Klinik Araştırma

Alt Ekstremite Periferik Arter Hastalığı Ciddiyetini Göstermede Yeni Bir Parametre: Eritrosit Dağılım Genişliği/Albümin Oranı

Uzm. Dr. Engin ALGÜL*, Uzm. Dr. Nail Burak ÖZBEYAZ**, Uzm. Dr. Haluk Furkan ŞAHAN*, Uzm. Dr. Faruk AYDINYILMAZ***, Doç. Dr. Hilal Erken PAMUKCU*

Öz

Amaç: *Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve albümin düzeyi aterosklerotik hastalıklarda önemli öngördürücülerdir. RDW/albümin oranı (RAO) bu iki parametrenin beraber kullanılarak daha yüksek öngördürücü değere sahip olması için tanımlanmış yeni bir orandır. Çalışmamızda RAO'nun, alt ekstremite periferik arter hastalarında (AEPAH) hastalık ciddiyeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.*

Gereç ve Yöntem: *Çalışma için geriye dönük olarak, konvansiyonel invazif alt ekstremite periferik anjiyografi yapılmış 293 hasta tarandı ve çalışmaya en az bir lezyonu olan 186 hasta alındı. Hastalar TransAtlantic Inter-Society Consensus-II (TASC-II) sınıflaması kullanılarak AEPAH ciddiyetine göre iki gruba ayrıldı. RAO, RDW'nin albümin düzeyine bölünmesiyle elde edildi.*

Bulgular: *Çalışmaya alınan hastaların 86'sında (Grup 1) TASC A-B lezyonlar varken, 100'ünde (Grup 2) TASC C-D lezyonlar saptandı. Grup 2'de RDW değeri ve albümin düzeyi grup 1'e göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla; 14.5±1.5 vs. 15.5±2.7, p=0,005; 38.4±5.1 vs. 33.2±7.2, p<,001) RAO ise grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (0.38±0.07 vs. 0.49±0.13, p <,001). Çok değişkenli regresyon analizinde ise RAO (RO=3.851(1.483-7.542), p <,001) artmış AEPAH ciddiyeti için bağımsız öngördürücü olarak tespit edildi.*

Sonuç: *Artmış RDW/albümin oranı, AEPAH hastalarında anjiyografik olarak artmış PAH ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur. RDW/albümin oranı bu hastaların tespit edilmesinde ve tedavilerinin yönetilmesinde faydalı olabilir.*

Anahtar Kelimeler: *Albümin, Periferik arter hastalığı, Eritrosit dağılım genişliği, Eritrosit dağılım genişliğinin albümine oranı*

A New Parameter Indicating the Severity of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Red Cell Distribution Width/Albumin Ratio

Abstract

Objective: *Red cell distribution width (RDW) and albumin levels are important predictors of atherosclerotic diseases. The RDW/Albumin ratio (RAR) is a new ratio defined to have a higher predictive value by using these two parameters together. In our study, we aimed to investigate the relationship between RAR and disease severity in patients with lower extremity peripheral artery disease (LEPAD).*

Material and Method: *For the study, 293 patients who underwent conventional invasive lower extremity peripheral angiography were retrospectively screened and 186 patients with at least one lesion were included in the study. Patients were divided into two groups according to the severity of LEPAD using the TransAtlantic Inter-Society Consensus-II (TASC-II) classification. The RAR was obtained by dividing the RDW by the albumin level.*

Results: *While there were TASC A-B lesions in 86 (Group 1) of the patients included in the study, TASC C-D lesions were detected in 100 (Group 2). RDW value and albumin level were found to be significantly lower in group 2 compared to group 1 (respectively; 14.5±1.5 vs. 15.5±2.7, p=0.005; 38.4±5.1 vs. 33.2±7.2, p<.001) RAR was found to be significantly higher in group 2 (0.38±0.07 vs. 0.49±0.13, p <0.001). In multivariate regression analysis, RAR (RO=3.851(1.483-7.542), p<.001) was found to be an independent predictor of increased LEPAD severity.*

Conclusion: *Increased RDW/albumin ratio was associated with angiographically increased PAH severity in LEPAD patients. The RDW/albumin ratio may be useful in identifying these patients and managing their treatment.*

Keywords: *Albumin, Peripheral arterial disease, Red cell distribution width, Red cell distribution width/albumin ratio*

