



# Atrial Fibrilasyonu Olan İskemik Serebrovasküler İnme Geçirmiş Hastalarda Rekürren Serebrovasküler İnme ile Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği Arasındaki İlişki

## The Relationship Between Recurrent Cerebrovascular Stroke and Erythrocyte Distribution Width in Atrial Fibrillation Patients with Cerebrovascular Stroke

Mustafa Ozan ÇAKIR

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Mustafa Ozan Çakır 0000-0002-0941-1928

**Bu makaleye yapılacak atf:** Çakır MO. Atrial fibrilasyonu olan iskemik serebrovasküler inme geçirmiş hastalarda rekürren serebrovasküler inme ile kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği arasındaki ilişki. Med J West Black Sea. 2023;7(2):161-166.

### Sorumlu Yazar

Mustafa Ozan Çakır

### E-posta

mozancakir@yahoo.com

### Geliş Tarihi

12.08.2023

### Revizyon Tarihi

18.08.2023

### Kabul Tarihi

18.08.2023

### ÖZ

**Amaç:** Atriyal fibrilasyon tromboembolik olaylara sebep olan bir sık görülen bir aritmi türüdür. Kardiyembolik inme önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (KDG, 'Red blood cell distribution width':RDW), kronik inflamasyon ve yüksek oksidatif stres durumunda artabilen bir belirteçtir. Çalışmamızda akut iskemik inme geçiren atriyal fibrilasyon hastalarında KDG düzeyi ile tekrarlayan erken serebrovasküler inme sıklığı arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** İskemik inme tanısı alarak nöroloji servisine yatış yapılan, kardiyoloji konsültasyonu esnasında elektrokardiyografisinde atriyal fibrilasyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların kronik hastalık durumu, kullanılan ilaçlar, yatış sırasında rutin yapılmış olan kan tetkikleri, ekokardiyografi bulguları kayıt altına alındı. Hastalar 3 ay süresince takip edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 164 hastanın yaş ortalaması  $73,6 \pm 9,3$  idi. Hastaların 97'si (%59,1) kadın, 67'si (%40,9) erkek cinsiyette idi. Doksan günlük takip sonucunda 31(%18,9) hastanın tekrarlayan iskemik inme geçirdiği saptandı. Tekrarlayan inme geçirenler ile geçirmeyenler arasında yaş, cinsiyet, kronik hastalık, dislipidemi, sigara kullanımı, ejeksiyon fraksiyonu, CHA2DS2-VASc skoru, NIHSS Skoru düzeyleri, serum CRP düzeyleri, kan trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; KDG düzeyleri ( $14,6 \pm 1,4$  vs  $13,3 \pm 0,8$ ) tekrarlayan inme geçiren hastalarda daha yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ). İskemik inme risk faktörlerinin dahil edilerek uygulandığı çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelinde; KDG seviyelerinin (OR: 3,125; %95 GA: 2,088–5,5603;  $P < 0,001$ ) bağımsız olarak tekrarlayan inme riskini artırdığı görüldü.

**Sonuç:** KDG serebrovasküler inme geçirmiş atriyal fibrilasyon hastalarında 90 gün içinde tekrarlayan serebrovasküler inme görülmesini öngörmede önemli biyobelirteçlerden biri olarak kullanılabilir. Benzer hastalarda sıklıkla bakılan kan KDG düzeyinin prognoz açısından değerlendirilmesi önerilir.

**Anahtar Sözcükler:** Atriyal fibrilasyon, inme, eritrosit indeksleri

### ABSTRACT

**Aim:** Atrial fibrillation is a common type of arrhythmia that causes thromboembolic events. Cardioembolic stroke is an important cause of morbidity and mortality. Red blood cell distribution width (RDW) is a marker that can increase in chronic inflammation and high oxidative stress. In our study, we aimed to examine the relationship between the RDW level and the frequency of recurrent early cerebrovascular stroke in atrial fibrillation patients who had acute ischemic stroke.

