

Kardiyak Sendrom X'de Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) ile Hs-CRP Seviyelerinin İncelenmesi

Association Between Red Cell Distribution Width (RDW) and Hs-CRP in Patients with Cardiac Syndrome X

Mehmet Fatih Karakaş¹, Eyüp Büyükkaya¹, Mustafa Kurt¹, Şule Büyükkaya², Esra Karakaş³, Adnan Burak Akçay¹, Nihat Şen¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Hatay

²Antakya Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Hatay

³Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Ana Bilim Dalı, Hatay

Özet

Amaç: Kardiyak Sendrom X(KSX), angina pectoris ve objektif iskemi bulgularına rağmen normal koroner arterlerin saptandığı bir tablodur. KSX' in patogeneğinde inflamasyonun rol oynadığı bulunmuştur. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğünü gösteren bir indeks olmasının yanında, son çalışmalarda inflamasyonu gösteren bir parametre olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Biz bu çalışmada KSX olan hastalarda inflamasyon ile RDW arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Bu çalışmaya iskemik bulguların saptandığı koroner anjiyografisi normal olan 35 KSX hastası (KSX grubu), ciddi koroner arter hastalığı bulunan 35 hasta (KAH grubu) ve 34 kontrol hastası alındı. Her üç gruptan RDW ve hs-CRP çalışıldı.

Bulgular: KSX grubunda RDW değerleri kontrol grubuna göre artmış bulundu (13.9 ± 1.2 vs 12.9 ± 0.7 , $p < 0.001$). Ancak KSX grubu ile KAH grubu arasında fark bulunmadı (13.9 ± 1.2 vs 14.1 ± 1.1 , $p: 0.63$). Aynı şekilde KSX ile KAH grubu arasında hs-CRP değerleri arasında fark yoktu (1.03 ± 0.5 vs 1.05 ± 0.5 , $p: 0.92$). Kontrol grubunda hs-CRP düzeyi KSX ve KAH grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu. RDW ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu ($r=0.24$, $p: 0.014$).

Sonuç: RDW, klinikte uzun süredir bilinen ancak inflamatuvar marker olarak yeni kullanılan bir parametre olup KSX olan hastalarda yükselmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak sendrom X, RDW, hs-CRP, inflamasyon.

Abstract

Objective: Cardiac Syndrome X (CSX) is defined as typical chest pain, objective signs of ischemia and normal coronary arteries. The association between CSX and inflammation is well known. Red cell distribution width (RDW), an index of erythrocyte size, is recently found to be associated with inflammation. We investigated the association between RDW and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) in patients with CSX.

Method: Total 104 patients were included in the study. Those with evidence of ischemia (total of 70) underwent coronary angiography. Patients with a normal coronary angiogram were grouped as the CSX group (n=35) and those with significant coronary disease were grouped as the coronary artery disease (CAD) group (n=35). A total of 34 patients were taken as the control group. RDW and hs-CRP levels were measured.

Results: RDW was increased in the CSX group when compared to the Control group (13.9 ± 1.2 vs 12.9 ± 0.7 , $p < 0.001$). However, there was no difference between the CSX and CAD groups (13.9 ± 1.2 vs 14.1 ± 1.1 , $p: 0.63$). Both groups had higher hs-CRP levels than the Control group. RDW is correlated with hs-CRP ($r=0.24$, $p: 0.014$).

Conclusion: RDW, a novel inflammatory marker, is elevated in CSX and may be promising biomarker in reflecting the inflammatory status in CSX patients.

Keywords: Cardiac syndrome X, RDW, hs-CRP, inflammation.

Giriş

Kardiyak sendrom X (KSX), tipik angina ve objektif iskemik bulgularına rağmen anjiyografide normal koroner arterlerin saptandığı klinik bir tablodur (1). KSX koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık %10-20 sinde görülür (2). Patofizyoloji tamamen açıklanamamış olsa da temel olarak mikrovasküler dolaşım bozukluğu ve endotelial disfonksiyon üzerinde durulmaktadır (3-5). KSX 'in CRP, monosit kemotaktik protein-1(MCP-1), IL-6 gibi inflamasyonu gösteren belirteçler ile ilişkisi gösterilmiştir (7-9). İnflamasyon

endotel disfonksiyonuna neden olup mikrovasküler dolaşımı etkilemektedir.

