

Research Article / Araştırma Makalesi

Assessment of the Relationship Between Red Blood Cell Distribution Width and Proteinuria in Chronic Kidney Disease

Kronik Böbrek Hastalığında Eritrosit Dağılım Genişliği ile Proteinüri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Zeynep Öztürk¹, Erkan Şengül², Semra Selime Çiftlik^{3*}, Hüseyin Çiftlik¹

ABSTRACT

Objective: Proteinuria is a prognostic indicator for chronic kidney disease and cardiovascular diseases. Red blood cell distribution width is associated with cardiovascular diseases and cardiovascular diseases risk factors. However, studies examining the relationship between proteinuria and red blood cell distribution width are limited. In this study, the relationship between proteinuria levels and red blood cell distribution width in chronic kidney disease was evaluated.

Materials and Methods: A total of 156 patients with chronic kidney disease and with proteinuria levels above 300 mg/day who presented to the nephrology clinic of a training and research hospital between July 1, 2015 and December 31, 2016 and met the study criteria were included in the study. The patients' gender, age, blood pressure, comorbidities, medication use, biochemical tests, complete blood count, 24-hour urine total protein level, and creatinine clearance results were obtained.

Results: Of the participants, 82 (53%) were male and 74 (47%) were female. The mean age of the patients was 57.84±14.82 years. The mean red blood cell distribution width value of the patients was 16.13±1.65%. Red blood cell distribution width values were analyzed in three groups based on levels: below 15.5%, between 15.5-16.49%, and 16.5% or higher. The amount of proteinuria in these groups was found to be 3319.02±2389.66 mg/day, 3307.88±2536.14 mg/day, and 3460.12±2999.28 mg/day, respectively. The differences in proteinuria levels among the three groups were not statistically significant (p=0.97). A positive significant correlation was found between red blood cell distribution width values and age, and a negative significant correlation was found between red blood cell distribution width values and mean corpuscular volume and hemoglobin (r=0.174 and p=0.03; r=-0.290 and p<0.01; r=-0.164 and p=0.04, respectively).

Conclusion: The relationship between red blood cell distribution width and proteinuria was not statistically significant in patients with chronic kidney disease.

Key Words: red cell distribution width, proteinuria, chronic kidney disease

ÖZ

Amaç: Proteinüri, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar için prognostik bir göstergedir. Eritrosit dağılım genişliği, kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri ile ilişkilidir. Ancak, proteinüri ile eritrosit dağılım genişliği arasındaki ilişki yeterince incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı kronik böbrek hastalığında eritrosit dağılım genişliği ile proteinüri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Temmuz 2015 - 31 Aralık 2016 tarihleri arasında bir eğitim ve araştırma hastanesinin nefroloji polikliniğine başvuran, proteinüri düzeyi 300 mg/gün üzerinde olan ve çalışma kriterlerine uygun 156 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, kan basıncı, ek hastalıkları, ilaç kullanımı, biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, 24 saatlik idrarda total protein düzeyi ve kreatinin klirensi incelendi. İstatistiksel analiz SPSS ver.17.0 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların 82'si (%53) erkek, 74'ü (%47) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 57,84±14,82 yıl idi. Hastaların ortalama eritrosit dağılım genişliği değeri %16,13±1,65 saptandı. Eritrosit dağılım genişliği değeri; %15,5'in altında, %15,5-16,49 aralığında, %16,5 ve üzerinde olmak üzere 3 grup şeklinde incelendi. Bu gruplarda proteinüri miktarı sırasıyla 3319,02±2389,66 mg/gün, 3307,88±2536,14 mg/gün ve 3460,12±2999,28 mg/gün olarak tespit edildi. Üç grubun proteinüri düzeyleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,97). Eritrosit dağılım genişliği ile yaş arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki, eritrosit dağılım genişliği ile ortalama eritrosit hacmi ve hemoglobin arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (sırası ile, r=0,174 ve p=0,03; r=-0,290 ve p<0,01; r=-0,164 ve p=0,04).