** Etlik Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. ** Pursaklar State Hospital Kardiyoloji Kliniği, Ankara*
**** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Erzurum*
Yazışma Adresi: Engin Algül, Etlik Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Halil Sezai Erkut Cd. No:5, 06170 Yenimahalle, Ankara
Geliş Tarihi: 12.09.2023 Revize Tarihi: 15.09.2023 Kabul Tarihi: 19.09.2023
ORCID No: EA: 0000-0003-1539-4738 NBÖ: 0000-0002-7132-4286, HFŞ: 0000-0003-1815-6567, FA: 0000-0003-0059-9298
HEP: 0000-0001-8116-5090

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	http://medicalnetwork.com.tr • http://mnkardiyoloji.com.tr • https://mndijital.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: *Algül E. Özbeyaz NB. Şahan HF. Aydınyılmaz F. Pamukcu HE. Alt Ekstremite Periferik Arter Hastalığı Ciddiyetini Göstermede Yeni Bir Parametre: Eritrosit Dağılım Genişliği/Albümin Oranı. MN Kardiyoloji. 2024;31(1):15-20*
Copyright©:2024 Algül ve Ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Alt ekstremite periferik arter hastalığı (AEPAH), koroner arter hastalığı ve inmeden sonra 3. en sık aterosklerotik kardiyovasküler morbidite nedenidir. AEPAH prevalansı ileri yaş ile artmakla beraber 45 yaş üzerinde yaklaşık %5 görülür iken, 85 yaş üzerinde %18 oranlarına varmaktadır.[1] AEPAH hastaların klinik prezantasyonu asemptomatik hastalardan amputasyona ve hatta mortaliteye sebep olabilecek geniş bir yelpazede görülebilmektedir.[2] Bu nedenlerden dolayı bu hastalarda hastalığın ciddiyetinin erken tespit edilmesi ve risk derecelendirmesi hastaların tedavisinin yönlendirilmesinde büyük önem arz etmektedir.

Alt ekstremite periferik arter hastalığının etyopatogenezi diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla benzerlik göstermektedir ve aynı risk faktörlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir.[3] Yine bilindiği üzere artmış enflamasyon aterosklerotik süreç patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır.[4] Nitekim AEPAH hastalarında artmış enflamasyon belirteçlerinin artmış hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[5,6] Eritrosit dağılım genişliği (RDW) rutin tam kan sayımında otomatize yöntemler ile kolayca ulaşılabilen bir parametredir. RDW'nin sistemik enflamasyonun bir belirteci olarak farklı hastalık gruplarında prognostik belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.[7] Ayrıca düşük albümin düzeyinin de birçok kardiyovasküler hastalıkta kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir.[8] Bu verilerden yola çıkarak son dönemde tanımlanan RDW/albümin oranının (RAO) tek başına albümin düzeyi veya RDW'den daha iyi öngördürücü olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır.[9,10] Nitekim biz de RDW ve albümin düzeyinin literatürde ayrı ayrı AEPAH'da kötü prognostik kriter olarak gösterilmelerinden yola çıkarak, RAO'nun AEPAH hastalarında hastalık ciddiyeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.[11,12] Bildiğimiz kadarıyla literatürde daha önce böyle bir çalışma yapılmamıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Ağustos 2014-Ocak 2019 yılları arasında periferik anjiyografisi yapılan 293 hasta geriye dönük incelendi. Çalışmaya invazif periferik anjiyografi yapılan ve suprapopliteal en az bir arterde ≥%70 lezyonun olan hastalar alındı. Çalışmadan daha önce periferik arteryal revaskülarizsyon işlemi yapılan, akut arter hastalığı, aktif enfeksiyonu, herhangi bir malign hastalığı, hematolojik hastalığı, herhangi bir otoimmün hastalığı, vasküliti, son dönem böbrek yetmezliği, albümin kaybına sebep olan nefropatisi, kronik karaciğer hastalığı , ciddi kapak hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalar dışlandı. Taranan 293 hastadan 107 tanesi dışlama kriteri olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve toplamda çalışmaya 186 hasta dahil edildi. Çalışma hastanemizin etik kurulu tarafından onaylandı (25.03.2019-61/15). Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Hastaların laboratuvar sonuçları hastane sisteminde bulunan verilerden elde edildi. Tam kan analizi için otomatik hematoloji analizeri (Symex XN-550 analyzer, Symex, Kobe, Japan), biyokimyasal tetkikler için standart biyokimyasal analiz cihazı (Beckman Coulter Inc., Brea, New York, USA) kullanılmıştır. RDW yüzde (%) olarak belirtilmiş ve albümin g/dL olarak belirtilmiştir. RAO, RDW'nin albümin düzeyine bölünmesiyle elde edilmiştir (RAO=RDW/Albümin).

