

کاربردهای بالینی پارامتر توزیع دامنه حجم گلبول های قرمز (RDW)

• دکتر حبیب الله گل افشان

دکترای علوم آزمایشگاهی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز
مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاهی، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
golafshanh@sums.ac.ir

• سعیده حاجی زمانی

کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون دانشگاه علوم پزشکی شیراز
مرکز تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاهی، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

• محمد اسماعیل خدمتی

کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز
تحقیقات علوم و فناوری تشخیص آزمایشگاهی، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

امروزه جمع آوری داده ها از بیماری های مزمن مرگ و میر دار نشان می دهد که RDW یک پارامتر پیش بینی کننده از پیشرفت بیماری و شیوه پاسخ به درمان است. پارامتر RDW معیاری برای نشان دادن تغییرات اندازه گلبول های قرمز است و کاربرد قدیمی آن در افتراق کم خونی ها است. برای مثال مرفولوژی میکروسیت هایپوکروم غیر یکدست ($MCV \downarrow$, $RDW \uparrow$) می تواند تا حدی کم خونی فقر آهن را از سندرم های تالاسمی ماینور که نمای میکروسیت یکدست ($MCV \downarrow$, $RDW = Normal$) دارند جدا کند و یا ماکروسیتوز غیر یکدست ($MCV \uparrow$, $RDW \uparrow$) احتمال آنمی مگالوبلاستیک را مطرح می سازد. شواهد اخیر نشان می دهد که افزایش تغییرات اندازه گلبول های قرمز (RDW) در بیماری های قلبی عروقی، ترمبوآمبولی، دیابت، سرطان، بیماری های انسداد ریوی، بیماری کبدی و کلیوی یک فاکتور خطر قوی و مستقل برای پیش بینی مرگ و میر در جمعیت مبتلا به بیماری های مزمن است. افزایش RDW گویای خارج شدن تولید گلبول قرمز از روند طبیعی ناشی از عدم تعادل متابولیکی و بیولوژیکی است که در این میان می توان به کوتاه شدن طول تلومر، استرس های اکسیداتیو، التهاب،

سوء تغذیه، اختلال در متابولیسم چربی ها، بر هم خوردن بالانس هورمونی، افزایش فشار خون و کاهش قدرت ترمیم بافتی اشاره کرد. **واژگان کلیدی:** بیماری های مزمن مرگ و میر دار، توزیع دامنه حجم (RDW)

اطلاعات زمینه ای در مورد پارامتر RDW

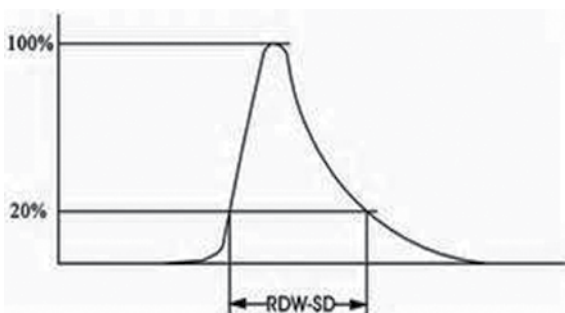
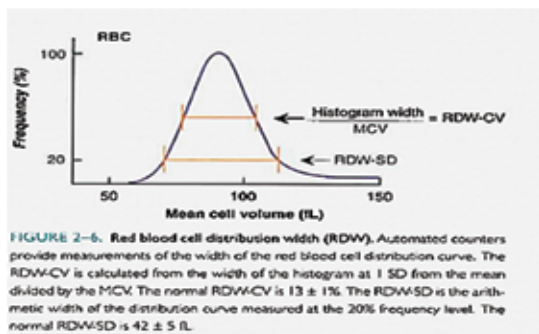
آنالیزورهای خون شناسی پارامترهای گوناگونی از گلبول های قرمز از قبیل شمارش گلبول قرمز، هموگلوبین، حجم متوسط سلولی (MCV)، میانگین وزن هموگلوبین در گلبول قرمز (MCH)، تراکم هموگلوبین در گلبول قرمز (MCHC)، توزیع دامنه حجم (RDW) و توزیع دامنه هموگلوبین (HDW) را ارائه می دهد. گلبول قرمز با قطری بین ۶ تا ۸ میکرومتر و ضخامت دو میکرومتر و حجمی بین ۸۰ تا ۱۰۰ فمتولیتتر و سطح ۱۳۶ میکرومتر مربع (μm^2) و با شمارش میانگین ۵ میلیون در میلی متر مکعب بیشترین سلول های خونی یک انسان را تشکیل می دهد. (۱، ۲).