**Material and Methods:** Patients who were admitted to the neurology service with the diagnosis of ischemic stroke and had atrial fibrillation in their electrocardiography during the cardiology consultation



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

were included in the study. The patients' chronic disease status, medications used, routine blood tests during hospitalization, and echocardiographic findings were recorded. The patients were followed for 3 months.

**Results:** The mean age of 164 patients included in the study was  $73.6 \pm 9.3$  years. Ninetyseven (59,1%) of the patients were female and 67 (40,9%) were male. As a result of the 90-day follow-up, 31 patients (18,9%) had recurrent ischemic stroke. While there was no statistically significant difference between age, gender, chronic disease, dyslipidemia, smoking, ejection fraction, CHA2DS2-VASc score, NIHSS score levels, serum CRP levels, blood platelet count between those who had recurrent stroke and those who did not; RDW levels ( $14.6 \pm 1.4$  vs  $13.3 \pm 0.8$ ) were found to be higher in patients with recurrent stroke ( $p < 0.001$ ). In the multivariate logistic regression analysis model, in which ischemic stroke risk factors are included; RDW levels (OR: OR: 3.125 ; 95% GA: 2.088 –5.5603;  $p < 0.001$ ) were found to independently increase the risk of recurrent stroke.

**Conclusion:** RDW can be used as one of the important biomarkers in predicting recurrent cerebrovascular stroke within 90 days in atrial fibrillation patients who have had a cerebrovascular stroke. It is recommended to evaluate the blood RDW level, which is frequently checked in similar patients, in terms of prognosis.

**Keywords:** Atrial fibrillation, stroke, erythrocyte indices

## GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında 33 milyon kişiyi etkileyen bir kalp ritmi bozukluğu olup 3 ile 5 kat artmış inme riski oluşturmaktadır (1). AF prevalansı, <55 yaşındaki yetişkinler arasında %0,1 iken, 80 yaş üstü popülasyonda %10'a yükselmektedir (2).

İnme, dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Amerikan Kardiyoloji Derneği'ne göre inme sonrası ölüm oranı 30 günde %10,5, 1 yılda %21,2, 5 yılda %39,8 ve yaşamın sonunda %58,4'e kadar değişmektedir (3,4).

İskemik inme, serebral dolaşımın ateroskleroza, serebral küçük damarların tıkanması ve kardiyak emboli gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (5). Bu nedenler arasında kardiyolojik inme özellikle önemlidir. Kardiyak emboli, diğer iskemik inme alt tiplerinden daha şiddetli felçlere sebep olur (6). Genel inme insidansındaki azalmaya rağmen, kardiyolojik inmeler gelişmiş ülkelerde son yıllarda üç kat artış göstermiştir (7). Demografik değişiklikler ve artan yaşam beklentisi göz önüne alındığında da kardiyak emboli riskinin düşük ve orta gelirli ülkelerde de daha yaygın hale gelmesi olasıdır. İskemik inme geçiren hastalarda rekürren inme sıklığının arttığı görülmüştür (8).

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (KDG), yaklaşık 115 günlük ömrü boyunca dolaşan aynı hücre için ve bir hücreden diğerine değişen bireysel kırmızı kan hücresi hacimlerindeki değişimi ölçer. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği rutin bir tam kan sayımı testinin standart bir bileşenidir. Vasküler hastalıklarda inflamasyon süreci, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunda potansiyel olarak yer alan biyobelirteçlerden biridir ve dolaşımdaki eritrositteki boyut değişimini gösterir. Uzun yıllardır KDG, klinik ortamda anemi tanısında ayırt edici bir parametre olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda KDG, vasküler hastalıklarda bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır (9). Ayrıca beyin dokusu nekrozuna yanıt olarak kullanılabilen bir inflamasyon biyobelirteci olması açısından ilgi uyandırmaktadır.