Hastaların görüntülemeleri konvansiyonel anjiyografi yöntemi ile yapıldı ve görüntüler iki ayrı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Supra-popliteal lezyonları olan hastalar TransAtlantic Inter-Society Consensus-II (TASC-II) sınıflamasına göre iki gruba ayrıldı.[13] TASC A-B lezyonu olanlar Grup 1'i, TASC C-D lezyonu olanlar Grup 2'yi oluşturdu.

İstatistiksel analizler

Tüm veriler yüzde veya ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Veriler analiz edilmeden önce normal dağılıma uygun olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi, homojen dağılımı olup olmadığının değerlendirmek amacıyla Levene testi kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılan veriler "t" testi ile, normal dağılmayan veriler "Mann-Whitney U" testi

ile analiz edildi. Kategorik veriler "ki-kare" testi ile değerlendirildi. Öngördürücü ve bağımsız risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizleri yapıldı. AEPAH ciddiyetini ve karmaşıklığını tahmin etmek üzere RAO'nın optimal kestirim değerini belirlemek için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi yapıldı. Tüm analizler için SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) yazılımı kullanıldı ve 2 taraflı <0,05'in altında p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 186 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 86 tanesinde (Grup 1) TASC A-B lezyonlar varken, 100 tanesinde (Grup 2) TASC C-D lezyonlar saptandı. Gruplar arasında yaş ve sigara kullanımı açısından fark saptanmaz iken, erkek cinsiyet ve DM görülme oranı grup 2'de daha çok görüldü. Diğer bazal demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de ayrıntılı olarak verildi.

Grup 2'de RDW değeri ve albümin düzeyi grup 1'e göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla; 14,5±1,5 vs. 15,5±2.7, p=0,005; 38,4±5,1 vs. 33,2± 7,2, p<0,001) RAO ise grup 2'de anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (0,38±0,07 vs. 0,49±0,13, p <0,001).

Alt ekstremite periferik arter hastalığı ciddiyetinin işaretleyicilerinin belirlenmesi için yapılan tek değişkenli regresyon analizinde hiperlipidemi (HL), diabetes mellitus (DM), düşük hemoglobin ve albümin düzeyi, yüksek platelet sayısı, RDW yüzdesi ve RAO, AEPAH ciddiyeti için istatiksel olarak anlamlı işaretçiler olarak saptandı (Tablo 2). Bu değişkenlerin birlikte değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizinde ise HL (risk oranı (RO)=4.982(2.257-8.998), p<0,001), DM (RO= 2.412(1.103-5.271) p=0,027), RDW (RO=1.186 (1.059-1.467), p=0,002), albümin (RO=0.889(0.835-0.948), p<0,001), RAO (RO=3.851(1.483-7.542), p <0,001) artmış AEPAH ciddiyeti için bağımsız öngördürücüler olarak tespit edildi (Tablo 2).

Albümin oranının AEPAH ciddiyetini ayırt edebilme yeteneğinin belirlenmesi için yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan (EAA) 0,751(0,681-0,821), kestirim değeri 0,48, duyarlılık %78,6 ve özgüllük %74,2 olarak tespit edildi (p<0,001). RAO'nun, tek başına albümin düzeyi veya RDW'ye oranla daha yüksek duyarlılığının ve özgüllüğünün olduğu saptandı (Tablo 3, Şekil 1).