شمارش و حجم سنجی گلبول های قرمز در آنالیزورهای خون شناسی بر مبنای امپدانس روزه ای یا پراکنش نور در زاویه صفر درجه صورت می گیرد. در

فرمول زیر استفاده می شود (۱، ۲).

$$RDW-CV = (SD:MCV) \times 100$$

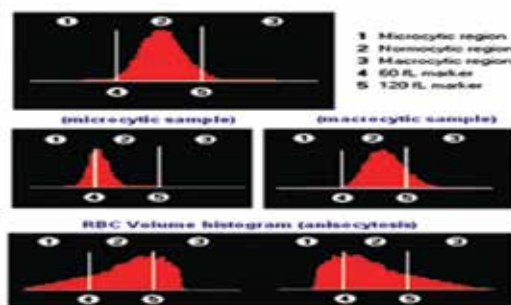
در محاسبه RDW-CV انحراف معیار پراکندگی در یک SD (1SD) بر MCV یا حجم متوسط گلبول قرمز تقسیم می شود.



رسم خط میانه در هیستوگرام حجم محور X را در مقدار MCV قطع می کند. پهنای خطی که از ۲۰٪ فراوانی هیستوگرام حجم را قطع می کند به عنوان پارامتر RDW-SD در نظر گرفته می شود. برای محاسبه RDW بر حسب CV مقدار 1SD از پهنای حجم بر MCV تقسیم شده و حاصل آن در عدد ۱۰۰ ضرب می شود. در هیستوگرام فوق چنان چه خط رسم شده از ۲۰ درصد فراوانی ناحیه پایین هیستوگرام را در عدد ۷۰ فمتولتری و ناحیه بالای هیستوگرام را در عدد ۱۱۰ فمتولتری قطع کند RDW-SD برابر ۴۰ فمتولتر خواهد بود.

توجه داشته باشید که پارامتر RDW-CV مستقیماً از روی هیستوگرام به دست نمی آید بلکه با استفاده از فرمول محاسبه می شود و از این رو تحت تاثیر مقدار MCV قرار می گیرد. برای مثال چنان چه افزایش توزیع دامنه حجم با

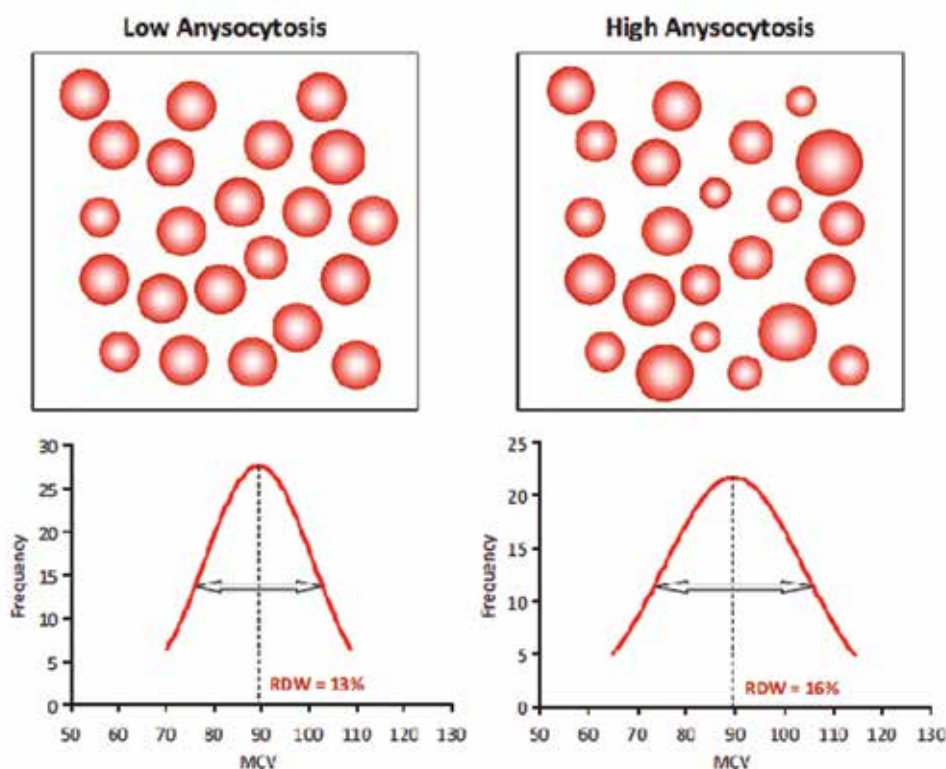
ترسیم هیستوگرام حجمی، فراوانی گلبول های قرمز روی محور Y و حجم های مختلف گلبول قرمز روی محور X نمایش داده می شود. هیستوگرام گلبول های قرمز شبیه منحنی زنگوله ای شکل است. محور X در جایگاه های ۶۰ و ۱۲۰ فمتولتری نشان دار شده است و در یک شخص سالم تقریباً تمام گلبول ها بین این دو جایگاه قرار می گیرند (۱، ۲).



