

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliğinin romatizmal mitral kapak darlığının varlığı ve ciddiyetiyle ilişkisi

Association of red blood cell distribution width with presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis

Dr. Mehmet Kadri Akboğa, Dr. Adnan Abacı,[#] Dr. Uğur Canpolat, Dr. Çağrı Yayla, Dr. Asife Şahinarslan,[#] Dr. Kadri Açıkgöz, Dr. Serkan Çay, Dr. Serkan Topaloğlu, Dr. Dursun Aras, Dr. Sinan Aydoğdu

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

[#]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin büyüklüğündeki değişkenliğin göstergesi olan kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (KHDG) kronik enflamatuvar durumla ilişkilidir. Romatizmal kalp kapak darlığı ile enflamasyon ilişkisi oldukça iyi bilinmektedir. Bu çalışmada, KHDG ile romatizmal mitral kapak darlığının (RMKD) varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya Şubat 2009-Nisan 2014 tarihleri arasında başvuran RMKD'si olan 417 hasta ve yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 81 sağlıklı birey alındı. Tüm katılımcıların transtorasik ekokardiyografi ve demografik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Temel klinik özellikler gruplar arasında benzerdi. Ortanca KHDG, RMKD olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (%14.4 [11.3-19.6] ve %13.6 [11.6-18.1], $p<0.001$). Ek olarak, ortanca C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil/lenfosit oranı (N/L oranı) da RMKD grubunda daha yüksekti (sırasıyla, CRP için 6.1 [0.4-24.2] ve 3.6 [0.3-15.3] mg/dl, $p=0.001$ ve NLR için 2.8 [0.4-10.6] ve 2.1 [0.7-5.7], $p<0.001$). Regresyon analizinde, KHDG (Odds oranı - OO: 1.504, $p=0.005$), CRP (OO:1.139, $p=0.008$), N/L oranı (OO: 1.528, $p=0.018$) ve sol atriyum genişliği (OO:1.218, $p<0.001$) RMKD'nin varlığını bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu. Korelasyon analizinde KHDG düzeyi ile CRP ($r=0.140$, $p=0.007$) ve N/L oranı ($r=0.276$, $p<0.001$) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterildi. Ayrıca KHDG düzeylerinin mitral darlığının ciddiyetine (hafif, orta ve ciddi) paralel olarak artış gösterdiği tespit edildi (sırasıyla %13.7 [12.9-14.8], %14.4 [13.4-15.4], %14.8 [13.6-16.3], $p<0.001$).

Sonuç: Bu çalışmada KHDG düzeyleri RMKD olan hasta grubunda anlamlı şekilde artmıştı. Ayrıca KHDG, RMKD'nin varlığının bağımsız öngördürücüsü olarak saptandı. Yaygın enflamatuvar göstergeler ile olan korelasyonu ve kolayca elde edilebilir bir belirteç olması nedeniyle KHDG, RMKD'de devam eden kronik enflamasyonun göstergesi olabilir.

ABSTRACT

Objective: As an indicator of variability in circulating erythrocyte size, red cell distribution width (RDW) is linked to chronic inflammation. The association of rheumatic heart valve stenosis and inflammation is also well-known. This study aimed to assess the relationship between RDW and presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis (RMVS).

Methods: A total of 417 consecutive patients with RMVS, and 81 age- and -gender matched healthy control subjects were included in the study between February 2009 and April 2014. Transthoracic echocardiography and demographic characteristics were recorded for all participants.

