

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Eritrosit Dağılım Aralığının (RDW) Değerlendirilmesi

Evaluation of Red Cell Distribution Width (RDW) in Patients with Acute Coronary Syndromes

Ceren ŞEN TANRIKULU¹, Serhat KARAMAN¹, Selami DEMİRELLİ², Ethem ACAR¹,
Hüseyin ŞAHİN¹, Esra POYRAZ²

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Erzurum

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Erzurum

Geliş Tarihi / Received: 15.02.2013

Kabul Tarihi / Accepted: 15.03.2013

ÖZET

Amaç: Günümüzde yeni bir risk belirteci olarak tanımlanmış olan eritrosit dağılım aralığı (RDW), birçok kardiyovasküler hastalıkta mortalite ve morbiditenin prediktif bir değeri olarak gösterilmektedir ve tam kan sayımında rutin olarak çalışılmaktadır. Biz, RDW'nin, akut koroner sendromlu (ACS) hastalarda yükselbileceğini düşündük ve çalışmamızda ACS'nin klinik ve anjiyografik sınıflaması üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ACS'li 236 hasta, kalp yetmezlikli 46 hasta ve 136 kontrol grubu hastası dahil edildi. ACS grubundaki hastalar klinik olarak 4 alt gruba (stabil AP, unstabil AP, akut MI ve non-kardiyak AP) ve anjiyografik olarak 3 alt gruba (kritik damar darlığı, non-kritik damar ve normal) ayrıldı. Gruplar ve grupların alt tipleri çalışılan laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Kalp yetmezliği grubuyla diğer gruplar arasında total kolesterol, trigliserid, kalsiyum ve lökosit (WBC) seviyelerine göre anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,05$). Tüm gruplar arasında üre, kreatinin, albümin, nötrofil yüzdesi, RDW ve troponin seviyelerine göre anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,05$). Klinik sınıflamada, troponin seviyelerine göre akut MI grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut iken ($p<0,05$), RDW seviyelerine göre anlamlı bir fark bulunamadı. Anjiyografik değerlendirmede RDW seviyelerine göre anjiyografisi normal olanlar ile diğer gruplar arasında belirgin bir fark mevcuttu ($p<0,05$).

Sonuç: Biz akut koroner sendromlu ve kalp yetmezlikli hastalarda RDW seviyelerini yüksek tespit ettik, fakat ACS'nin alt tipleri arasında anlamlı bir fark bulamadık. Sonuç olarak biz RDW'nin acil servise başvuran ACS'li hastaların değerlendirilmesi için diğer kardiyak belirteçlerle birlikte göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom; eritrosit dağılım aralığı; troponin.

ABSTRACT

Objective: The RDW a recently described novel risk marker has been shown to be predictive of morbidity and mortality in variety of cardiovascular settings, and routinely reported as part of the complete blood count. We thought that RDW can increase in patient with ACS and investigated the effect of RDW on the clinical and angiographic classification of ACS.

Material and Methods: 236 patients with ACS, 46 patients with heart failure and 136 control patients were included to the study. ACS group divided into four subgroups clinically (stabil AP, unstabil AP, acute MI, non-cardiac AP) and angiographically divided into three subgroups (critical vascular occlusion, non-critical vascular occlusion, normal). The groups were compared according to laboratory parameters.

Results: There was difference between heart failure group and the other groups according to levels of total cholesterol, triglyceride, calcium and WBC. There was difference in all groups according to levels urea, creatinine, albumin, neutrophil count, RDW and troponin ($p<0.05$). In clinical classification, There was no difference in levels of RDW while there was a difference between acute MI group and the others in troponin level ($p<0.05$). In angiographic evaluation, there was difference between normal group and the others according to levels RDW ($p<0.05$).

Conclusion: We detected that RDW were increased in patients presenting with ACS and heart failure, but we saw no difference between the subtypes of ACS. In conclusion, we think that RDW might be considered with other cardiac markers for the evaluation of ACS patients admitted to emergency departments.

Keywords: Acute coronary syndrome; red cell distribution width; troponin.

GİRİŞ

Kırmızı küre dağılım aralığı (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin heterojenitelerinin bir ölçüsü olup, tam kan sayımı sırasından rutin olarak çalışılmaktadır. Yüksek RDW genellikle artmış eritrosit yıkımı (hemoliz), nutrisyonel eksiklik (demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği) ya da kan transfüzyonu sonucunda oluşabilmektedir (1). Ayrıca kronik inflamasyon ve nörohumoral aktivasyona bağlı inefektif eritropoezis sonucunda da RDW yüksekliği görülmektedir. İnflamasyon esnasında inflamatuvar sitokinler eritrosit maturasyonunu süprese etmekte ve dolaşıma juvenil eritrosit girişine neden olarak eritrosit heterojenitesinin artmasına yol açmaktadır (2- 4).