Birkaç potansiyel mekanizma ile KDG ile inme sonrası prognoz arasındaki ilişki açıklanabilir. İlk olarak inflamasyon ve oksidatif stres durumunda, artan KDG düzeyleri kötü prognoz ilişkili saptanmıştır (10). İkincisi, artan KDG düzeylerinin, kanın oksijen doygunluğu ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Artan KDG değerinin, beyindeki oksijenizasyon kısıtlılığını indirekt olarak gösterebildiği; felç gelişimi ve kötüleşmesi açısından biyobelirteç olarak kullanılabileceği yönünde araştırmalar mevcuttur (2,11,12).

Bu nedenlerle akut iskemik inme geçiren atriyal fibrilasyon hastalarında KDG düzeyi ile tekrarlayan erken serebrovasküler inme sıklığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (protokol no: 2017-99-20/09) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmamıza 2017 ve 2018 yılları arasında Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi acil kliniğine başvurarak iskemik inme tanısı alan, kardiyoloji konsültasyonu esnasında elektrokardiyografisinde atriyal fibrilasyon saptanan, non-vitamin K oral antikoagulan tedavisi alan (yeni tanı atriyal fibrilasyon tanısı konulanlarda taburculuk öncesi başlanan), erişkin, non-valvüler atriyal fibrilasyon hastaları dahil edildi. Yazılı ve sözlü olarak kendisinden veya varisinden çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Akut iskemik inme, görüntüleme metodları ile akut infarktüs kanıtı olan fokal beyin iskemisinin neden olduğu ani nörolojik disfonksiyon olarak tanımlandı. Atriyal fibrilasyon, bir EKG kaydında belgelenen, 30 saniyeden uzun süren, düzensiz, p dalgalarının izlenmediği supraventriküler ritm olarak tanımlandı.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise:

1. Paroksizmal atriyal fibrilasyon saptanması,
2. Hastane yatışı süresince hematolojik hastalık saptanması veya geçmişte hematolojik hastalık öyküsü, hastane yatışı esnasında akut hemoraji gelişmesi,

3. Aktif kanser öyküsü veya başvuru esnasında saptanması,
4. Bağ dokusu hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı veya son 2 aydır kan transfüzyonu veya antienflamatuvar ilaç (sistemik steroidler, immünsüpresif ilaçlar) ile tedavi öyküsü,
5. Ciddi renal veya hepatik disfonksiyonu olarak kabul edildi.

Tüm hastalara ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme VIVID 7 Kardiyovasküler Ultrason Sistemi (Vingmed-General Electric, Horten, Norveç) ile yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler sol yana yatar pozisyonda yapıldı. Parasternal uzun ve kısa eksen, apikal açı gibi standart görüntüleme pencereleri kullanıldı. Ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemiyle ölçüldü. Tüm ekokardiyografik görüntüler deneyimli tek bir kardiyolog tarafından değerlendirildi ve ekokardiyografi raporları kayıt altına alındı.

Tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı için kan örnekleri EDTA içeren tüplere yerleştirildi. Kan hücre çeşitleri otomatik kan sayım cihazı olan Beckman Coulter AU 2700 Plus (Beckman Coulter, Tokyo, Japonya) ile tespit edildi.

Hastane kayıtlarından veya hastalardan anamnez alınarak kronik hastalık durumu (özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık -kardiyoembolik risk faktörleri), kullanılan ilaçlar, yatış sırasında rutin yapılmış olan kan tetkikleri ve hastaların iletişim bilgileri kayıt altına alındı. Hastalar tedavileri standart kardiyoloji ve nöroloji uluslararası tedavi kılavuz tavsiyelerine uygun olarak düzenlendi.

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışma boyunca taburcu olabilen tüm hastalar rutin kardiyolojik kontrollere çağrılarak veya telefon ziyaretleri ile 3 ay süresince takip edildi. Geçici iskemik atak veya iskemik inme çalışmanın sonlanım noktası olarak kabul edilerek tekrarlayan iskemik inme başlığı altında sınıflandırıldı.

Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylanmış, her hasta için yerel uygulamaya göre sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelere uygun yürütülmüştür.

### İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler, Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Pearson Ki-kare testi ve Fisher Kesin Ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

Çalışma grupları, tekrarlayan iskemik inme varlığına veya yokluğuna göre tanımlandı. Ana amaç olarak tekrarlayan iskemik inme oluşumunu artırdığı kendi çalışmamızda görülmüş olan veya daha önce uluslararası kabul görmüş, geniş kohort çalışmaları ile rekürren iskemik veya kardiyovasküler risk artışına yol açtığı kanıtlanmış olan risk faktörleri incelendi. Tekrarlayan iskemik inme oluşumu için olası risk faktörlerinin oranını tahmin etmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Çalışmamızda RDW düzeyi dışında tek değişkenli bir modelde  $p < 0.20$ 'de saptanan bir klinik parametre saptanmaması üzerine tekrarlayan iskemik inme oluşumu ile ilgili bağımsız risk faktörleri modele eklenerek çoklu lojistik regresyon analizleri uygulandı. En uygun modeli seçmek için backward stepwise yöntemi kullanıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve tüm karşılaştırmalar için  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler, Windows için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 20 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

### BULGULAR

Çalışmaya toplam 164 hasta dahil edildi. Hastaların 97'si (%59,1) kadın, 67'si (%40,9) erkek cinsiyette idi. Yaş ortalamasının  $73,6 \pm 9,3$  olduğu idi. Hastaların 143'ünün (%87) kadın, hipertansiyon, 76'sının (%46) diyabetes mellitus, 10'unun kalp yetersizliği, 55'inin ( $p=33$ ) hiperlipidemi tanısı mevcuttu. %40'ında ( $n=66$ ) sigara öyküsü vardı. Hastaların ortalama KDG düzeyleri  $13,6 \pm 1,07$ , trombosit ölçümü  $233.376$  ( $190.000-480.000$ ) olarak saptandı.

Hastaların 90 günlük takipleri sonucunda 31 hastanın (%18,9) tekrarlayan iskemik inme geçirdiği görüldü. Hastalar rekürren inme geçirip geçirmeyenler olarak sınıflandırıldığında; rekürren inme geçirenlerle geçirmeyenler arasında yaş ( $p=0,787$ ), cinsiyet ( $p=0,841$ ), hipertansiyon ( $p=0,988$ ), konjestif kalp yetersizliği ( $0,402$ ), ejeksiyon fraksiyonu ( $p=0,430$ ), diyabetes mellitus ( $p=0,344$ ), kronik obstrüktif akciğer hastalığı ( $p=0,402$ ), koroner arter hastalığı ( $p=0,813$ ),  $CHA_2DS_2-VASc$  skoru ( $p=0,704$ ), sigara kullanım alışkanlığı ( $p=0,535$ ), dislipidemi ( $p=0,704$ ), NIHHS Skoru düzeyleri ( $p=0,693$ ), serum CRP düzeyleri ( $p=0,312$ ), kan trombosit sayısı ( $p=0,322$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RDW düzeyleri ( $14,6 \pm 1,4$  vs  $13,3 \pm 0,8$ ) rekürren inme geçiren hastalarda, geçirmeyenlere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1).

Rekürren inme geçirme riski açısından olası risk faktörlerinin oranını tahmin etmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Olası risk faktörlerinin tek değişkenli regresyon analizinde sadece KDG düzeyinin tekrarlayan inme riski ile ilişkili olduğu görüldü. Ancak tıp literatüründe çok kez kanıtlanmış (diyabetes mellitus, koroner arter

hastalığı gibi) tromboemboli ve rekürren iskemik inme risk faktörleri, univariate analizde anlamlı olmamasına rağmen çoklu lojistik regresyon regresyon analizine tekrar dahil edilerek analiz tekrarlandı. Regresyon analizinde kalp yetersizliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi klinik tablolar, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru içerisindeki skorlamaya büyük etki gösterdiğinden; istatistiksel anlamda multicollinearity hatasına yol açmasının engellenmesi amacıyla çok değişkenli analize dahil edilmedi.