Results: Baseline characteristics were similar in the two groups. However, median RDW was significantly higher in patients with RMVS compared to control group (14.4% [11.3-19.6] vs. 13.6% [11.6-18.1], $p<0.001$). Additionally, both median C-reactive protein (CRP) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) were also higher in the RMVS group; (6.1 [0.4-24.2] vs. 3.6 [0.3-15.3] mg/dl, $p=0.001$ for CRP, and 2.8 [0.4-10.6] vs. 2.1 [0.7-5.7], $p<0.001$ for NLR respectively). In regression analysis, RDW (OR: 1.504, $p=0.005$), CRP (OR: 1.139, $p=0.008$), NLR (OR: 1.528, $p=0.018$) and left atrial diameter (OR: 1.218, $p<0.001$) were found as independent predictors of the presence of RMVS. Furthermore, there was a significant positive correlation between CRP ($r=0.140$, $p=0.007$) and NLR levels ($r=0.276$, $p<0.001$) with RDW levels. Furthermore, we determined that RDW levels increased in parallel with severity of mitral stenosis (mild, moderate and severe) [13.7% (12.9-14.8), 14.4% (13.4-15.4), 14.8% (13.6-16.3), $p<0.001$, respectively].

Conclusion: The study demonstrated significantly higher RDW in patients with RMVS. Furthermore, RDW independently predicted the presence of RMVS. RDW is an easily available marker, and because of its correlation with common inflammatory indicators may also be a sign of chronic inflammatory continuum in patients with RMVS.

Geliş tarihi: 16.07.2014 Kabul tarihi: 12.09.2014

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Kadri Akboga. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06100 Ankara.

Tel: +90 312 - 306 10 00 e-posta: mkakboga@yahoo.com

© 2015 Türk Kardiyoloji Derneği



Romatizmal kalp kapak hastalığı, akut romatizmal ateşin (ARA) uzun dönemde görülen en ciddi sekeleridir ve romatizmal mitral kapak darlığı (RMKD) ise tahrip edici bu hastalığın en sık görülen bileşenidir.^[1] Romatizmal mitral kapak darlığının sıklığı ve önemi gelişmiş ülkelerde giderek azalmakla birlikte, az gelişmiş ve Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde hala edinilmiş kalp hastalıklarının en önemli nedenini oluşturmaktadır.^[2] Romatizmal mitral kapak darlığının oluşum mekanizması net olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen kronik enflamasyonun RMKD'nin fizyopatolojisindeki rolü iyi bilinmektedir.^[3-5]

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (KHDG), standart tam kan sayımı içinde rutin olarak bakılan ve dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin (eritrosit) büyüklüğündeki değişkenliği yansıtan bir parametredir.^[6] Kırmızı kan hücresi dağılım genişliğinin kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı (KAH), akut miyokart enfarktüsü ve atriyum fibrilasyonu (AF) gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta (KVH) artış gösterdiği ve bu hastalarda prognozla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[7-12] Ayrıca KHDG'nin enflamatuvar belirteçler ile korelasyon gösterdiği ve bu parametrenin kronik enflamasyonla ilişkili olarak hastalıkların ilerlemesine neden olduğu kanıtlanmıştır.^[13,14]

Bildiğimiz kadarıyla literatürde RMKD ile KHDG arasındaki ilişkiye dair herhangi bir bilimsel veri yoktur. Kronik enflamasyonla ilişkilerinden dolayı bu çalışmada RMKD ile KHDG arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Hasta grubu

Şubat 2009-Nisan 2014 tarihleri arasında transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılan ve RMKD tespit edilen hastalar geriye dönük olarak çalışmaya alındı. Romatizmal mitral kapak darlığı tespit edilen 1421 hasta arasından dışlanma kriterlerine göre değerlendirilmeden sonra toplam 417 hastanın istatistiksel analizleri yapıldı. Aynı ekokardiyografik verilerden yaş ve cinsiyet yönünden benzer ve ekokardiyografik bulguları tamamen normal olan sağlıklı 81 kişi de kontrol grubunu oluşturdu. Mitral kapak harici ciddi kalp kapak hastalığı (orta veya ciddi mitral yetersizliği dahil), dekompanse kalp yetersizliği, akut koroner sendrom,