در هیستوگرام حجم گلبول های قرمز ناحیه یک منطقه میکروسیتیک، ناحیه دو منطقه نرموسیتیک و ناحیه ۳ منطقه ماکروسیتیک را نشان می دهد. خطوط آستانه ای ۴ و ۵ مناطق ۶۰ تا ۱۲۰ فمتولتری را نشان می دهد که گلبول های قرمز نرمال در این منطقه قرار می گیرند. در شکل فوق هیستوگرام های میکروسیتیک و نرموسیتیک و هیستوگرام با جمعیت های مختلف گلبول قرمز با وسعت RDW نیز مشاهده می شود.

رسم خط میانه در هیستوگرام حجم محور X را در مقدار MCV قطع می کند و چنان چه ارتفاع هیستوگرام حجم برابر ۱۰۰٪ فرض شود پهنای خطی که از ۲۰٪ فراوانی هیستوگرام حجم را قطع کند برابر دامنه توزیع حجم گلبول های قرمز یا RDW-SD می شود. امکان دارد آنالیزور سلول های پلاکت را به جای RBC در دامنه های پایین حجم شمرده باشد و یا در دامنه های بالای حجم گلبول سفید را به جای RBC شمرده باشد و از این رو خطی که از ۲۰٪ فراوانی هیستوگرام را قطع کند دنباله های منحنی را در هیستوگرام حجم قیچی کرده و توزیع بهتری از دامنه پراکندگی حجم گلبول های قرمز را نشان می دهد. البته در آنالیزورهای مختلف خون شناسی شیوه محاسبه RDW متفاوت است. دامنه طبیعی RDW-SD بین 13 ± 4 فمتولتر قرار می گیرد. برای محاسبه RDW بر حسب ضریب تغییرات (CV) از

MCV بالا همراه باشد تغییرات اندازه بر اساس پارامتر CV نرمال خواهد شد و یا چنان چه توزیع دامنه حجم نرمال بوده ولی میزان MCV کاهش داشته باشد مقدار عددی RDW-CV در محاسبه افزایش می یابد. گرچه پارامتر RDW-SD در بیان تغییرات اندازه گلبول قرمز با ارزش تر است ولی گزارش RDW-CV عمومیت بیشتری دارد. دامنه مرجع RDW-CV با توجه به مطالعات گسترده بین ۱۱/۶-۱۴/۶ درصد و در پاره ای گزارش ها بین ۱۱-۱۴/۵



پارامتر RDW-CV از تقسیم یک انحراف معیار از پراکندگی که $68/2\%$ از گلبول ها را در بر می گیرد بر مقدار MCV به دست می آید که در واقع تغییرات اندازه در یک انحراف معیار حول میانگین حجم را نشان می دهد (۳).

وابسته به سن بوده و یک پیش بینی کننده قوی مرگ و میر است. افزایش RDW همراه یا بدون کم خونی از فاکتورهای پیش آگهی و شاید تشخیصی در بیماری های قلبی - عروقی است (۴).

درصد در نظر گرفته شده است (۲).