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, KDG düzeylerini içeren çoklu lojistik regresyon analizi modelinde; KDG seviyelerinin (OR: 3.125 ; %95 GA: 2,088 –5,5603; p< 0,001) bağımsız olarak tekrarlayan inme riskini artırdığı görüldü (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda serberovasküler inme geçirmiş atriyal fibrilasyon hastalarında, hastane başvurusunda ölçülen artmış bazal KDG düzeylerinin diğer iskemik inme risk faktörlerinden bağımsız olarak ilk 90 günde tekrarlayıcı inme riskini artırdığı görüldü. Çalışmamız atriyal fibrilasyon gibi tromboemboli oluşturma riski yüksek bir hasta grubunda yapılmıştır. Atriyal fibrilasyon sık görülen bir aritmidir. Tromboembolik olaylar AF'nin sebep olduğu morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. İskemik inme ve ölüm riskini artırır (13). AF'li hastalarda iskemik inme riski 5-7 kat daha fazladır (14). Çalışmamızda erken dönemde tekrarlayan iskemik inme sıklığının literatüre oranla fazla olmasının, atriyal fibrilasyon gibi özel bir hasta grubunu içermesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

**Tablo 1:** Tekrarlayan İnme geçiren ve geçirmeyen atriyal fibrilasyon hastalarının temel özellikleri.

Parametreler	90 gün içinde tekrarlayan inme geçirmeyenler (n=133)	90 gün içinde tekrarlayan inme geçirenler (n=31)	p
Yaş,* [yıl, medyan (Min.-Maks.)]	74 (45-89)	78 (56-95)	0,787
Kadın cinsiyet, Medyan (Min.-Maks.)]	78 (%58,6)	19 (%61,3)	0,841
Hipertansiyon	116 (%87,2)	27 (%87,1)	9,000
Konjestif kalp yetersizliği	7 (%5,3)	3 (%9,7)	0,402
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, %	54,6 ± 8,5	55,0 ± 10,2	0,430
Diyabetes mellitus	64 (%48,1)	12 (%38,7)	0,344
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	7 (%5,3)	3 (%9,7)	0,402
Koroner arter hastalığı	30 (%22,6)	6 (%19,4)	0,813
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skoru	5,43 ± 1,2	5,32 ± 1,4	0,704
Sigara alışkanlığı	52 (%39,1)	14 (%45,2)	0,535
Dislipidemi	41 (%30,8)	14 (%45,2)	0,704
Sol ventrikül hipertofisi	75 (%56,4)	16 (%51,6)	0,630
NIHHS Skoru	6,20 ± 4,2	5,90 ± 4,6	0,693
C-reaktif protein (mg/dl)	1,57 ± 3,8	0,88 ± 1,2	0,312
Trombosit sayısı	236,3 ± 78,8	220,8 ± 75,0	0,322
Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği	13,3 ± 0,8	14,6 ± 1,4	<0,001

\* Medyan (Minimum-Maksimum), **NIHHS Skoru:** National Institutes of Health İnme Ölçeği, **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru:** konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabetes mellitus, inme, vasküler hastalık, cinsiyet kısaltmalarından oluşan skorlama sistemi), Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan olarak sunuldu ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak tanımlandı.

**Tablo 2:** Tekrarlayan inme bağımsız belirleyicilerini gösteren tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri.

Parametreler	Tek Değişkenli Regresyon Analizleri		Çok Değişkenli Regresyon Analizleri	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Hipertansiyon	1,011 (1,315–3,247)	0,985	1,086 (0,257–4,589)	0,910
Diabetes Mellitus	1,469 (0,661–3,264)	0,346	1,212 (0,475–3,095)	0,687
Kalp yetersizliği	1,186 (0,321–4,381)	0,798	1,506 (0,281–8,057)	0,632
Koroner Arter Hastalığı	1,214 (0,456–3,232)	0,692	1,226 (0,335–4,484)	0,758
Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği	3,449 (2,103–5,658)	<0,001	3,125 (2,088–5,603)	<0,001

CI: Confidence interval, OR: Odds ratio

AF gelişiminin inflamasyon ile bağlantılı olduğuna yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur. Çeşitli inflamatuvar markerlar atriyal fibrilasyon ile ilişkili saptanmıştır (15). AF'de kronik inflamatuvar değişiklikler sonucu ortaya çıkan inefektif eritropoez yüksek KDG seviyelerine sebep olur (16).