daha önce geçirilmiş koroner arter revaskülarizasyonu öyküsü, kronik böbrek hastalığı, malign hastalık, aktif veya kronik enfeksiyon, sistemik enflamatuvar hastalık, otoimmün hastalık, anemi (Dünya Sağlık Örgütü kriterine göre kadınlarda hemoglobin <12 g/dL, erkeklerde hemoglobin <13 g/dL) ve hematolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta grubunda hipertansiyon, diyabet, sigara içme, KAH için aile öyküsü varlığı ve laboratuvar parametrelerini içeren özellikler kaydedildi. Hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı veya kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması şeklinde tanımlandı. Diabetes mellitus, açlık kan şekerinin >126 mgr/dl veya herhangi bir zamandaki kan şekeri ölçümünün >200 mgr/dl olması veya aktif antidiyabetik ilaç/insülin kullanımı olarak tanımlandı. Halen sigara içenler içici olarak kabul edildi. Çalışma protokolü için Yerel Etik Kurulu onayı alındı.

Kısaltmalar:

ARA	Akut romatizmal ateş
CRP	C-reaktif protein
KAH	Koroner arter hastalığı
KHDG	Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği
KVH	Kardiyovasküler hastalık
MD	Mitral darlığı
N/L oranı	Nötrofil/lenfosit oranı
RMKD	Romatizmal mitral kapak darlığı
ROC	Receiver operating curve
SAB	Sol atriyum büyüklüğü
SVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapları

Transtorasik ekokardiyografi incelemesi

Transtorasik ekokardiyografi (Vivid 7 sistem, GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) incelemesi sol yana yatar pozisyonda 2.5-3.5 MHz ultrason probu kullanılarak standart yöntemler ile yapıldı. Sol atriyum büyüklüğü (SAB), sol ventrikül diyastol sonu çapları (SVDSÇ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) gibi standart ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzu dikkate alınarak hesaplandı.^[15] Romatizmal mitral kapak darlığı olan hastalar kendi içinde mitral darlığının (MD) derecesine göre üç gruba ayrıldı: Mitral kapak alanı ≥ 1.5 cm² olanlar hafif MD (grup 1), 1.0-1.49 cm² arası olanlar orta MD (grup 2) ve <1 cm² olanlar da ciddi MD (grup 3) gruplarını oluşturdu.^[16] Mitral kapak alanı parasternal kısa eksenle planimetrik yöntemle hesaplandı.

Biyokimyasal ölçümler

Biyokimyasal ve hematolojik parametreler sekiz saatlik açlık sonrası sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alınan venöz kanlardan ölçüldü. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliğini içeren tam kan sayımı analizi

için otomatik kan sayım cihazı (A Cell-Dyn 3500, Abbot, IL, USA) ve C-reaktif protein (CRP) analizi için de Beckman Coulter cihazı (Image 800, California, USA) kullanıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois) programı ile yapıldı. Veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım açısından test edildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler (parametrik) ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler (non-parametrik) ise ortanca (medyan) değer olarak (beraberinde interquartile range/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. Farklı gruplar arasında ortalama değerler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği ile CRP ve nötrofil/lenfosit oranı (N/L oranı) düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Romatizmal mitral kapak darlığını tahmin etmede KHDG'nin duyarlılık (sensitivite) ile özgüllüğünü (spesifite) ve

en uygun eşik değerini (cut-off) göstermek için ise ROC (Receiver operating curve) analizi kullanıldı. Değişkenlerle RMKD arasındaki ilişkiyi belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan grupların (RMKD ve sağlıklı kontrol grupları) klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara içimi, hipertansiyon, diabetes mellitus, KAH ve kullanılan ilaçlar açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Romatizmal mitral kapak darlığı grubunda ortanca KHDG (%14.4 [11.3-19.6] ve %13.6 [11.6-18.1], p<0.001), CRP (6.1 [0.4-24.2] ve 3.6 [0.3-15.3] mg/dl, p=0.001) ve N/L oranı (2.8 [0.4-10.6] ve 2.1 [0.7-5.7], p<0.001) düzeyleri anlamlı derecede yüksekti (Tablo 2). RMKD grubundaki AF'li hastalar çıkarıldığında da kontrol grubuna kıyasla ortanca KHDG düzeyi yine anlamlı derecede yüksek bulundu (%14.3 [11.3-19.6] ve %13.6 [11.6-18.1], p<0.001). Ayrıca RMKD grubunda ortanca SAB (4.25 [3.1-5.7] ve 3.72 [3.0-4.8] cm, p<0.001)