Tam kan sayımında bakılan eritrosit dağılım genişliği (RDW) dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüklerinin dağılımını gösteren bir indekstir. RDW aneminin teşhisinde kullanılmakta olup yükselmesi hemolizde ve eritrositlerin yapım bozukluklarında gözlenmektedir (10). RDW sadece hematolojik hastalıklarda değil aynı zamanda pulmoner emboli (11), akut böbrek yetmezliği (12), pulmoner arteriyel hipertansiyon(13), periferik

arter hastalığı (14) ve inmede (15) de yükselmektedir. Son çalışmalarda akut miyokart infarktüsünde, koroner arter hastalığında, kalp yetmezliğinde de RDW seviyesinin diğer inflamatuvar belirteçler gibi yükseldiği gösterilmiştir (16-20). Biz bu çalışmada KSX'li hastalarda tam kan sayımında rutin olarak çalışılan RDW düzeyi ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Hasta Seçimi

Bu çalışmaya polikliniğine angina ile başvuran, efor testi veya miyokard sintigrafisi pozitif olup koroner anjiyografi yapılan ve normal koroner arterler saptanan 35 hasta KSX grubuna alındı. Koroner anjiyografisinde en az bir damarında %50' nin üzerinde lezyonu olan 35 hasta koroner arter hastalığı (KAH) tanısı konularak KAH grubuna dahil edildi. Kontrol grubuna anginal şikayeti olmayan, karotis intima media kalınlığı normal saptanan 34 kişi dahil edildi.

Akut koroner sendrom veya miyokart infarktüsü öyküsü olan, koroner bypasslı, önceden koroner girişim yapılmış olan, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik bronşit, kalp yetersizliği (EF<%50), atrial fibrilasyon öyküsü olan, ciddi kapak patolojisi, aktif enfeksiyonu, anemisi olan ve koroner anjiyografi sırasında hiperventilasyon testi pozitif bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalardan etik kurul tarafından onaylanan yazılı katılım onam formu alındı.

Örneklerin çalışılması:

Anamnez ve fizik muayene tamamlandıktan sonra, koroner anjiyografi yapıldığı gün hastadan kan örnekleri alındı. Serum glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserid, hs-CRP değerlerine bakıldı. Serumda hs-CRP ölçümü için ELISA kiti (Immagine hs-CRP EIA kit, Beckman Coulter Inc., USA) kullanıldı. Hemoglobin (Hb), RDW ve beyaz küre (WBC) sayımı Beckman-Coulter Gen-S otomatik kan sayımı cihazında yapıldı (Beckman-Coulter Inc., USA). Dünya Sağlık Örgütünün kriterlerine göre erkeklerde Hb < 13 g/dl, kadınlarda Hb < 12 g/dL anemi olarak kabul edildi. Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve Simpson yöntemi ile

EF(%) değerlendirildi. Çalışma için etik kurul izni alındı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket bilgisayar programı ile yapıldı. Sürekli değerler ortalama ve standart sapma (SS) olarak kategorik değerler sayı(yüzde) olarak verildi. Normal dağılan sürekli değişkenler arası fark Student t testi ile veya tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirilirken normal dağılmayan sürekli değişkenler arasındaki fark, Mann-Whitney-U veya Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Kategorik değerler Ki-kare testi ile kıyaslandı. Korelasyon analizi için Spearman testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