Tablo 1: *Hastaların bazal özellikleri*

	Grup 1 (TASC A-B) n=86	Grup 2 (TASC C-D) n=100	*p*
Yaş (yıl)	64,6 ± 10,2	66,5 ± 10,4	0,215
Erkek n (%)	43(50,0)	61(61,0)	0,047
HT n (%)	54(62,8)	63(63,0)	0,548
HL n (%)	24(27,9)	68(68,0)	0,001
Sigara n (%)	34(39,5)	47(47,0)	0,191
KAH n (%)	20(23,3)	44(44,0)	0,002
DM n (%)	30(34,9)	66(66,0)	<0,001
SVEF (%)	51,8±14,1	50,4±17,9	0,332
ASA kullanımı (%)	86(100)	100(100)	*
Statin kullanımı (%)	86(100)	100(100)	*
Hemoglobin (g/dL)	13,2±2,0	12,5±2,3	0,029
Platelet sayısı $\times 10^9$ /L	257,5±33,8	298,1±38,7	0,016
RDW	14,5±1,5	15,5±2,7	0,005
WBC sayısı (hücre/mL)	9,2±3,2	9,9±3,8	0,206
Nötrofil sayısı (hücre/mL)	6,2±3,4	6,9±3,6	0,114
Serum glikoz (mg/dL)	151,0±29,2	149,7±24,9	0,919
Serum kreatinin (mg/dL)	1,49±0,73	1,37±0,88	0,711
Total kolesterol (mg/dL)	177,1±48,7	175,2±49,5	0,798
LDL kolesterol (mg/dL)	122,3±38,8	119,7±37,2	0,682
HDL kolesterol (mg/dL)	39,7±9,7	39,2±6,4	0,795
Trigliserid (mg/dL)	161,8±57,8	166,5±50,6	0,740
Albümin (g/dL)	38,4±5,1	33,2±7,2	<0,001
RDW/Albümin oranı	0,38±0,07	0,49±0,13	<0,001

HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ASA: Asetilsalisilik asit, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, WBC: Beyaz kan hücresi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tablo 2: *Kompleks periferik arter hastalığı olan hastalarda öngördürücü faktörler*

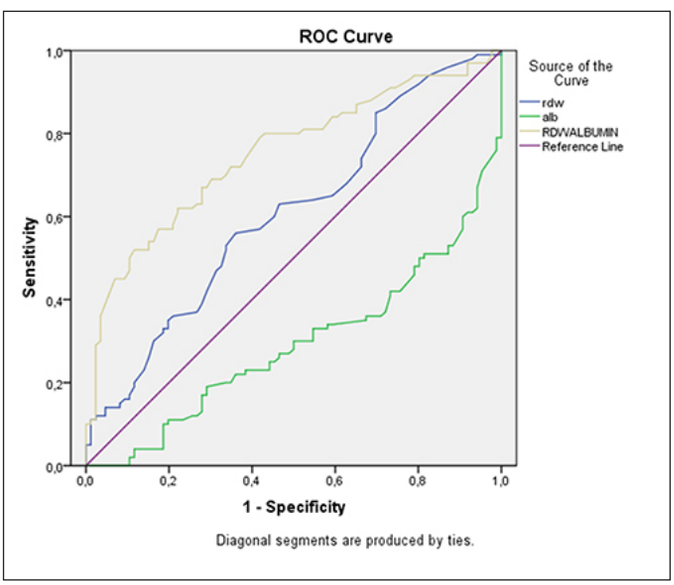
	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	RO (%95 GA)	*p*	RO (%95 GA)	*p*
Erkek	1,564(0,873-2,803)	0,133	1,862(0,848-4,089)	0,121
HL	4,399(2,362-8,193)	<0,001	4,982(2,257-8,998)	<0,001
DM	3,624(1,976-6,646)	<0,001	2,412(1,103-5,271)	0,027
Hemoglobin	0,853(0,739-0,985)	0,031	0,921(0,757-1,119)	0,405
Platelet	1,004(1,001-1,007)	0,019	1,003(0,989-1,007)	0,094
RDW	1,254(1,061-1,483)	0,008	1,186(1,059-1,467)	0,002
Albümin	0,873(0,827-0,921)	<0,001	0,889(0,835-0,948)	<0,001
RAO	4,086(1,560-8,701)	<0,001	3,851(1,483-7,542)	<0,001

HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, RAO: RDW/Albümin oranı, RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı

Tablo 3: *Eritrosit dağılım genişliği, albümin ve RAO için ROC analizi*

	EAA (%95)	Kesim değeri	*p*	Hassasiyet (%)	Özgüllük (%)
RDW	0,607(0,526-0,688)	17,03	0,012	68,1	58,4
Albümin	0,391(0,318-0,465)	34,64	0,001	47,9	43,2
RAO	0,751(0,681-0,821)	0,48	<0,001	78,6	74,2