Koroner arter hastalıkları ile yüksek RDW arasında güçlü bir ilişki bulunmakla birlikte altta yatan mekanizma halen tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda nörohumoral sistem aktive olmakta ve nörohumoral mediatörlerin dolaşımdaki seviyelerinin artmasına bağlı eritropoezis süreci hızlanmakta, sonuçta RDW yükselmektedir (4-6). Üstelik yapılan iki büyük çalışmada yüksek RDW'nin koroner arter hastalıklarında anemiden bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuş ve mortalitedeki artışla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (7, 8).

Bundan dolayı genellikle hemolitik bozukluklar ve anemilerde retikülositozun bir göstergesi olarak kullanılan RDW, günümüzde kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve ayrıca pulmoner hipertansiyonda yeni bir prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (9, 10).

Biz RDW'nin, akut koroner sendromlu (ACS) hastalarda yükselebileceğini düşündük ve RDW'nin diğer konvansiyonel kardiyak belirteçlerle birlikte ACS'nin klinik ve anjiyografik sınıflaması üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Planı ve Hasta Grupları

Bu çalışma, bölge etik kurul onayı alındıktan sonra üçüncü basamak bir bölge eğitim ve araştırma hastanesinde yapıldı. Çalışmaya 01 Ocak 2012- 30 Haziran 2012 tarihleri arasında acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve koroner arter hastalığı tanısıyla yatırılan 236 hasta (ACS grubu) ile kalp yetmezliği olan 46 hasta ve kontrol grubu için de 136 sağlıklı birey dahil edildi. Retrospektif olarak yapılan çalışmanın verileri hasta dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. ACS grubundaki hastalar tarif ettikleri

semptomlar, ekokardiyografik ve elektrokardiyografik bulgular, laboratuvar ve/veya anjiyografik bulgular doğrultusunda klinik tanılarına göre 4 alt gruba (stabil AP=16 hasta, unstabil AP=60 hasta, akut miyokard enfarktüsü (MI)=151 hasta, non-kardiyak AP=9 hasta), anjiyografi sonuçlarına göre 3 gruba (kritik (majör) damar darlığı=129 hasta, non-kritik (minör) damar darlığı=73 hasta ve anjiyografisi normal olanlar=34 hasta). Kalp yetmezliği grubu ve kontrol grubundaki hastalara anjiyografi yapılmadı.

Oral veya parenteral antikoagülan, anti-inflamatuvar ya da antiagregan ilaç kullananlar, bilinen anemisi olanlar, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, daha önceden malignite tanısı alanlar, acile gelişleri esnasında kardiyopulmoner arrest olan hastalar ile dosya ve otomasyon kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Gruplar lipid profili (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid), biyokimyasal tetkikler (üre, kreatinin, kalsiyum, potasyum ve albümin), tam kan sayımı (CBC) ve troponin açısından karşılaştırıldı. Ayrıca klinik ve anjiyografik görünümüne göre oluşturulmuş alt gruplar RDW ve troponin açısından karşılaştırıldı.

Biyokimyasal Analiz ve RDW Ölçümü

Bütün hastalardan, acil servis protokollerine göre antianjinal ve antikoagülan tedavi başlanmadan önce kan örnekleri alınmaktadır. Tam kan sayımı Beckman Coulter (Bayer Healthcare LLC, Diagnostic Division, Tarrytown, New York) otoanalizatörü kullanılarak, biyokimyasal parametreler ve troponin ölçümü ise Roche Hitachi Modular P model (İsviçre) biyokimya analizöründe çalışılmıştır.

Koroner Anjiyografi Yöntemi

Koroner anjiyografi işlemi Siemens Artis zee floor-mounted sistemi (Forchheim, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 15.0 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi ve analizinde Ki-kare testi (ve/veya Fisher's kesin testi) kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ve iki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılması analizinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamli olan grupların belirlenmesi Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Tüm sonuçlar için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve koroner arter hastalığı tanısıyla yatırılan 236 hasta (akut koroner sendrom (ACS) grubu) ile kalp yetmezliği olan 46 hasta ve kontrol grubu için de 136 sağlıklı birey dahil edildi. Yaş ortalaması ACS grubunda $62,97 \pm 13,15$, kalp yetmezliği grubunda $70,67 \pm 13,23$ ve kontrol grubunda $63,37 \pm 14,84$ idi. Erkek/ Kadın oranı ise sırasıyla 166/70, 26/20 ve 95/41 idi. Klinik sınıflandırmaya göre çalışma grubundaki hastaların büyük bir çoğunluğu akut MI hastalarından oluşmaktaydı (151 hasta, % 64). Anjiyografik sınıflandırmaya göre ise hastaların yarıdan fazlasında (% 54,7) kritik damar darlığı mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo I).