Sonuç: Kronik böbrek hastalığı tanısı olan hastalarda eritrosit dağılım genişliği değeri ile proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: eritrosit dağılım genişliği, proteinüri, kronik böbrek hastalığı

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kocaeli, TÜRKİYE

2. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Kliniği, Kocaeli, TÜRKİYE

3. Dilovası Mimar Sinan Aile Sağlığı Merkezi, Kocaeli, TÜRKİYE

*Sorumlu Yazar

Semra Selime ÇİFTLİK

Dilovası Mimar Sinan Aile Sağlığı Merkezi, Kocaeli, TÜRKİYE

Tel: +90 506 6462230 E-mail: drsmrucar93@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0709-3716

Gönderilme Tarihi: 23/03/2023

Kabul Tarihi: 09/05/2023

Yayınlanma Tarihi: 22/06/2023

Cite this article: Öztürk Z, Şengül E, Çiftlik SS, Çiftlik H. Assessment of the Relationship Between Red Blood Cell Distribution Width and Proteinuria in Chronic Kidney Disease. Ağrı Med J. 2023;1(2):35-39

Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın erken evrelerinden itibaren, kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkili, morbidite ve mortalite riski artmıştır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu risk daha da belirgin hale gelir (1).

Hiperglisemi, hipertansiyon ve proteinüri, hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemesine neden olan öncelikli risk faktörleridir. Risk faktörlerine yönelik tedaviler bu ilerlemeyi kısmen yavaşlatabilmektedir (2).

Proteinüri, renal hasar ve KVH için önemli bir prognostik faktördür. Proteinürinin derecesi SDBY'ye ilerleme hızını etkilemektedir. İnflamasyon, oksidatif stres, nörohumoral aktivasyon ve endotel fonksiyon bozukluğunun proteinüri ile ilişkisi gösterilmiştir (3,4). Anizotositöz objektif bir göstergesi olan eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) de bu faktörlerle ilişkisi bilinmektedir. Son yıllarda, RDW düzeyleri ile KVH ve KVH risk faktörleri arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (5-11). RDW düzeyi ile renal hasarın bir göstergesi olan mikroalbuminüri arasındaki ilişki az sayıda çalışmada incelenmiştir (12). Ancak RDW düzeyinin proteinüri ile ilişkisi yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmada KBH tanısı olan hastalarda RDW ve proteinüri düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve RDW'nin proteinüri düzeyini belirlemedeki kullanımını değerlendirmek amaçlandı. Ayrıca, çalışmada RDW'nin diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

1 Temmuz 2015 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında bir eğitim araştırma hastanesinin nefroloji polikliniğine başvuran 820 hastanın dosyası incelendi. Bu hastaların 312'sinde KBH tanısı saptandı. Çalışma, 24 saatlik idrar örneklerinde 300 mg/gün ve üzerinde protein atılımı olan 156 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından izin alındı (Görüşme tarihi 15.03.2017, Karar No: KÜ GOKAEK 2017/4.14).

Çalışmaya, 18 yaşın üzerinde KBH tanısı almış hastalar dâhil edildi. Hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli gibi renal replasman tedavisi, malignite, akut veya kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, siroz, gebelik ve herhangi bir hematolojik hastalık varlığı çalışmadan dışlanma kriterleri olarak kabul edildi.

Hastaların bilgilerine hastanemizde kullanılmakta olan KARMED sisteminden ve polikliniğimizde kaydedilen hasta dosyalarından ulaşıldı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, kan basıncı, ek hastalık varlığı, kullanmakta oldukları ilaçlar ve laboratuvar inceleme sonuçları kaydedildi. Üre, kreatinin, serum elektrolit düzeyleri, albumin, ürik asit, açlık kan glukozu, hemoglobin A1c (HbA1c), tam kan sayımı, 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi ve kreatinin klirensi, lipid profili, parathormon (PTH), ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri incelendi. Çalışmada kaydedilen biyokimyasal tetkikler, tam kan sayımı, 24 saatlik idrarda protein düzeyi hastanemizin merkez biyokimya laboratuvarında çalışılan sonuçlardı. RDW birimi % ve normal referans aralığı laboratuvar sistemimizde belirtilmiş olan 11,9-15,5 olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz SPSS ver.17.0 programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için grup karşılaştırmaları Independent-Samples T Test ile normal dağılım göstermeyen değişkenler için grup karşılaştırmaları Mann Whitney U ve

Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler, Pearson ve Spearman's Korelasyon Testleri ile incelendi. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 82'si (%53) erkek, 74'ü (%47) kadındı. Hastaların yaşı 19-86 yıl aralığında ve yaş ortalaması $57,84 \pm 14,82$ yıl olarak saptandı. Hastaların 90'unda (%58) diyabetes mellitus (DM), 109'unda (%70) hipertansiyon, 29'unda (%19) koroner arter hastalığı ve 6'sında (%4) konjestif kalp yetmezliği öyküsü vardı.