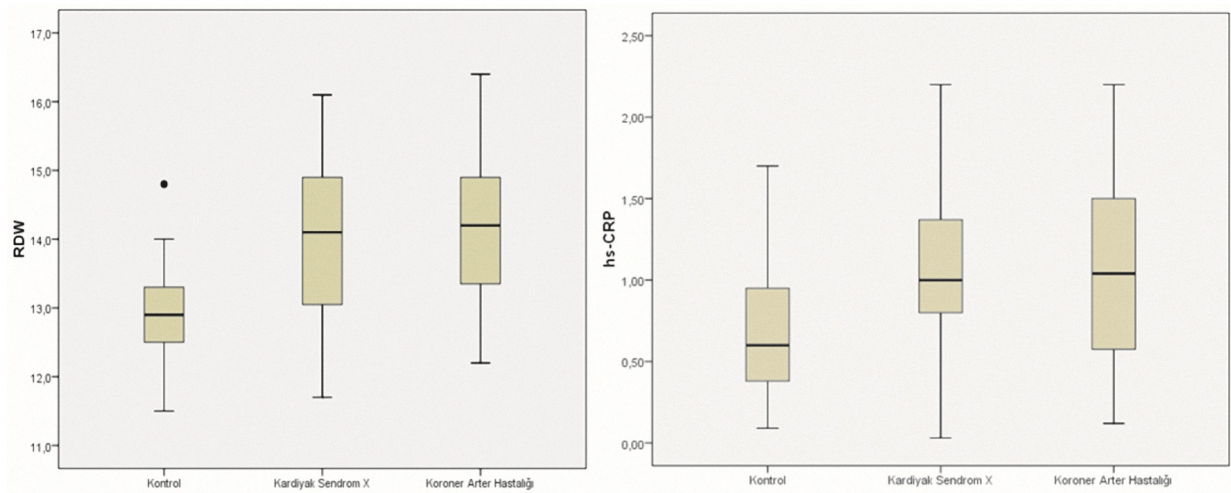
Toplam 104 hasta (49.8 ± 6.5 yaş, 53% erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastalar kontrol grubu (n=34), KSX grubu (n=35) ve KAH grubu (n=35) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Grupların klinik, anjiyografik ve laboratuvar değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, HT, DM açısından fark gözlenmemiştir.

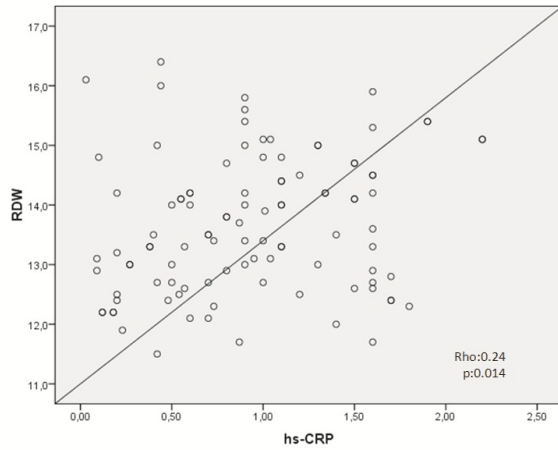
Grupların hs-CRP ve RDW değerleri Şekil 1 de gösterilmiştir. KSX grubunda RDW değerleri kontrol grubuna göre artmış bulundu (13.9 ± 1.2 vs 12.9 ± 0.7, p < 0.001). Ancak KSX grubu ile KAH grubu arasında fark bulunmadı (13.9 ± 1.2 vs. 14,1 ± 1,1, p: 0.63). Aynı şekilde KSX ile KAH grubu arasında hs-CRP değerleri arasında fark yoktu (1.03 ± 0.5 vs. 1.05 ± 0.5, p: 0.92). Kontrol grubunda hs-CRP düzeyi sırası ile KSX(0.71 ± 0.49 vs 1.03 ± 0.5, p: 0.007 ve KAH(0.71 ± 0.49 vs 1.05 ± 0.5, p: 0.013) grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Univaryant korelasyon analizine göre RDW ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu(r=0.24, p: 0.014) (Şekil 2).

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

	KSX grubu (n=35)	KAH grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=34)	p değeri
Yaş (yıl)	50.2± 6.2	50.4± 5.9	48.6± 7.4	0.75
Cinsiyet, erkek (%)	22 (53.7%)	23 (56.1%)	19 (47.5%)	0.41
VKİ (kg/m ²)	25.3±2.7	23.5±4.4	24.5±2.1	0.23
Diyabet (%)	12(34.1%)	12(34.1%)	8 (22.1%)	0.54
Hipertansiyon (%)	14 (40.0%)	13(37.2%)	16 (45.7%)	0.69
Sigara (%)	14 (40%)	15 (42%)	13 (38%)	0.11
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	63.6±2.8	62.2±3.1	64.5±2.4	0.26
Hasta damar sayısı (1/2/3)	-	21/10/4	-	
ilaçlar (%)				
Aspirin	6 (17%)	8 (22.1%)	7 (20%)	0.32
ACE-I or ARB	14(40%)	13(37%)	12(34%)	0.74
Beta-blokör	4 (11%)	5 (14%)	3 (8%)	0.09
KKB	3 (7.3%)	2 (5%)	3 (8%)	0.54
Statin	10 (21.9%)	9 (25%)	8(22%)	0.65
Glukoz(mg/dL)	124.2±57.4	119.7±57.1	108.1±28.4	0.39
HDL-K(mg/dL)	33.5.6±7.8	35.4±11.5	41.1±13.4	0.052
LDL-K(mg/dL)	108.5±30.1	105.9±35.9	115.8±36.3	0.46
TG(mg/dL)	154.1±78.4	158.4±76.8	146.4±54.2	0.94
BUN	16.5±6.1	16.1±5.8	13.7±3.8	0.08
Kreatinin	0.9±0.4	0.9±0.4	0.84±0.16	0.16
hsCRP	1.03 ± 0.5	1.05 ± 0.54	0.71 ± 0.49	0.012
RDW	13.9 ± 1.2	14.1 ± 1.1	12.9 ±0.7	<0.001