Gruplar arasındaki temel karakteristik parametrelere ait veriler Tablo II' de verilmiştir. Lipid profili analizine göre kalp yetmezliği grubuyla diğer gruplar arasında total kolesterol ve trigliserid seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0,05$). ACS grubunda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri daha yüksek ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri daha düşük bulunurken bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (LDL için $p = 0,118$ ve HDL için $p = 0,905$).

Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesine bakıldığında; üre ve kreatinin değerleri kalp yetmezliği grubunda diğer gruplara göre oldukça yüksek, kalsi-

yum ve albümin değerleri ise oldukça düşüktü ve tüm gruplar açısından bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı (üre, kreatinin ve albümin için $p < 0,001$, kalsiyum için $p < 0,05$). Potasyum değerlerine göre ACS grubuyla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0,05$).

CBC analizinde ise kalp yetmezliği grubuyla diğer gruplar arasında lökosit (WBC), nötrofil yüzdesi ve RDW seviyelerine göre anlamlı bir fark mevcuttu (WBC ve nötrofil yüzdesi için $p < 0,05$ ve RDW için $p < 0,001$) ve mevcut değerler kalp yetmezliği grubunda daha yüksekti. ACS grubunda RDW değerleri yüksekti ve kontrol grubuna göre bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Troponin değerleri ACS grubunda daha yüksekti ve diğer gruplara göre bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Klinik sınıflamaya göre ACS alt grupları arasında troponin değerlerine göre akut MI grubuyla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0,05$). RDW değerlerine göre klinik alt gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo III).

Anjiyografik sınıflamaya göre ACS alt grupları arasında troponin değerlerine göre kritik damar darlığı olan grupta diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p < 0,05$). RDW değerlerine göre ise anjiyografisi normal olanlarda RDW değerleri daha yüksek olup diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo IV).

Tablo I: ACS grubundaki hastaların klinik ve anjiyografik sınıflaması.

	ACS Grubu (n / %) (n=236)	p değeri
Klinik Sınıflama		<0.001
Stabil anjina pektoris	16 (% 6.8)	
Unstabil anjina pektoris	60 (% 25.4)	
Akut MI	151 (% 64.0)	
Non-kardiyak anjina pektoris	9 (% 3.8)	
Anjiyografik sınıflama		<0.001
Kritik (Major) damar darlığı	129 (% 54.7)	
Non-Kritik (Minör) damar darlığı	73 (% 30.9)	
Normal	34 (% 14.4)	

Tablo II: Gruplar arasında temel karakteristik parametrelerin karşılaştırılması.

	ACS Gr. (n=236)	Kalp Yetmezliği Gr. (n=46)	Kontrol Gr. (n=136)	p değeri
Demografik Özellikler				
Yaş (yıl)	62.97±13.15	70.67±13.23	63.37±14.84	<0.05
Cinsiyet (E/K)	166/70	26/20	95/41	0.170
Lipid Profili				
Total kolesterol (mg/dL)	182.91±47.60	178.43±56.56	161.75±37.71	#<0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	121.84±47.38	114.13±46.45	115.68±35.90	0.118
HDL kolesterol (mg/dL)	39.04±11.01	39.56±13.13	40.19±11.96	0.905
Trigliserid (mg/dL)	77.91±13.62	136.84±95.39	114.11±58.34	#<0.05
Biyokimyasal Analiz				
Üre (mg/dL)	43.10±23.11	66.73±34.20	35.06±14.96	*<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.98±0.45	1.39±0.83	1.11±0.31	*<0.001
Kalsiyum (mmol/L)	8.93±0.67	8.69±0.76	9.04±0.92	#<0.05
Potasyum (mmol/L)	4.31±0.52	4.59±0.67	4.29±0.41	§<0.05
Albumin (g/dL)	4.18±0.37	3.93±0.47	4.40±0.42	*<0.001
Tam Kan Sayımı				
WBC (x1000/uL)	9.92±3.48	10.47±4.82	8.77±2.17	#<0.05
Nötrofil sayısı (%)	67.87±13.67	75.35±12.72	63.02±12.54	*<0.05
Hemoglobin (g/dL)	14.43±2.13	13.42±2.31	14.52±1.93	§<0.05
RDW (%)	14.34±1.79	16.13±2.24	13.58±1.20	*<0.001
Kardiyak Belirteç				
Troponin (ng/mL)	6.90±1.42	1.28±0.36	0.98±0.17	*<0.001