Tam kan sayımı günlük pratikte sıklıkla kullanılan ucuz ve kolay ulaşılabilir bir testtir. KDG tam kan sayımı testi içerisinde incelenmekte olup kan hastalıkları, anemi ve inflamatuvar durumları göstermede kullanılır(17). KDG dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki farklılıkları gösterir. KDG seviyesindeki artış, kronik inflamasyon ve yüksek oksidatif stres bulgusudur (18). Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KDG ve nörona özgü enolaz serum seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur ( $r=0.275$ , %95 CI: 0.187-0.359,  $p<0.001$ ), bu da akut iskemik inmeli bireylerde KDG ile nöronal hasar arasında önemli bir pozitif ilişki olduğunu göstermiştir (19).

Son yıllarda artmış KDG seviyeleri ile komplike serebrovas-küler inme ilişkisine dair giderek artan çalışma sonuçları ilgi uyandırmaktadır. 3.487.896 hastayla yapılan 31 çalışmanın kapsamlı bir meta-analizinde, artmış KDG düzeylerinin iskemik inme için anlamlı bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (OR/RR 1.528; %95 GA = 1.372-1.703) (20). Tromsø Çalışmasının dördüncü fazına katılan 25.992 deneye ilişkin yapılan çalışmada KDG 'de %1'lik bir artışın %13 daha yüksek inme riskine yol açtığı bulunmuştur (21). Ayrıca retrospektif bir kohort çalışması, KDG değerleri %14,5'in üzerinde olan hastalarda 1 yıllık mortalite ve daha kısa sağkalım riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (2).

Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma iskemik inme geçiren atriyal fibrilasyon hastalarında erken dönem rekürren inme sıklığının KDG düzeyleri ile ilişkisini inceleyen ilk prospektif çalışmadır. Shen ve arkadaşlarının, henüz yayınlanan, 2007 ve 2017 yıllarını kapsayan, median takip süresi 61 ay olan 6402 iskemik inme hastasının dahil edildiği popülasyon tabanlı kohort çalışması; literatürde görülen ve rekürren iskemik inme sıklığını araştıran tek çalışmadır. Bu çalışmada uluslararası kılavuzlara göre oral antiagregan veya anti-koagulan tedavi almalarına rağmen, inme geçiren hastalar, tekrarlayan iskemik inme açısından yüksek risk altında olduğu görülmüştür. Ek olarak, başlangıçta daha yüksek bir KDG'nin artmış tekrarlayan iskemik inme riski ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızla Shen ve arkadaşlarının çalışması arasındaki temel fark, çalışmamızın sadece atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılmış olması, takip süresinin daha kısa olması, sayısal olarak daha kısıtlı bir hasta grubunda yapılmış olmasıdır. Ancak bizim çalışmamızdaki temel bulgular da, bu çalışmayla benzer şekilde; artan bazal KDG değerlerinin tekrarlayan iskemik inme riskini bağımsız olarak artırdığıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle çalışma tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen

hasta grubu kısıtlı düzeydedir. Çalışmamızda takip süresince hastalarda gelişen kanama veya kardiyovasküler komplikasyon verileri kaydedilememiştir.

Çalışmamızın güçlü yanları ise tüm laboratuvar testlerinin aynı laboratuvarında, aynı cihazda standardize edilmiş olarak yapılmış olması ve prospektif bir çalışma olmasıdır. Atriyal fibrilasyon hastalarında KDG düzeyleri ve tekrarlayan iskemik emboli riski açısından geniş katılımlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Teşekkür

Emeklerinden dolayı inme tanı ve tedavisinde katkısı olan Dr. Şenol Yavuz'a ve kan testlerini yapan ve yorumlayan Dr. Metin Gezici'ye teşekkür ederiz.