Tablo 1. Çalışma gruplarının temel demografik ve ekokardiyografik özellikleri (n=498)

Parametreler	Kontrol (n=81)	RMKD (n=417)	p
Yaş (yıl)	49.9±13.2	49.6±12.9	0.857
Kadın cinsiyet, n (%)	66 (81.5)	311 (74.6)	0.185
Hipertansiyon, n (%)	10 (12.3)	69 (16.5)	0.344
Diabetes mellitus, n (%)	7 (8.6)	58 (13.9)	0.198
Sigara, n (%)	6 (7.4)	23 (5.5)	0.509
Koroner arter hastalığı, n (%)	9 (11.1)	60 (14.4)	0.435
Renin-angiotensin sistemi blokerleri, n (%)	9 (11.1)	56 (13.4)	0.571
Diüretikler, n (%)	5 (6.2)	40 (9.6)	0.326
Kalsiyum kanal blokerleri, n (%)	3 (3.7)	27 (6.5)	0.337
β-blokerler, n (%)	4 (4.9)	37 (8.9)	0.238
Statinler, n (%)	4 (4.9)	35 (8.4)	0.290
Aspirin, n (%)	11 (13.6)	73 (17.5)	0.388
Oral anti-diyabetikler, n (%)	6 (7.4)	53 (12.7)	0.177
Sinüs ritmi, n (%)	81 (100)	360 (86.3)	<0.001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%*)	65.8 (61-73)	65.2 (54-74)	0.309
Sol atriyal büyüklük (cm*)	3.72 (3.0-4.8)	4.25 (3.1-5.7)	<0.001
Sol ventrikül diyastol sonu çap (cm*)	4.55 (3.2-5.5)	4.71 (3.7-5.8)	0.007

Veriler ortalama±SD, ortanca veya % olarak verildi. RMKD: Romatizmal mitral kapak darlığı. *Ortanca (interquartile range/çeyrekler arası aralık).