(#) Kalp yetmezliği ile diğer gruplar arasında, (*) Tüm gruplar arasında, (§) ACS grubuyla diğer gruplar arasında

Tablo III: Klinik sınıflandırmaya göre RDW ve troponin analizi.

	RDW (%)	Troponin (ng/mL)
Stabil anjina pektoris	13.90 ± 1.38	5.79 ± 0.02
Unstabil anjina pektoris	14.98 ± 2.41	2.89 ± 0.89 [#]
Akut MI	14.07 ± 1.21	9.07 ± 1.58
Non-kardiyak anjina pektoris	15.95 ± 364	0.43 ± 0.86

(#) p<0.05 diğer gruplara göre.

Tablo IV: Anjiyografik sınıflandırmaya göre RDW ve troponin analizi.

	RDW (%)	Troponin (ng/mL)
Kritik (Major) damar darlığı	14,08 ± 1,30	9.46 ± 1.59 [#]
Non-kritik (Minör) damar darlığı	14,41 ± 1,81	4.93 ± 1.31
Normal	15.64 ± 2.84 [#]	2.08 ± 0.65

(#) p<0.05 diğer gruplara göre.

TARTIŞMA

RDW, dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin ölçüsündeki değişkenliğin bir göstergesi olup, tam kan sayımında rutin olarak çalışılmaktadır ve yükselmiş RDW periferik kandaki retikülositlerin heterojenitesindeki artma olarak bilinmektedir (1, 11).

Yüksek RDW seviyeleri hemoliz, demir, vitamin B12 ve folat gibi vitaminlerin alımındaki eksiklikleri ya da kan transfüzyonundan sonra görülebilir. Ayrıca trombotik trombositopenik purpura, inflamatuvar

barsak hastalığı ve gebelikte de RDW seviyeleri yükselir (12, 13). Biz çalışmamıza, çalışma sonuçlarını etkileyeceğinden dolayı anemisi olan hastaları dahil etmedik.

Koroner arter hastalığı ile RDW arasında ilişki olduğu bilinmesine rağmen altta yatan patofizyolojik mekanizma hala tam olarak belirlenememiştir. Öne sürülen patofizyolojik mekanizmalardan birincisi, aterosklerotik süreçte önemli bir role sahip olan

inflamasyon dolaşıma tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve IL-6 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmakta ve bunların eritropoietin üzerinde süpresif etkilerinden dolayı hemoglobin sentezi bozulmakta, dolaşıma juvenil eritrositler girmekte ve RDW seviyeleri artmaktadır (2,9,13). İkincisi, ACS esnasında yükselmiş olan nörohumoral aktivite sonucu ortaya çıkan mediatörler eritropoezisi stimüle etmekte ve RDW seviyeleri artmaktadır. Sonucusu ACS' ye sekonder ortaya çıkan adrenerejik aktivasyon kemik iliği cevabını etkilemekte ve birinci mekanizma ya benzer bir yol ile RDW' yi artırmaktadır (14). Ayrıca inflamasyon durumlarında yüksek C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon oranları (ESR) ile RDW arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15). Ferruci ve arkadaşları (16) anemisi olmayan yaşlı hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında da eritropoietin konsantrasyonuyla yüksek inflamatuvar sitokinler arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır. Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta dosyalarında inflamasyonu göstermede sadece WBC ve nötrofil yüzdesini inceledik. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre kalp yetmezliği grubunda ve ACS grubunda inflamasyon parametrelerini kontrol grubuna göre daha yüksek tespit ettik ve bu sonuçlarda literatürle uyumlu oldu.

Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığının morbiditesi ve mortalitesi ile yüksek RDW arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda ACS'lu hastalarda hastane ve uzun dönem mortalitede yüksek RDW' nin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (17- 19). Benzer şekilde Işık ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında (20) RDW' nin koroner arter hastalığının tespitinde ve şiddetinde önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Warwick ve arkadaşları (21) da koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda uzun dönem mortalitede RDW' nin önemli bir risk parametresi olduğunu vurgulamışlardır. Lippi ve arkadaşları (22) ise yaptıkları çalışmalarında acil servise başvuran hastalarda yüksek RDW' nin kardiyak belirteçlerle birlikte kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda biz RDW düzeylerini ACS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, ancak kalp yetmezliği grubuna göre ise daha düşük tespit ettik. ACS klinik alt gruplarında ise RDW' nin troponine bir üstünlüğü olmadığını, ancak anjiyografik alt gruplarında ise kritik ve non-kritik darlığı olanlarda normal hastalara göre daha düşük olduğunu tespit ettik.

Kalp yetmezlikli hastalar üzerinde yapılan büyük popülasyonlu çalışmada yüksek RDW' nin mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (23). Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği esnasında ortaya çıkan oksidatif stresin, inflamasyonun ve hemodinamik aşırı yükün RDW' yi artırdığı öne sürülmektedir (15, 24). Nishizaki ve arkadaşları (26) yaptıkları çalışmalarında fatal kalp yetmezliğinde oldukça yüksek RDW değerlerini saptamışlar ve bunun inflamasyonla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda en yüksek RDW değerlerini kalp yetmezliği grubunda tespit ettik. Ayrıca inflamatuvar belirteçleri de kalp yetmezliğinde diğer gruplara oranla oldukça yüksek bulduk.

Sonuç olarak, tam kan sayımının bir parçası olarak ek bir maliyet gerektirmeden çalışılabilen RDW düzeylerinin acil servise başvuran hastalarda koroner arter hastalıklarının mortalite ve morbiditesinin belirlenmesinde diğer konvansiyonel kardiyak parametrelerle birlikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca RDW düzeylerinin koroner sendromların ve kalp yetmezliğinin şiddetini göstermede, kısa ve uzun dönem morbidite ve mortaliteyi tespit etmede büyük öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz. Ancak RDW düzeylerinin hastalığın başlangıcını tespit etmek, belli sürede göstermiş olduğu artışın morbidite ve mortaliteyi ne derecede etkilediğini göstermek için daha kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Limitasyonları

Bizim çalışmamızda birkaç kısıtlama bulunmaktadır. Birincisi, çalışmamızda ACS alt tipi olmamasına rağmen non-kardiyak AP, RDW' nin tanı da önemini göstermek açısından ACS grubuna dahil edilmiştir. İkincisi, inflamasyonu göstermede ESR ve CRP gibi testler çalışılmamıştır. Üçüncüsü, hastaların acil servise başvuru esnasında ardışık RDW düzeyleri çalışılmamıştır. Sonucusu, kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite değerlendirilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. J Emerg Med 1991;9(1):71-4.
2. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. Perfusion 2005;20(2):83-90.

3. Kato H, Ishida J, Imagawa S, et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB J* 2005;19(14):2023-5.
4. Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994;121(3):181-6.
5. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease. *Am J Med* 2006;119(4):355.e1
6. Dai DF, Hwang JJ, Lin JL, et al. Joint effects of N-terminal pro-B-type-natriuretic peptide and C-reactive protein vs angiographic severity in predicting major adverse cardiovascular events and clinical restenosis after coronary angioplasty in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 2008;72(8):1316-23.
7. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009;169(5):515-23.
8. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009;169(6):588-94.
9. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11(9):840-6.
10. Föhréc 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(4):659-66.
11. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, PAraksevas F, Glader BE (Editors). *Wintrobe's clinical hematology*. In: Perkins SL. Examination of blood and bone marrow. 11th Edition. Salt Lake City, Utah: Lippincott Wilkins & Williams; 2003:5-25.
12. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. 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(3):301-12.
13. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11(2):119-29.
14. Ferrario M, Massa M, Rosti V, et al. Early haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(15):1805-13.
15. 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(4):628-32.
16. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med* 2005;118(11):1288.
17. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011;22(3):138-44.
18. Azab B, Torbey E, Hatoum H, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology* 2011;119(2):72-80.
17. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2010;141(2):141-6.
18. Isik T, Uyarel H, Tanboga IH, et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2012;23(1):51-6.
19. Warwick R, Mediratta N, Shaw M, et al. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(6):1165-9.
20. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, 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(3):353-7.

RDW ve Akut Koroner Sendrom
RDW and Acute Coronary Syndrome

21. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ et al; CHARM Investigators. 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(1):40.
22. Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure--is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008;155(1):9-18.
23. Oh J, Kang SM, Hong N, et al. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure. *J Card Fail* 2009;15(6):517-22.
24. Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med* 2012;51(17):2271-6.