Hastaların ilaç kullanımları incelendiğinde; 63 hasta (%40) anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), 39 hasta (%25) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, 65 hasta (%42) diüretik, 71 hasta (%45,5) kalsiyum kanal blokleri, 40 hasta (%26) beta bloker, 12 hasta (%8) alfa1 blokleri, 46 hasta (%29,5) insülin, 40 hasta (%26) oral antidiyabetik ilaç, 32 hasta (%20,5) allopurinol, 47 hasta (%30) asetilsalisilik asit, 10 hasta (%6) kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı, 5 hasta (%3) sodyum bikarbonat, 7 hasta (%4) sodyum polisteren sülfonat kullanılmaktaydı. Hastaların ortalama kan basıncı ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların ortalama RDW değeri $16,13 \pm 1,65$ (minimum 11,4, maksimum 22,3) idi. Hastalar, RDW değerlerine göre %15,5 altında, %15,5-16,49 aralığında ve %16,5 ve üstünde olmak üzere 3 gruba ayrıldığında, 62 hasta (%40) 15,5 altında, 41 hasta (%26) 15,5-16,49 aralığında, 53 hasta (%34) ise 16,5 ve üstünde RDW değerine sahipti. Bu grupların ortalama RDW değerleri sırasıyla $14,67 \pm 0,69$, $16,01 \pm 0,29$, $17,93 \pm 1,29$ olarak hesaplandı. Bu gruplarda proteinüri miktarı sırasıyla $3319,02 \pm 2389,66$ mg/gün, $3307,88 \pm 2536,14$ mg/gün ve $3460,12 \pm 2999,28$ mg/gün olarak tespit edildi. Üç grubun proteinüri düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,97$).

Diyabetik olmayan hastaların ortalama RDW değeri $15,98 \pm 1,83$ (minimum 11,4, maksimum 22,3) olarak hesaplandı. Diyabetik olan hastaların ortalama RDW değeri ise $16,24 \pm 1,51$ (minimum 13,1, maksimum 20,4) idi. Diyabetik hastaların ortalama RDW değeri diyabetik olmayan hastalardan yüksek olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,14$).

Diyabetik olmayan hastaların ortalama proteinüri miktarı $2876,80 \pm 2354,82$ mg/gün, diyabetik hastaların ortalama proteinüri miktarı $3721,33 \pm 2777,40$ mg/gün olarak tespit edildi. İki grup arasında proteinüri düzeyindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,051$). Diyabetik olmayan 66 hastanın RDW değerleriyle proteinüri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,62$). Diyabetik olan 90 hastanın RDW değerleriyle proteinüri düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,63$).

Hipertansiyon tanılı hastaların ortalama sistolik kan basıncı (SKB) $137,97$ mmHg ve diyastolik (DKB) $79,77$ mmHg; hipertansiyon tanısı olmayanların ortalama SKB $122,81$ mmHg ve DKB $73,91$ mmHg olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki SKB ve DKB farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile $p<0,01$ ve $p=0,05$).

Hipertansiyon tanısı olmayan 47 hastanın ortalama RDW değeri $16,28 \pm 1,76$ (minimum 13,2, maksimum 22) olarak belirlendi. Hipertansiyon tanısı olan 109 hastanın ortalama RDW değeri ise $16,07 \pm 1,60$ (minimum 11,4, maksimum 22,3) olarak bulundu. İki grup arasındaki RDW değerleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,44$).

Hastaların RDW değerlerinin diğer laboratuvar sonuçlarıyla korelasyon analizine bakıldığında; yaş ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve hemoglobin değerleri ile de negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

(sırayla $r=0,174$ $p=0,03$; $r=-0,290$ $p<0,01$; $r=-0,164$ $p=0,04$). Hastaların RDW değeri ile diğer klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki tablo 2’de gösterildi.