Tablo 2. Çalışma gruplarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

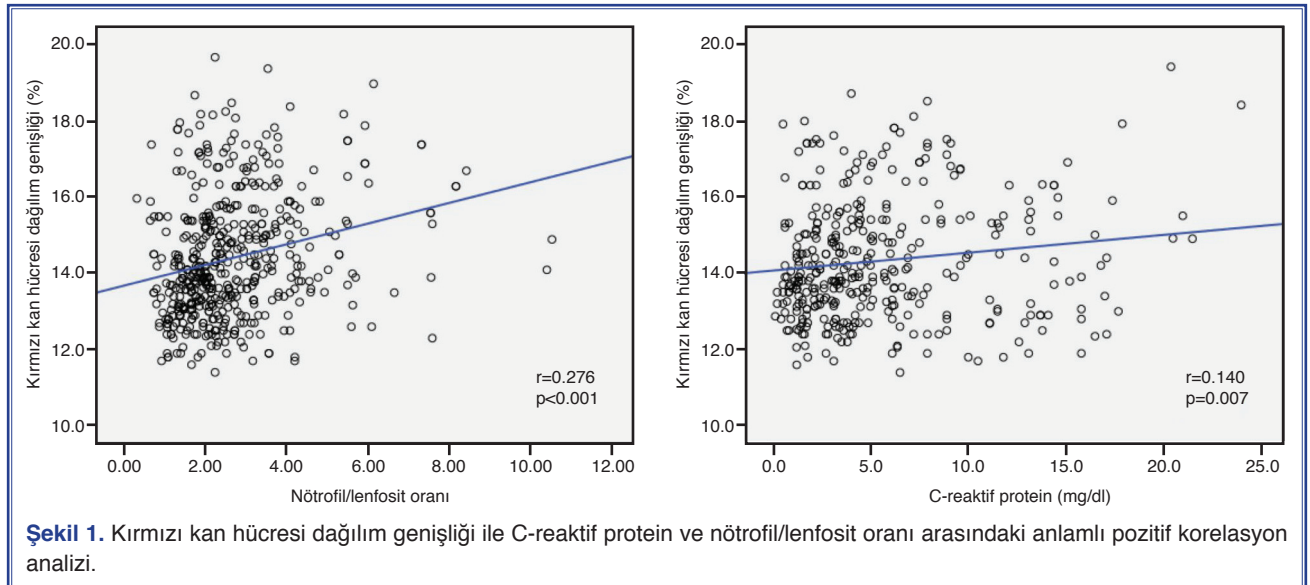
Parametreler	Kontrol (n=81)	RMKD (n=417)	p
Hemoglobin (g/dl*)	13.3 (12.6-14.6)	13.2 (12.7-14.1)	0.542
Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (%*)	13.4 (12.6-14.0)	14.2 (13.2-15.4)	<0.001
Platelet ($10^3/mm^3$)	235.0 (206.0-283.0)	232.0 (199.3-275.4)	0.287
Ortalama platelet hacmi (fl*)	8.6 (7.8-9.3)	8.4 (7.4-9.4)	0.233
Platelet dağılım genişliği (fl*)	16.3 (16.0-16.8)	16.4 (16.0-17.1)	0.369
Beyaz küre ($10^3/mm^3$)	7.6±1.7	7.4±1.9	0.328
Nötrofil ($10^3/mm^3$)	4.3 (3.5-5.3)	4.4 (3.3-5.8)	0.809
Lenfosit ($10^3/mm^3$)	2.23±0.66	1.85±0.70	<0.001
Monosit ($10^3/mm^3$)	0.56±0.17	0.59±0.24	0.351
Nötrofil/lenfosit oranı*	1.9 (1.7-2.4)	2.5 (1.8-3.5)	<0.001
C-reaktif protein (mg/dl*)	3.3 (1.7-4.8)	4.6 (2.4-8.1)	0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.76±0.2	0.78±0.2	0.392
Ürik asit (mg/dl)	4.8±1.9	4.6±2.3	0.495
Toplam kolesterol, mg/dl	191.7±34.0	187.4±34.3	0.295
HDL-kolesterol (mg/dl*)	48.0 (39.0-56.0)	45.0 (38.5-51.0)	0.063
LDL-kolesterol (mg/dl)	117.6±28.7	115.7±27.1	0.568
Trigliserit (mg/dl*)	117.0 (78.5-158.0)	123.0 (78.0-154.0)	0.939

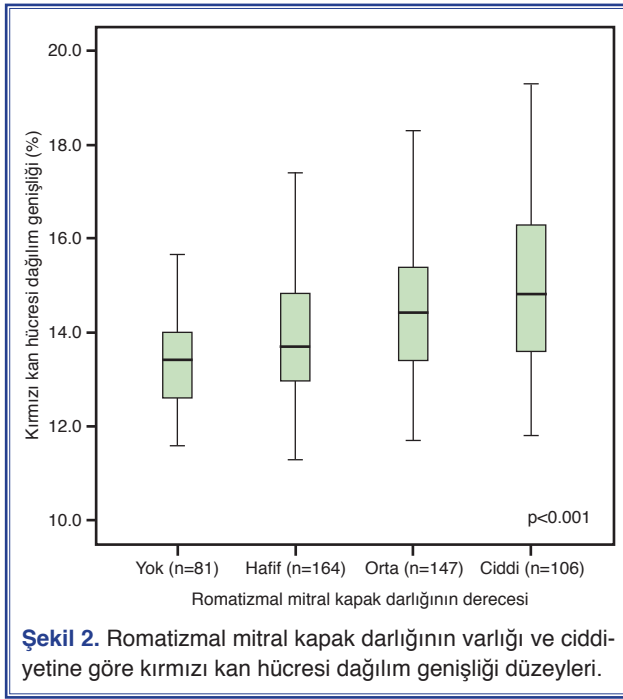
Veriler ortalama±SD veya ortanca olarak verildi. RMKD: Romatizmal mitral kapak darlığı. *Ortanca (interquartile range / çeyrekler arası aralık).

ve SVDSÇ (4.71 [3.7-5.8] ve 4.55 [3.2-5.5] cm, $p=0.007$) da anlamlı derece yüksekti.