پایداری پارامتر RDW

با توجه به این که در محاسبه RDW-CV از پارامتر MCV استفاده می شود از اینرو مانده شدن خون، نگهداری خون در حرارت اتاق و نسبت نامتناسب ضد انعقاد روی پارامتر RDW اثر گذار است. پارامتر RDW با سن افزایش می یابد. در مطالعات انجام شده میانگین RDW در افراد بالای ۶۰ سال 11% (۱۴/۶) در مقایسه با $13/2\%$ و در افراد بالای ۹۰ سال 20% (۱۵/۷) در مقایسه با $13/2\%$ نسبت به افراد زیر ۴۰ سال بیشتر است. افزایش RDW با افزایش سن یک بیومارکر واقعی از پدیده های التهابی و بیماری های

عوامل موثر در افزایش RDW

- پدیده های التهابی
- استعمال دخانیات
- سوء تغذیه
- چاقی
- استرس های اکسیداتیو

- بی تحرکی
- اختلال در متابولیسم آهن
- افزایش ویسکوزیته خون
- اختلال در کارایی مغز استخوان
- همولیز
- واریان های هموگلوبین
- فعالیت سیستم اندوکراین و نوروهومون ها
- به هم خوردن ظرفیت ترمیم سیستمیک بدن
- کاهش اکسیژن بافتی
- صدمات فیزیولوژیک ناشی از افزایش سن
- کاهش طول تلومر
- افزایش مزمن چربی های خون

التهاب و RDW

مثبت شدن $hs-CRP > 3mg/L$ (پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا) و $ESR > 40mm/H$ (سرعت رسوب) از نشانه های التهاب مزمن است. هر دو مورد فوق با افزایش RDW در ارتباط قوی است. گفتنی است که حد بالای نرمال RDW یا افزایش آن در افراد سیگاری فعال نسبت به افرادی که ترک سیگار داشته اند و نیز در افراد چاق و افراد معتاد به الکل مشاهده شده است. ارتباط آشکار بین افزایش RDW و کاهش آلبومین سرم گزارش شده است (۴).

طول تلومر

تلومرها ساختارهای مخصوص جهت پایدار کردن نواحی انتهایی کروموزوم ها هستند. از طول تلومر به عنوان ساعت بیولوژیک یاد می شود و مطالعات گسترده، کوتاهی طول آن در بیماری های مختلف مرگ و میر دار را نشان داده است. مطالعات گویای کوتاهی طول تلومر همگام با افزایش RDW است و در مواردی کوتاهی طول آن شبیه افراد سیگاری فعال بوده است.

پارامتر RDW و بیماری های قلبی - عروقی گردش خون

بیماری های قلبی - عروقی علت شایع مرگ و میر هستند و بیشترین مطالعات در رابطه با پارامتر RDW در مبتلایان به

بیماری های قلبی - عروقی صورت گرفته است. از این پارامتر در بیشتر گزارش ها به عنوان پارامتر تشخیصی و پیش آگهی دهنده یاد شده است. مطالعات بیشترین بروز بیماری های قلبی و سکتة قلبی را در جمعیت با RDW لب مرز بالا یا بالا گزارش کرده است. در بیماران مبتلا به سکتة قلبی با افزایش طول ST (ST Segment elevation) در نوار قلب در مواردی که RDW بیشتر از ۱۴ درصد بوده است چهار برابر تاریخچه نارسایی قلبی در مقایسه با افرادی که RDW کمتر از ۱۳ داشته اند مشاهده شده است. در میان بیماران بدون کم خونی که به علت تاریخچه آنژین پایدار یا غیر طبیعی بودن تست ورزش آنژیوگرافی شده اند، آنژیوگرافی غیر طبیعی در جمعیتی که RDW بیشتر از ۱۴/۴٪ داشته اند، بیشتر بوده است و افراد با آنژیوگرافی نرمال دارای RDW نرمال (۱۲/۵٪) بوده اند و جالب اینکه افزایش RDW در جمعیت بیماران قلبی با انسداد عروق قلبی فاکتوری غیر وابسته و پیش بینی کننده عدم کفایت عروق جانبی (Collateral circulation) است (۶-۴).