ACE-I, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, angiotensin reseptör blokörü; VKİ, vücut kitle indeksi; BUN, kan üre nitrojen; KAH: koroner arter hastalığı; KSX: kardiyak sendrom X; KKB, kalsiyum kanal blokör; HDL-K, yüksek dansite densite lipoprotein kolesterol; LDL-C, düşük dansite lipoprotein kolesterol; hsCRP, high sensitivite C reaktif protein; RDW: eritrosit dağılım hacmi.

**Şekil 1.** RDW ve hs-CRP dağılımları.



Şekil 2. RDW ve hs-CRP arasındaki ilişki.

Tartışma

Biz bu çalışmada KSX tanısı konulan hastalarda RDW ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi araştırdık. Subklinik inflamasyonu gösteren RDW seviyesinin hs-CRP ile korele olarak KSX de arttığını bulduk.

KSX, angina ile birlikte stres testlerinde miyokard iskemisi bulgusu ve normal koroner anjiyogramın izlendiği bir klinik durumdur(1). Patofizyolojisinde birçok faktör olduğu üzerinde durulsa da henüz tam anlamı ile açıklanamamıştır. Endotelial disfonksiyon ve bozulmuş mikrovasküler dolaşım KSX patogenezinde en çok durulan sebeplerdir(3-6). Mikrovasküler seviyedeki bozulmuş dolaşımın sebebinin endotel disfonksiyona bağlı olduğu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Endotel disfonksiyon ile inflamasyon arasında ilişki olduğu görülmüştür. İnflamasyon, endotelin koruyucu mekanizmasını bozarak makrofajların medial tabakaya invazyonunu kolaylaştırıp aterotrombotik sürecin hızlanmasına neden olmaktadır(21,22). KSX de inflamasyonu gösteren CRP, IL-6 gibi belirteçlerin yükseldiği görülmüştür(7-9).

KSX ile koroner arter hastalığı olan grupları karşılaştıran çalışmalarda CRP seviyesinin aynı seviyede yükseldiği görülmüştür(23). Bizim çalışmamızda hs-CRP' nin kontrol grubuna göre Sendrom-X grubunda anlamlı olarak arttığı bulunurken KAH grubu ile Sendrom X grubu arasında fark olmadığı görülmüştür.

RDW eritrositlerin büyüklüklerinin dağılımını gösteren bir indeks olup rutin bakılan tam kan sayımında analiz edilmektedir. Genellikle aneminin teşhisi ve tedaviye olan yanıtının takibinde kullanılan bir parametre (10) olup aynı zamanda pulmoner emboli(11), akut böbrek yetmezliği(12), pulmoner arteriyel hipertansiyon(13), periferik arter hastalığı(14) ve inmede(15) de yükselmektedir. Son çalışmalarda akut miyokart infarktüsünde, koroner arter hastalığında, kalp yetmezliğinde de RDW seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir(16-20).