#### Yazar Katkı Beyanı

Fikir, tasarım, veri ve literatür taraması, kaynak araştırması, makale yazımı, analiz, yorum: **Mustafa Ozan Çakır**.

#### Çıkar Çatışması

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

#### Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (protokol no: 2017-99-20/09) alındı.

#### Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001 May 9;285(18):2370-5.
3. Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016 Jan 26;133(4):e38-360.

4. Turcato G, Cappellari M, Follador L, Dilda A, Bonora A, Zannoni M, Bovo C, Ricci G, Bovi P, Lippi G. Red Blood Cell Distribution Width Is an Independent Predictor of Outcome in Patients Undergoing Thrombolysis for Ischemic Stroke. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Feb;43(1):30-35.
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35-41.
6. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996 Oct;27(10):1760-4.
7. Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD. Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. *Stroke.* 2014 Nov;45(11):3208-13.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014 Feb 25;129(8):837-47.
9. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis.* 2015 Oct;7(10):E402-11.
10. 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(2):86-105.
11. Tomkiewicz-Pajak L, Plazak W, Kolcz J, Pajak J, Kopec G, Dluzniewska N, Olszowska M, Moryl-Bujakowska A, Podolec P. Iron deficiency and hematological changes in adult patients after Fontan operation. *J Cardiol.* 2014 Nov;64(5):384-9.
12. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkin JM. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. *Adv Exp Med Biol.* 2013;765:211-216.
13. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Röther J, Cacoub PP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Jul;40(1):9-16.
14. Rao MP, Pokorney SD, Granger CB. Atrial fibrillation: a review of recent studies with a focus on those from the duke clinical research institute. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014:901586.
15. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 4;60(22):2263-70.
16. Güngör B, Özcan KS, Erdinler İ, Ekmekçi A, Alper AT, Osmonov D, Çalık N, Akyuz S, Toprak E, Yılmaz H, Yıldırım A, Bolca O. Elevated levels of RDW is associated with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 May;37(4):404-10.
17. Yümün G., Kahraman N, Kağan AS, Çayır M, Rodoplu O, Derih AY. The predictive value of preoperative red cell distribution width on clinical outcomes in patients underwent coronary artery bypass grafting operation 2014;8(3):116-120
18. Sarikaya S, Şahin Ş, Akyol L, Börekçi E, Yılmaz YK, Altunbaş F, Karaman K. Is there any relationship between RDW levels and atrial fibrillation in hypertensive patient? *Afr Health Sci.* 2014 Mar;14(1):267-72.
19. Hong RH, Zhu J, Li ZZ, Yuan J, Zhao P, Ding J, Fan QL, Yang J, Liu BG, Cai J, Zhu DS, Guan YT. Red blood cell distribution width is associated with neuronal damage in acute ischemic stroke. *Aging (Albany NY).* 2020 May 23;12(10):9855-9867.
20. Song SY, Hua C, Dornbors D 3rd, Kang RJ, Zhao XX, Du X, He W, Ding YC, Meng R. Baseline Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Stroke Occurrence and Outcome: A Comprehensive Meta-Analysis of 31 Studies. *Front Neurol.* 2019 Nov 26;10:1237.
21. Lappegård J, Ellingsen TS, Skjelbakken T, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Brox J, Brækkan SK, Hansen JB. Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke. The Tromsø Study. *Thromb Haemost.* 2016 Jan;115(1):126-34.
22. Shen Z, Huang Y, Zhou Y, Jia J, Zhang X, Shen T, Li S, Wang S, Song Y, Cheng J. Association between red blood cell distribution width and ischemic stroke recurrence in patients with acute ischemic stroke: a 10-years retrospective cohort analysis. *Aging (Albany NY).* 2023 Apr 12;15(8):3052-3063.