در افرادی که آنژیوپلاستی استنت (PCI) و پیوند عروق کرونر (CABG) داشته اند افزایش RDW (بیشتر از ۱۴٪) گویای یک سری عوارض نامطلوب از قبیل پرفیوژن ضعیف، افزایش شانس ترومبوز و خون ریزی بعد از آنژیوپلاستی است. افزایش RDW پس از پیوند عروق کرونر پیش بینی کننده شانس بیماری عروق سافنوس (Saphenous vein disease)، افزایش شانس فیبریلاسیون دهلیزی و افزایش اقامت بیمار در بیمارستان بوده است (۴). افزایش RDW پارامتری قوی تر از $hs-CRP$ در پیش بینی حوادث حاد قلبی در بیمار با سابقه عروق کرونری می باشد. در بیمارانی که به علت نارسایی قلبی (Heart failure) اکوکاردیوگرافی شده اند، پارامتر RDW ارتباط چشمگیر با $LVEF < 40\%$ (فراکسیون ضربه ای بطن چپ)، گشادی بطن، کاهش حجم ضربه ای و افزایش فشار عروق ریوی داشته است. پارامتر RDW و آزمایش BNP (Brain natriuretic peptide) دو آزمایش غیر وابسته برای ارزیابی نارسایی مزمن قلبی هستند. در رابطه با بیماری های دیگر عروقی یک ارتباط بین ضخامت کاروتید (Intima-media) و پلاک های کرونر و افزایش RDW



مشاهده شده است (۵).

دیابت و پرفشاری و RDW

افزایش پارامتر RDW در افراد با تست غیرطبیعی تحمل قند (Prediabetic) و افراد مستعد به دیابت تایپ ۲ احتمال ابتلا به دیابت و عوارض ناشی از آن را بیشتر می کند. افزایش RDW ارتباط و هماهنگی با افزایش هموگلوبین قندی HbA_{1c} و میکروآلبومین اوری دارد. افزایش RDW ($>14/5\%$) با هایپر تروفی بطن چپ (LVH) و پرفشاری Non-dipper در رابطه است. چنانچه فشار سیستول حداقل 10% در شب کاهش نیابد به آن Non-dipper گویند و دارای عارضه بیشتر عروقی است (۴).

گیرد (۴).

بیماری های ریوی و پارامتر RDW

ارتباط معکوس و معناداری بین FVC (حجم کل هوای بازدم بعد از یک تنفس عمیق) و FEV₁ (حجم هوا در ثانیه اول بازدم) و RDW در افراد سیگاری مزمن نسبت به کنترل نرمال مشاهده شده است. نسبت FEV₁/FVC در حالت نرمال حدود ۷۰ درصد است. در بیماری های انسداد ریوی (COPD) افزایش RDW همگام با کاهش نسبت FEV₁/FVC است که ممکن است در این بیماران به ۲۰ تا ۳۰٪ برسد. پارامتر RDW بیشتر از ۱۷/۷ درصد در بیماران COPD ارتباط چشم گیر با پرفشاری ریوی و شواهد اکوکاردیوگرافی نارسایی بطن راست داشته است (۳، ۴).

نارسایی مزمن کلیه و پارامتر RDW

افزایش پارامتر RDW از تظاهرات بیماری های التهابی کلیه است. در یک مطالعه گسترده در بیماران مزمن کلیوی، افزایش بیشتر از ۱۴٪ پارامتر RDW همراهی با کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) به ویژه کمتر از $60 \text{ mL/Min/1.73 m}^2$ دارد و این ارتباط به صورت درجه بندی (Graded) است بدین مفهوم که به ازای هر درصد در افزایش RDW کاهش درجه سرعت فیلتراسیون قابل پیش بینی است و این با در نظر گرفتن فاکتور تصحیح برای هموگلوبین، MCV، سطح ویتامین B12 و اسید فولیک و آهن است. افزایش RDW متعاقب پیوند کلیه گویای افزایش مرگ و میر است (۵).

بیماری های گوارش و پارامتر RDW

افزایش RDW در بیماری های التهابی روده مانند کولیت اولسردار و بیماری کرون با یا بدون کم خونی مشاهده شده است. در یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به سیلیاک افزایش RDW بعد از ۱۲ ماه با رژیم غذایی فاقد گلوتن کاهش یافته است. پارامتر RDW بیشتر از ۱۷/۲۵٪ در این گروه از بیماران با آتروفی روده همراه بوده است (۳).

سرطان و پارامتر RDW

ارتباط مستقیمی بین افزایش RDW و ابتلا به سرطان سینه با تعداد غده های لنفاوی متاستاز یافته، قطر تومور و بیان گیرنده فاکتور رشد اپی درمال (HER2) مشاهده شده است. در بیماران مبتلا به سرطان کولون افزایش RDW بیشتر در رابطه با تومور کولون سمت راست گزارش شده است (۴).