RDW: Eritrosit dağılım genişliği, RAO: Eritrosit dağılım genişliğinin albümüne oranı



Şekil 1: *Eritrosit dağılım genişliğinin albümüne oranı için ROC eğrisi analizi*

Tartışma

Çalışmamız RAO'nun, AEPAH ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. RAO, TASC II sınıflamasına göre ciddi AEPAH göstermede bağımsız öngördürücü olarak saptanmakla beraber, tek başına RDW ve albümin düzeylerine oranla daha yüksek doğruluk ile AEPAH ciddiyetini öngördürmüştür.

Enflamasyon bilindiği üzere ateroskleroz gelişmesinde en önemli etkenlerden biridir.[4] Enflamasyonun bu olumsuz etkisinin PAH olan hastalarda da önemli bir yer tuttuğu literatürde gösterilmiştir.[14] Artmış enflamasyonun gösterilmesi için çok sayıda biyobelirteç tanımlanmış olmakla beraber azalmış albümin düzeyinin de iyi bir enflamasyon belirteci olduğu bilinmektedir.[15] Nitekim düşük albümin düzeyi birçok farklı kardiyovasküler hastalıkta kötü prognoz öngördürücüsü olarak gösterilmiştir.[8] Artmış enflamasyon dışında düşük albümin düzeyinin bozulmuş endotelyal fonksiyon, artmış platelet aktivasyonu ve vazospastik medyatörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[16,17] Nitekim düşük albümin düzeyinin periferik arter hastalarında (PAH) artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu ve uzuv kaybına yol açacak olan kritik bacak iskemisini öngördürdüğü literatürde gösterilmiştir.[18,19]

Standart tam kan sayımından elde edilen RDW, dolaşımdaki eritrositlerin boyutundaki değişkenliği temsil eden, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir parametredir. Koroner arter hastalığı, inme gibi aterosklerotik hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu literatürde birçok çalışma ile gösterilmiştir.[20] Nitekim artmış RDW'nin artmış AEPAH ciddiyeti ile ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir.[21] RDW'nin kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkisinin fizyopatolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber mevcut hipotezlerde artmış RDW'nin mikrovasküler bozukluk, artmış enflamatuvar sitokinler, artmış oksidatif stres ve tromboz ile ilişkileri üzerinde durulmaktadır.[20]

Yukarıda bahsedildiği üzere RDW ve albümin düzeyinin aterosklerotik süreçler üzerinde birer prognostik belirteç oldukları literatürde yaygın bir şekilde gösterilmiştir. Yakın zamanda bu iki parametrenin beraber kullanılarak tek başına kullanımlarına oranla aterosklerotik hastalıklarda daha yüksek bir öngörme değeri olan RAO tanımlanmıştır. Nitekim literatürde akut miyokard enfarktüsü hastalarında RAO'nun tek başına mortaliteyi, eritrosit dağılım genişliği ve albümin düzeyinden daha doğru bir şekilde öngördürdüğü gösterilmiştir.[22] Hong ve ark.[23] ise diyabetik ayak ülseri olan hastalarda RAO'nun tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngördürdüğünü göstermişlerdir.