Spearman korelasyon analizinde KHDG'nin hem CRP ($r=0.140$, $p=0.007$) hem de N/L oranı ($r=0.276$, $p<0.001$) ile anlamlı pozitif korelasyonunun olduğu görüldü (Şekil 1).

Bununla birlikte RMKD olan hastalar mitral darlığının ciddiyetine göre hafif, orta ve ciddi mitral darlığı olmak üzere alt gruplara ayrıldığında, ortanca KHDG düzeylerinin mitral darlığının ciddiyetine paralel olarak artış gösterdiği tespit edildi (sırasıyla %13.7 [12.9-14.8], %14.4 [13.4-15.4], %14.8 [13.6-





16.3], $p<0.001$) (Şekil 2). ROC analizinde KHDG kestirim değeri >13.7 alındığında, RMKD'nin varlığını %61.6 duyarlılık ve %77.7 özgüllük ile öngördüğü saptandı.

Romatizmal mitral kapak darlığı varlığının bağımsız öngördürücülerinin saptanması için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 3'te gösterildi. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (OO:1.504, $p=0.005$), CRP (OO:1.139, $p=0.008$), N/L oranı (OO:1.528, $p=0.018$) ve SAB (OO:1.218, $p<0.001$) parametrelerinin RMKD varlığının bağımsız öngördürücüleri olduğu gösterildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, romatizmal mitral kapak darlığında KHDG düzeyinin anlamlı derecede arttığı ilk kez gösterildi. Ayrıca KHDG'nin RMKD varlığının bağımsız öngördürücüsü olduğu da gösterildi. Aynı zamanda KHDG düzeyinin, CRP ve N/L oranı düzeyleriyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Romatizmal mitral kapak darlığı, akut romatizmal ateşin en ciddi komplikasyonu olup ARA geçiren hastaların yaklaşık %30'unda ortaya çıkmaktadır.^[17] Bu hastalığın esas fizyopatolojik mekanizması, kalp kapakçıkları ile grup A streptokokun M proteini arasındaki uygunsuz çapraz reaksiyona neden olan antijen benzerliğine dayanmaktadır ve bu reaksiyonun sonunda duyarlı kişilerde kapak hasarı oluşmaktadır.^[18] Bu otoreaktivitenin kompleman sistemini aktifleştirmekle birlikte enflamatuvar reaksiyonu başlattığı ve bu tetiklenen enflamasyonun da RMKD'nin ilerleyişinde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.^[19]

C-reaktif protein, enflamatuvar belirteçler içinde en iyi bilinenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda CRP'nin, kronik romatizmal kapak hastalarında kontrol grubuna kıyasla artış gösterdiği ve bu artışın kronik romatizmal kapak hastalarında devam eden enflamasyonun bir göstergesi olduğu kabul edilmiştir.^[3,20] Yakın zamanda yapılan çalışmalarda N/L oranı'nın da sistemik enflamasyonun bir göstergesi olduğu ve RMKD'de artış gösterdiği belirtilmiştir.^[5,21,22]

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği günlük pratikte rutin olarak bakılan, kolayca ulaşılabilen ve ucuz bir inceleme olan tam kan sayımının bir parametresidir. Bunun ötesinde son zamanlarda yapılan birçok

Tablo 3. Romatizmal mitral kapak darlığı varlığını öngördüren parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Değişkenler	p	Odds oranı (%95 GA)
Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği	0.005	1.504 (1.130-2.001)
C-reaktif protein	0.008	1.139 (1.035-1.253)
Nötrofil/lenfosit oranı	0.018	1.528 (1.077-2.169)
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	0.250	1.048 (0.967-1.136)
Sol atriyum büyüklüğü	<0.001	1.218 (1.124-1.320)
HDL-kolesterol	0.919	0.998 (0.970-1.028)

GA: Güven aralığı.