Tartışma

Çalışmada ortalama RDW değeri normal sınırların üzerinde saptandı. Fakat RDW değeri ile proteinüri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tip 2 DM tanısı alan 320 hastada yapılan bir çalışmada RDW ile mikroalbuminüri ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonuçları, normoalbuminüri hastalar ile mikroalbuminüri hastalar karşılaştırıldığında, mikroalbuminüri hastaların daha yüksek RDW değerine sahip olduğunu göstermiştir (13). Amerika’da yapılan bir çalışmada, RDW ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki araştırılmış ve mikroalbuminüri düzeyi arttıkça RDW’nin belirgin şekilde arttığı tespit edilmiştir (12). Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise, RDW düzeyinin mikroalbuminüri ile pozitif olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (14). Erken evre böbrek fonksiyon bozukluğu ile RDW arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çalışmada da RDW ile albuminüri arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (15). Bahsedilen çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak RDW değeri, mikroalbuminüri olan hastalarda değerlendirilmiştir. Yani albumin atılımı 300 mg/gün üzerinde olan hastalar çalışmalara dâhil edilmemiştir. Bu durum ortalama RDW değerinin yüksek olmasına rağmen çalışmamızın anlamlı sonuçlanmamasının sebebi olabilir.

Çalışmamızda diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırılarak RDW ve proteinüri düzeyleri ölçüldü. Ancak, her iki grupta da RDW ve proteinüri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Diyabetik hastalarda bulunan bu sonuç, daha önce yapılan literatür araştırmalarıyla benzerlik göstermedi (16,17). Xiong ve ark.’nın (17) çalışmasında diyabetik hastalarda RDW ve proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Magri ve ark.’nın (16) çalışmasında diyabetik nefropati ile RDW arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Kuzeybatı Etiyopya’da yapılan bir çalışmada 148 tip 2 DM hastası ile herhangi bir hastalık tanısı olmayan 148 kişi karşılaştırılmış, iki grubun RDW değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmıştır (18). Bu sonuç ile RDW’nin eritropoez bozukluğunu gösterdiği, kronik enflamasyonu ve artan oksidatif stres seviyelerini yansıttığı düşünülmüştür. Çalışmamızda diyabetik olan ve olmayan hastaların RDW değerleri karşılaştırıldığında, diyabetik olanların RDW değerlerinin, olmayanlara göre daha yüksek saptanmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmadı. Bu sonuca, çalışmamızdaki diyabetik olmayan grubun sağlıklı kişiler değil, proteinüri olan KBH tanılı hastalar olmasının etkili olduğu düşünüldü.

Çalışmada, hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların RDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Birçok çalışmada kan basıncı ile RDW değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilse de elde ettiğimiz bu sonuç literatürle benzer sonuç göstermedi (5,19-21). Bu durum hipertansiyon tanısı olan hastaların antihipertansif tedavi ile takip edilmelerinin klinik ve laboratuvar sonuca yansımaları şeklinde açıklanabilir.

Hastaların RDW değerlerinin diğer laboratuvar sonuçlarıyla ilişkisine bakıldığında yaş ile pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu, MCV ve hemoglobin değerleri ile de negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Literatüre bakıldığında RDW değerinin yaşlanma ile artış gösterdiği çalışmalar mevcuttur (5,12). Bu sonuçlar inflamatuvar belirteçlerin yaşlanma ile artışı gösteren çalışmalarla desteklenmiştir. Solak ve ark.’nın (22) KBH hastalarında RDW ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında RDW değeri %13.5 altı ve üstü şeklinde kategorize edilmiştir. Bu çalışmada hemoglobin ile RDW değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur.

Allen ve ark.’nın (23) kalp yetmezliğinde RDW nin prognostik değerini doğrulamayı amaçladıkları çalışmalarında da yüksek RDW değerinin düşük hemoglobin, azalmış MCV, yüksek eritropetin, normal demir bağlama kapasitesi ve normal ferritin ile ilişkili olduğunu göstermişler ve bu durumu bozulmuş demir mobilizasyonu ile açıklamışlardır. Bu anlamda bizim bulgularımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hastanemizin nefroloji polikliniğine başvuran hastaların sonuçları çalışmaya alındığından sonuçlar genellenemedi. Retrospektif ve kesitsel bir çalışma olduğundan hastaların RDW değerlerindeki değişikliklerin, proteinüri düzeyinin seyri, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar ile değişim gösterip göstermediği incelenemedi. Çalışmanın geniş kapsamlı olmamasının ve hasta sayısının az olmasının da sonucu etkilediği düşünüldü.