İnflamasyonun bir belirteci olarak kabul gören RDW nin CRP gibi inflamatuvar belirteçler ile korelasyonu gösterilmiştir(24). Bizim çalışmamızda RDW seviyesi KSX ve KAH grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu durumun birkaç nedeni olabilir. Bunlardan bir tanesi ineffektif eritropoezdir. İnflamasyonun hakim olduğu bir ortamda ineffektif eritropoez olmaktadır. TNF-alfa, IL-1Beta ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler kemik iliğini eritropoez için gerekli eritroit progenitorlerine karşı desensitize hale getirmekte, eritrositlerin olgunlaşmasını bozmakta ve anizositozun oluşumuna neden olmaktadır(25). Bunun yanında, oksidatif stresin efektif eritrosit yaşam süresini kısalttığı ve hemolize yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir (26). Benzer şekilde, nörohumoral aktivasyonun da anizositozu arttırdığı düşünülerek RDW yi arttığı bulunmuştur(16). Kronik inflamasyon, oksidatif stres ve nörohumoral aktivasyonun aterosklerozun gelişiminde etkili olduğu düşünülür ise RDW nin artışının ateroskleroz gelişiminin takibinde kullanılabilecek basit bir parametre olabileceği düşünülebilir.

Patogenezinde subklinik ateroskleroz ve inflamasyon olduğu düşünülen Sendrom X hastalarında rutinde bakılmasına rağmen bir inflamasyon belirteci olarak göz ardı edilen RDW'nin aslında inflamatuvar durumla ilgili bilgi sağlayabileceğini düşündük.

Kısıtlılıklar

Çalışmanın önemli bir kısıtlayıcı yönü hasta sayısının az olmasıdır. Başka bir kısıtlayıcı yönü beraberinde IL-6, TNF-alfa, demir, vitamin B12, folik asit seviyelerine bakılmamış olmasıdır.

Sonuç

RDW, rutin tam kan sayımında bakılan bir indeks olup KSX hastalarında var olan subklinik inflamasyonu göstermede kullanılabilir bir parametre olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kemp HG, Jr.: Syndrome X revisited. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 507-508.
2. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL: Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-483.
3. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A: Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-1664.
4. Quyyumi AA, Cannon RO, 3rd, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE: Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86: 1864-1871.
5. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
6. İpek G, Bilen E, Kurt M, Karakas MF, Arslantaş U, Yüksel İÖ, Yaşar AS, Bilge M. Metabolic syndrome and Gender Difference: Tissue Doppler Study. *Abant Medical Journal*. 2012; 1(2): 39-44
7. On YK, Park R, Hyon MS, Kim SK, Kwon YJ: Are low total serum antioxidant status and elevated levels of C-reactive protein and monocyte chemotactic protein-1 associated with cardiac syndrome X? *Circ J* 2005; 69: 1212-1217.
8. Li JJ, Zhu CG, Nan JL, Li J, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Qin XW, Zhang CY: Elevated circulating inflammatory markers in female patients with cardiac syndrome X. *Cytokine* 2007; 40: 172-176.
9. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P, Gomez MA, Kaski JC: Elevated circulating soluble form of CD40 ligand in patients with cardiac syndrome X. *Atherosclerosis* 2010; 213: 637-641.
10. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH: Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-326.
11. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, Altay H, Cinar Z, Tandogan I, Yilmaz MB: Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2012; 109: 128-134.
12. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, Kang SW, Choi KH, Yoo TH: Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 589-594.
13. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR: Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011; 97: 1054-1060.
14. Ye Z, Smith C, Kullo IJ: Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1241-1245.
15. Ani C, Ovbiagele B: Relation of baseline presence and severity of renal disease to long-term mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2010; 288: 123-128.
16. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, Kimura G: Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2009; 50: 301-312.
17. Isik T, Uyarel H, Tanboga IH, Kurt M, Ekinci M, Kaya A, Ayhan E, Ergelen M, Bayram E, Gibson CM: Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 51-56.
18. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB: 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: 40-47.
19. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Ayhan E, Turkkan C, Yildirim E, Kirbas V, Onturk ET, Erer HB, Yesilcimen K, Gibson CM: Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 138-144.
20. 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: 312-317.
21. Öztürk S, Öztürk S. Approach of dyslipidemia; as a cardiovascular risk factor. *Abant Med J*. 2012; 1: 89-93
22. Li JJ: Inflammation in coronary artery diseases. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 3568-3575.
23. Eroglu S, Elif Sade L, Yildirir A, Demir O, Bozbas H, Muderrisoglu H: Serum levels of C-reactive protein and uric acid in patients with cardiac syndrome X. *Acta Cardiol* 2009; 64: 207-211.
24. 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: 628-632.

25. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G: The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 635-641.
26. Marinkovic D, Zhang X, Yalcin S, Luciano JP, Brugnara C, Huber T, Ghaffari S: Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest* 2007; 117: 2133-2144..