çalışmada, artmış KHDG düzeylerinin olumsuz kardiyovasküler sonlanımların bağımsız ve güçlü öngördürücüsü olduğu ve KHDG'nin mortaliteyi tahmin etmede yeni bir gösterge olduğu vurgulanmıştır.^[7-12] Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği ile KVH arasındaki ilişkinin muhtemel nedeni kronik enflamasyondur.^[13,23,24] Kronik enflamasyon KHDG düzeylerinin artmasına neden olurken, artmış KHDG düzeyleri de altta yatan ve KVH riskini artıran kronik enflamasyonun bir yansıması olabilir.^[8] Yakın zamanda yapılan çalışmalar da bu hipotezi desteklemiştir. Tonelli ve ark. daha önce miyokart enfarktüsü geçirmiş ama semptomlu kalp yetersizliği olmayan kişilerde, artmış KHDG düzeyleri ile ölüm ve kardiyovasküler olay riski arasında kademeli ve bağımsız bir ilişki olduğunu kanıtlamışlardır.^[10] Lappé ve ark.^[23] da yaptığı KAH olan 1489 hasta ve 449 olguluk sağlıklı kontrol grubunu kapsayan çalışmalarında, KHDG'nin CRP ile ilişkili olarak mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir. Aynı şekilde Lippi ve ark.^[25] KHDG ile hs-CRP düzeyleri arasında güçlü ve bağımsız olarak ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Förhécz ve ark.^[13] da KHDG'nin kronik kalp yetersizliği olan hastalarda enflamasyon ve mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca Ma ve ark.^[26] yakın zamanda yaptıkları çalışmada KHDG'nin KAH'ın varlığı ve Gensini skoru ile belirlenmiş ciddiyetiyle yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir. Malandrino ve ark.^[27] da yüksek KHDG değerlerinin diyabetin mikrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bu veriler ışığında, KHDG ile RMKD ve enflamatuvar belirteçler (CRP ve N/L oranı gibi) arasında ilişki olabileceğini düşündük. Çalışma sonuçlarımıza göre KHDG düzeyleri, RMKD'de mitral darlığının ciddiyetine paralel olarak anlamlı derecede artmıştı ve KHDG, RMKD'nin varlığının bağımsız bir öngördürücüsüyüdü. Ayrıca KHDG düzeyleri ile CRP ve N/L oranı düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu sonuçlar, önceki çalışmalarda belirtildiği gibi RMKD'nin fizyopatolojisinde enflamasyonun rol oynadığı ve KHDG'nin enflamasyonla ilişkili olduğu tezini desteklemekteydi.^[3-5,23-25]

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı. Öncelikle geriye dönük bir çalışmaydı, ancak hasta sayısı yeterli sayıdaydı. Bunun yanında, istatistiksel analiz için KHDG'nin takip değil anlık değeri kullanıldı ve KHDG'nin prognostik değerinin analizi yapılamadı.

Ayrıca çalışmamızda enflamasyonla ilişkili olabilecek diğer parametreler ile KHDG düzeyini etkileyebilecek eritropoetin, demir, fibrinojen, B12, folik asit ve oksidan parametreler araştırılmamıştır. Ancak anemisi veya herhangi bir hematolojik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda KHDG'nin RMKD'de anlamlı derecede arttığı ve RMKD'nin varlığının bağımsız bir öngördürücüsü olduğu saptandı. Ayrıca KHDG düzeyleri ile CRP ve N/L oranı düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu sonuçlar, KHDG'nin RMKD'nin bir belirteci olarak kullanabileceği düşüncesini ve artmış KHDG düzeyinin RMKD'de devam eden bir enflamasyonun varlığını desteklemektedir. Bu veriler ışığında yeni anti-enflamatuvar tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin RMKD'nin ilerleyişini yavaşatabileceğini ve prognoza olumlu katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz. Bu ilişkinin daha iyi bir şekilde aydınlatılabilmesi için yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