Çalışmamızda da yukardaki çalışmalara benzer olarak AEPAH ciddiyeti arttıkça RDW'nin arttığı ve albümin düzeyinin azaldığını saptamakla beraber bu iki klinik parametrenin beraber kullanımının tek tek kullanıma oranla AEPAH ciddiyetini göstermede daha yüksek prognostik değere sahip olduğunu gösterilmiştir. Tam kan sayımından kolayca elde edilebilen RDW ve yine günlük klinik pratikte kolayca ulaşılabilen plazma albümin düzeyi ile kolayca hesaplanabilen RAO değeri AEPAH hastalarında PAH ciddiyetini belirlemekte ve tedavilerinin düzenlenmesinde (ör., daha sık takip ve/veya erken müdahale) önemli katkılar sağlayabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın geriye dönük olması, tek merkezli bir çalışma olması ve görece küçük örneklem büyüklüğü çalışmamızın ana kısıtlılıklarıdır. Çalışmamız geriye dönük olduğu için kesin bir nedensellik ilişkisi kurmak mümkün değildir. Daha geniş hasta sayısının olduğu ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak günlük klinik pratiğinde kolayca ulaşılabilen RDW ve albümin düzeyi kullanılarak hesaplanabilen RAO, AEPAH hastalarında TASC-II sınıflamasına göre artmış PAH ciddiyetini gösteren C-D tipi lezyonlar la ilişkili bulunmuştur.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.
Yazarların çalışmaya katkıları: EA: Fikir/kavram, tasarım, denetleme/danışmanlık, analiz ve/veya yorum, kaynak tarama, makale yazım, kaynaklar ve fon sağlama, malzemeler. NBÖ: Tasarım, makale yazım, Kaynaklar ve fon sağlama. HFŞ: Veri toplama ve/veya işleme, kaynak tarama. FAY: Kaynak tarama. HEP: Fikir/kavram, denetleme/danışmanlık,eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama, malzemeler.

Kaynaklar

1. Fowkes FGR. Rudan D. Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382(9901):1329-40.
2. Aboyans V. Ricco JB. Bartelink ML. et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Kardiol Pol. 2017;75(11):1065-160.
3. Joosten MM. Pai JK. Bertoia ML. et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. JAMA. 2012;308(16): 1660-7.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045-51.
5. Igari K. Kudo T. Toyofuku T. Inoue Y. Relationship of inflammatory biomarkers with severity of peripheral arterial disease. Int J Vasc Med. 2016;2016:6015701.
6. Vainas T. Stassen FR. de Graaf R. et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. J Vasc Surg. 2005;42(2):243-51.
7. Mozos I. Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. BioMed Res Int. 2015;2015: 682054.
8. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. Eur J Int Med. 2018;52:8-12.
9. Weng Y. Peng Y. Xu Y. et al. The Ratio of Red Blood Cell Distribution Width to Albumin Is Correlated With All-Cause Mortality of Patients After Percutaneous Coronary Intervention-A Retrospective Cohort Study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:869816.
10. Zhao N. Hu W. Wu Z. et al. The red blood cell distribution width-albumin ratio: a promising predictor of mortality in stroke patients. Int J Gen Med. 2021;14:3737-47.
11. Bath J. Smith JB. Woodard J. Kruse RL. Vogel TR. Complex relationship between low albumin level and poor outcome after lower extremity procedures for peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2021;73(1):200-9.
12. 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(8):1241-5.

13. Norgren L. Hiatt WR. Dormandy JA. Nehler MR. Harris KA. Fowkes FG. TASCII Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45 Suppl S:S5-67.
14. Stone PA. Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. Semin Vascular Surg. 2014:27(3-4):148-51.
15. Don BR. Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. Semin Dial. 2004;17(6):432-7.
16. Mikhailidis DP. Ganotakis ES. Plasma albumin and platelet function: relevance to atherogenesis and thrombosis. Platelets. 1996;7(3):125-37.
17. Gresele P. Deckmyn H. Huybrechts E. Vermylen J. Serum albumin enhances the impairment of platelet aggregation with thromboxane synthase inhibition by increasing the formation of prostaglandin D2. Biochem Pharmacol. 1984;33(13):2083-8.
18. Morisaki K. Matsumoto T. Matsubara Y. et al. Prognostic factor of the two-year mortality after revascularization in patients with critical limb ischemia. Vascular. 2017;25(2): 123-9.
19. Shirasu T. Miyata T. Nishiyama A. et al. Useful predictors for critical limb ischemia in severely ischemic limbs. Int Angiol. 2015;35(5):460-8.
20. Li N. Zhou H. Tang Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Dis Markers. 2017:2017:7089493.
21. Satılmış S. Karabulut A. Correlation between red cell distribution width and peripheral vascular disease severity and complexity. Med Sci (Basel). 2019;7(7):77.
22. Jian L. Zhang Z. Zhou Q. Duan X. Ge L. Red Cell Distribution Width/Albumin Ratio: A Predictor of In-Hospital All-Cause Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction in the ICU. Int J Gen Med. 2023;16:745-56.
23. Hong J. Hu X. Liu W. et al. Impact of red cell distribution width and red cell distribution width/albumin ratio on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):91.