Sonuç olarak, RDW ile proteinüri arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için ise büyük çaplı, geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yeni bulgular ışığında hastalarda tam kan sayımı yapıldığında, ilave maliyet oluşturmadan çalışılmış olan RDW’ye de dikkat edilmesi proteinüriyi değerlendirmede faydalı olabilir.

Çıkar İlişkisi

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından (Karar No: KÜGOKAEK 2017/4) 15.3.2017 tarihinde izin alınmıştır ve çalışma “Helsinki Deklarasyonu”na uygun yürütülmüştür.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: ZÖ, EŞ, SSC, HÇ; **Tasarım:** ZÖ, EŞ, SSC, HÇ; **Veri Toplama/ İşleme:** ZÖ, EŞ, SSC, HÇ; **Analiz/Yorum:** ZÖ, EŞ, HÇ; **Literatür inceleme:** ZÖ, SSC; **Taslak Hazırlama/ Yazma:** EŞ, SSC, HÇ; **Eleştirel İnceleme:** EŞ, SSC, HÇ.

KAYNAKÇA

1. Müdürlüğü HSG. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kronik-hastaliklar-engelli-db/hastaliklar/bobrek_hastaliklari/kitap_ve_makaleler/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf / adresinden 14/02/2023 tarihinde indirilmiştir.
2. Whittier LW, Gipson DS, Tonelli M, Gilbert S, Perazella MA. Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. National Kidney Foundation Primer on Kidney Disease. Altıncı baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier,2014;452
3. Lerma EV BJ, Nissenson AR. Nefroloji ve Hipertansiyonun Esasları. Birinci baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri 2014;275.
4. Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. Blood press 2004;13(4):198-211. DOI: 10.1080/08037050410016456.
5. Bilal A, Farooq JH, Kiani I, Assad S, Ghazanfar H, Ahmed I. Importance of mean red cell distribution width in hypertensive patients. Cureus 2016;8(11). DOI: 10.7759/cureus.902.
6. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation 2008;117(2):163-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727545.
7. Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome. Int J Stroke 2012;7(1):2-6.DOI:10.1111/j.1747-4949.2011.00609.x.
8. 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.023
9. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Cardiol* 2007;50(1):40-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.067
 10. Abul Y, Ozsu S, Korkmaz A, Bulbul Y, Orem A, Ozlu T. Red cell distribution width: a new predictor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Chron Respir Dis* 2014;11(2):73-81. DOI: 10.1177/1479972314525057
 11. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2010;15(3):37.
 12. Afonso L, Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Niraj A, Jacob S. Relationship between red cell distribution width and microalbuminuria: a population-based study of multiethnic representative US adults. *Nephron Clin Pract* 2011;119(4):c277-c82. DOI: 10.1159/000328918
 13. Zhang M, Zhang Y, Li C, He L. Association between red blood cell distribution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail* 2015;37(4):659-63. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1010938
 14. Uslu AU, Yonem O, Aydin B, et al. Red cell distribution width is associated with albuminuria in adults with familial Mediterranean fever. *The Kaohsiung J Med Sci* 2016;32(4):216-20. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.03.009
 15. Li Z-Z, Chen L, Yuan H, Zhou T, Kuang Z-M. Relationship between red blood cell distribution width and early-stage renal function damage in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2014;32(12):2450-6. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000356
 16. Magri CJ, Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes Metab Syndr* 2014;8(1):13-7. DOI: 10.1016/j.dsx.2013.10.012
 17. Xiong X-f, Yang Y, Chen X, et al. Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients. *Sci Rep* 2017;7(1):1-9. DOI: 10.1038/s41598-017-02904-9
 18. Biadgo B, Melku M, Abebe SM, Abebe M. Hematological indices and their correlation with fasting blood glucose level and anthropometric measurements in type 2 diabetes mellitus patients in Gondar, Northwest Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:1-9. DOI: 10.2147/DMSO.S97563
 19. 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. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.55
 20. Jithesh T, Mathew R, Jayapal V, Vijayakumar T. Red cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein as risk markers in hypertension. *Int J Med Sci Public Health* 2012;138-142.
 21. Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press* 2012;21(3):177-81. DOI: 10.3109/08037051.2012.645335.
 22. Solak Y, Yilmaz MI, Saglam M, et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2014; 347 (2): 118-124. DOI:10.1097/maj.0b013e3182996a96.
 23. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:230-8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.11.003.