KAYNAKLAR

1. Goldstein I, Rebeyrotte P, Parlebas J, Halpern B. Isolation from heart valves of glycopeptides which share immunological properties with Streptococcus haemolyticus group A polysaccharides. *Nature* 1968;219:866-8. [CrossRef](#)
2. Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:1-10. [CrossRef](#)
3. Gölbası Z, Uçar O, Keles T, Sahin A, Çağlı K, Camsarı A, et al. Increased levels of high sensitive C-reactive protein in patients with chronic rheumatic valve disease: evidence of ongoing inflammation. *Eur J Heart Fail* 2002;4:593-5. [CrossRef](#)
4. Yetkin E, Erbay AR, İleri M, Turhan H, Balci M, Cehreli S, et al. Levels of circulating adhesion molecules in rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2001;88:1209-11. [CrossRef](#)
5. Akboğa MK, Akyel A, Sahinarslan A, Yayla C, Alsancak Y, Gökalp G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is increased in patients with rheumatic mitral valve stenosis? *Anadolu Kardiyol Derg* 2014 Apr 16. [CrossRef](#)
6. Perkins SL. Examination of blood and bone marrow. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraksevas F, Glader BE, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. Salt Lake City, UT: Lippincott Wilkins & Williams; 2003. p. 5-25.
7. 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](#)
8. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-7. [CrossRef](#)
 9. Isik T, Uyarel H, Tanboga IH, Kurt M, Ekinci M, Kaya A, et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012;23:51-6. [CrossRef](#)
 10. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008;117:163-8. [CrossRef](#)
 11. Güngör B, Özcan KS, Erdinler İ, Ekmekçi A, Alper AT, Osmonov D, et al. Elevated levels of RDW is associated with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37:404-10. [CrossRef](#)
 12. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009;102:581-7. [CrossRef](#)
 13. Föhrhéc 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](#)
 14. Güngör B, Ozcan KS, Ozpamuk Karadeniz F, Uluganyan M, Ekmekçi A, Alper AT, et al. Red cell distribution width is increased in patients with ascending aortic dilatation. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:227-35. [CrossRef](#)
 15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63. [CrossRef](#)
 16. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1-25. [CrossRef](#)
 17. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-68. [CrossRef](#)
 18. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantz PM, Assis RV, et al. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation* 1995;92:415-20. [CrossRef](#)
 19. Stollerman GH. Rheumatogenic streptococci and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61:131-42. [CrossRef](#)
 20. Chiu-Braga YY, Hayashi SY, Schafranski M, Messias-Reason IJ. Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): high levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *Int J Cardiol* 2006;109:275-6. [CrossRef](#)
 21. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2. [CrossRef](#)
 22. Polat N, Yildiz A, Yuksel M, Bilik MZ, Aydin M, Acet H, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:793-8. [CrossRef](#)
 23. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011;412:2094-9. [CrossRef](#)
 24. Ozcan F, Turak O, Durak A, İşleyen A, Uçar F, Giniş Z, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press* 2013;22:80-5. [CrossRef](#)
 25. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628-32.
 26. Ma FL, Li S, Li XL, Liu J, Qing P, Guo YL, et al. Correlation of red cell distribution width with the severity of coronary artery disease: a large Chinese cohort study from a single center. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:1053-7.
 27. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whitlatch HB, Smith RJ. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2012;55:226-35. [CrossRef](#)
-
- Anahtar sözcükler:** Enflamasyon; kırmızı kan hücresi dağılım genişliği; mitral kapak darlığı; romatizmal mitral darlığı.
- Key words:** Inflammation; red cell distribution width; mitral valve stenosis; rheumatic mitral stenosis.