بیماری های کبد و پارامتر RDW

افزایش RDW در بیماری های کبد با در نظر داشتن پارامترهای دیگر از قبیل سطح بیلی روبین، آلبومین، شمارش پلاکت و زمان پروترومبین یک فاکتور مستقل در پیشرفت بیماری می باشد. فیروز کبد در بیماری های مزمن التهابی کبد ارتباط چشمگیر با افزایش RDW دارد. ارتباط نزدیکی بین پارامتر RDW و اسکور MELD در پیش بینی بیماری مزمن کبدی و اسکور پیشرفته (Child-pugh) در سیروز کبدی دارد و پیشنهاد شده است که پارامتر RDW در کنار پارامترهای روتین دیگر در ارزیابی پیشرفت فیروز کبد قرار

افزایش RDW و MCV بدون اختلالات دیگر در پارامترهای خونی ممکن است یک نشانه اولیه برای سندرم های پیش سرطانی باشد. گفتنی است که امروزه جهش های فاکتورهای اپی ژنتیک در سندرم های مایلودیس پلاستیک از قبیل

TET2، ASXL1، DNMT3A، EZH2 و IDH1،2

دریچه های نوینی را در تشخیص زود هنگام تر این گروه از سندرم های بدخیم را گشوده است. به نظر می رسد که افزایش RDW در هر گونه سرطان خطاری جهت متاستاز گسترده و مرگ و میر ناشی از

آن است (۵).

افزایش پارامتر RDW در موارد متفرقه

افزایش RDW در بیماران مبتلا به لوپوس با درجه فعالیت بیماری، افزایش سرعت رسوب و مثبت شدن CRP همراهی دارد. افزایش RDW در بیماران جراحی شده شانس مرگ و میر ناشی از جراحی را افزایش می‌دهد. مطالعات نشان داده است که افراد افسرده و افراد در خطر زوال عقل دارای RDW بیشتری نسبت به افراد نرمال هستند. افزایش RDW یک مارکر قوی برای پیش بینی مرگ و میر ناشی از بیماری های مزمن (All mortality cases) به ویژه در افراد پیر است. برای هر درصد افزایش RDW با مدت اقامت بیمار در بیمارستان و افزایش مرگ و میر در بخش CCU و ICU در ارتباط مستقیم است. در بیماران مبتلا به HIV درمان با داروهای Zidovudine، Lamivudine، Lopinavir-ritonavir با افزایش

RDW همراه است و در یک مطالعه گسترده مقدار RDW از پایه ۱۳/۸ تا ۱۹/۸ درصد افزایش داشته است و ۴ ماه پس از درمان، دو مرتبه به مقدار پایه افت کرده است. از این رو شاید از افزایش RDW بتوان به عنوان یک اندیکاتور درمان در این گروه از بیماران استفاده کرد (۴، ۶).

نتیجه گیری

به نظر می رسد که وارد کردن پارامتر RDW در لیست چک آپ آزمایش های روتین از قبیل کلسترول، HDL، hs-CRP، LDL، قند و کراتینین پزشک را در تشخیص یا پیش آگهی بیماری های مزمن یاری کند. اندازه گیری RDW به طور سریال می تواند پزشک را در پیگیری و روند درمان بیماری های مزمن یاری کند زیرا افزایش آن یک زنگ خطر در پیشرفت بیماری و رابطه مستقیم با مرگ و میر دارد.

References

- 1- Hoffman R: *Hematology, Basic Principles and Practice*, 6thed, 2012, Elsevier Health Sciences.
- 2- Keohane E, Smith L, Walenga J: *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*, 5th ed, 2015, Elsevier Health Sciences.
- 3- Salvagno, Gian Luca, et al. "Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications." *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 0 (2014): 1-20.
- 4- Benjamin D, Horne. "Today, the accumulating mass of RDW literature supports the conclusion that RDW is a valid and major predictor of health outcomes." *Cardiology* 122(2012):213.
- 5- www.uptodate.com (RDW mortality and morbidity implications).
- 6- Miyamoto, Kenji, et al. "Relationships among red cell distribution width, anemia, and interleukin-6 in adult congenital heart disease." *Circulation Journal* 79.5 (2015): 1100-1106.

