanmıştır. Ayrıca KHDG düzeyi ile son zamanlarda indirekt enflamatuvar biyobelirteç olarak sıklıkla kullanılan NLO düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon da artmış KHDG'nin enflamasyonla olan ilişkisini yansıtmaktadır.

Sonuç olarak, artmış KHDG düzeyi MAK varlığı ile ilişkilidir. Ölçümü kolay, erişilebilir ve ucuz bir parametre olan KHDG, MAK varlığının belirteci olarak kullanılabilir ve artmış KHDG düzeyi MAK(+) olan hastalarda devam eden bir enflamasyonun varlığını desteklemektedir. Bu ilişkinin daha net bir şekilde aydınlatılabilmesi için yeni ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışma tasarımı nedeniyle KHDG'nin prognostik değerini gösteren verilerimiz mevcut değildir. Bunun yanında, istatistiksel analiz için KHDG'nin anlamlı bakılan tek bir değeri kullanıldı. Bu nedenle KHDG'nin zaman içerisindeki değişimi incelenemedi. Ayrıca çalışmamızda indirekt enflamasyon belirteci olan NLO dışında direkt enflamasyon biyobelirteçleri araştırılmamıştır. Her ne kadar koroner arter hastalığı saptanmış olan hastalar çalışma dışı bırakılsalar da, subklinik ateroskleroza gösteren parametrelerin olmaması çalışmamızın diğer kısıtlılığdır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Nestico PF, Depace NL, Morganroth J, Kotler MN, Ross J. Mitral annular calcification: clinical, pathophysiology, and

- echocardiographic review. *Am Heart J* 1984;107:989–96.
- Geill T. Calcification of the left annulus fibrosus (230 cases). *Acta Med Scand Suppl* 1950;239:153–6.
 - Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, McNamara PM, Anderson SJ, Kannel WB, et al. Prevalence of submitral (anular) calcium and its correlates in a general population-based sample (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1983;51:1375–8.
 - Adler Y, Koren A, Fink N, Tanne D, Fusman R, Assali A, et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 1998;29:1833–7. [CrossRef](#)
 - Adler Y, Vaturi M, Fink N, Tanne D, Shapira Y, Weisenberg D, et al. Association between mitral annulus calcification and aortic atheroma: a prospective transesophageal echocardiographic study. *Atherosclerosis* 2000;152:451–6. [CrossRef](#)
 - Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Shohat-Zabarski R, Fink N, et al. Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1183–6. [CrossRef](#)
 - Willens HJ, Ferreira AC, Gallagher AJ, Morytko JA. Mobile components associated with rapidly developing mitral annulus calcification in patients with chronic renal failure: review of mobile elements associated with mitral annulus calcification. *Echocardiography* 2003;20:363–7. [CrossRef](#)
 - Allison MA, Cheung P, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:861–6. [CrossRef](#)
 - Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1987;59:381–2. [CrossRef](#)
 - Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472–4. [CrossRef](#)
 - Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;105:312–7. [CrossRef](#)
 - Sangoi MB, Da Silva SH, da Silva JE, Moresco RN. Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;146:278–80.
 - Azab B, Torbey E, Hatoum H, Singh J, Khoueiry G, Bachir R, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011;119:72–80. [CrossRef](#)
 - Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2010;15:37–40.
 - Kohsaka S, Jin Z, Rundek T, Boden-Albala B, Homma S, Sacco RL, et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community: the Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:617–23.
 - Atar S, Jeon DS, Luo H, Siegel RJ. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003;89:161–4. [CrossRef](#)
 - Benjamin EJ, Plehn JF, D’Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374–9.
 - Mellino M, Salcedo EE, Lever HM, Vasudevan G, Kramer JR. Echographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J* 1982;103:222–5. [CrossRef](#)
 - Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:521–7. [CrossRef](#)
 - Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985;55:299–311. [CrossRef](#)
 - Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58:572–4. [CrossRef](#)
 - Fox CS, Guo CY, Larson MG, Vasan RS, Parise H, O’Donnell CJ, et al. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006;97:1502–5. [CrossRef](#)
 - Kurtoglu E, Korkmaz H, Aktürk E, Yılmaz M, Altaş Y, Uçkan A. Association of mitral annulus calcification with high-sensitivity C-reactive protein, which is a marker of inflammation. *Mediators Inflamm* 2012;2012:606207. [CrossRef](#)
 - Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:557–60.
 - Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009;158:659–66. [CrossRef](#)
 - Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:86–105. [CrossRef](#)
 - Emans ME, Gaillard CA, Pfister R, Tanck MW, Boekholdt SM, Wareham NJ, et al. Red cell distribution width is associated with physical inactivity and heart failure, independent of established risk factors, inflammation or iron metabolism; the EPIC-Norfolk study. *Int J Cardiol* 2013;168:3550–5. [CrossRef](#)
 - Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008;117:163–168. [CrossRef](#)
 - Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, Salvagno GL, Franchini M, Guidi GC, et al. Clinical usefulness of measuring red

- blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:353–7. [CrossRef](#)
30. Demirkol S, Balta S, Celik T, Arslan Z, Unlu M, Cakar M, et al. Assessment of the relationship between red cell distribution width and cardiac syndrome X. *Kardiol Pol* 2013;71:480–4.
31. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD, Rivera A, Martin FM, Welsh ML, et al. SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood* 2004;104:2565–73. [CrossRef](#)
32. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr* 2010;29:600–4. [CrossRef](#)
33. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555–9.
34. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:502–12.
35. Krintus M, Kozinski M, Kubica J, Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014;51:263–79. [CrossRef](#)

Anahtar sözcükler: Enflamasyon; kırmızı kan hücrelerinin dağılım genişliği; mitral anüler kalsifikasyon.

Keywords: Inflammation; red blood cell distribution width; mitral annular calcification.