

رابطه RDW با آنمی فقر آهن و کاهش بار اقتصادی منتج از آزمایشات غیر ضروری

دکتر سیدکاظم بیدکی¹، مرتضی داودی²

1- متخصص ژنتیک، استاد دانشگاه پیام نور واحد تهران شرق

2- دانشجوی دکتری بیوشیمی

خلاصه:

جهت تشخیص آنمی فقر آهن، (Iron Deficiency Anemia) یا IDA علاوه بر علائم کلینیکی، استفاده از خدمات پاراکلینیک نظیر آزمایشگاه اجتناب‌ناپذیر است چرا که تشخیص صحیح بیماری، میزان شدت بیماری، تجویز صحیح دارو و دز مربوط به آن و نهایتاً دستیابی به سلامت فرد بیمار مدنظر است که این امر بدون اتکا به سنجش‌های دقیق آزمایشگاهی میسر نمی‌باشد. در رابطه با کمبود آهن می‌خواهیم بدانیم که جهت تشخیص صحیح، چه پارامترهایی اندازه‌گیری می‌شود و کدام یک از ارزش کلینیکی بالاتری برخوردار است، بنابراین ابتدا توضیحاتی در رابطه با آزمایشات مورد درخواست، ارائه شده و سپس به جمع‌بندی مطلب و نتایج حاصل پرداخته می‌شود. لازم به توضیح است که با توجه به اینکه هدف اصلی این نگارش بررسی رابطه کمبود آهن با اندازه گلبول‌های قرمز خون است، لذا در مواردی که ضروری نیست از توضیحات گسترده احتراز شده و تأکید بیشتر در توضیح پارامتر RDW در آزمایش CBC است.

کلیدواژه‌ها: آنمی فقر آهن، CBC، RDW، TIBC، فریتین

مقدمه:

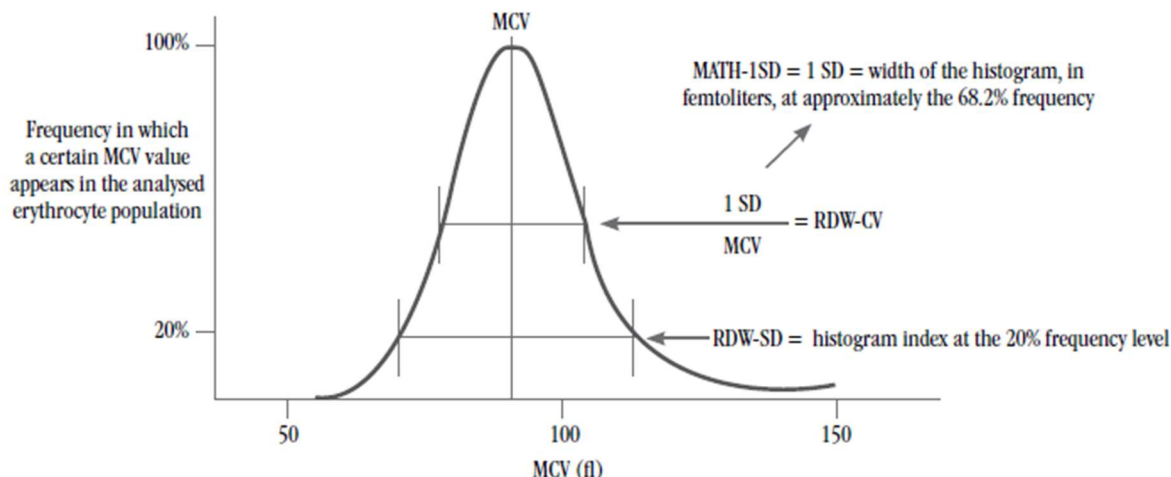
جهت بررسی رابطه فقر آهن با اندازه گلبول‌های قرمز خون، ابتدا نیاز به توضیح پارامترهایی است که در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی مورد سنجش قرار می‌گیرند. آزمایشاتی که در این زمینه انجام می‌شود شامل CBC، اندازه‌گیری میزان آهن و TIBC (Total Iron Binding Capacity)، فریتین پلاسما و الکتروفورز می‌باشد. در ابتدا توضیح مختصری در مورد این آزمایشات ارائه می‌گردد و سپس به بررسی روابط بین پارامترهای اندازه‌گیری شده خواهیم پرداخت. پارامترهایی که از آزمایش CBC در این بحث مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل موارد زیر است:

HGB: مخفف HEMOGLOBIN است و منظور از آن میزان رنگدانه خون انسان است که مقدار آن در خون نشان‌دهنده کم‌خونی یا پرخونی و یا طبیعی بودن خون فرد است. میزان متوسط هموگلوبین در افراد بالغ در حدود 15 g/dL می‌باشد که این میزان در بانوان قدری پایین‌تر است [1].

MCV: مخفف Mean Corpuscular Volume است و به میانگین حجم گلبول‌های سرخ خون اشاره دارد و از فرمول زیر محاسبه می‌شود [1 و 2]:

$$MCV = Hct / RBC$$

RDW: مخفف و مختصر شده برای RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH است. RDW نشان‌دهنده میزان یکنواختی و یا عدم یکنواختی اندازه گلبول‌های سرخ خون است. هر چه این عدد کمتر باشد به معنی آن است که گلبول‌های سرخ خون از نظر اندازه یکدست‌تر است و برعکس اگر این عدد بزرگتر باشد نشانه عدم یکدست بودن گلبول‌های سرخ خون است و مرتبط با بعضی بیماری‌هاست. برای شک به آنیزوسایتوزیس می‌توان از این اندکس گلبول‌های سرخ استفاده



نمود. قطر گلبول‌های قرمز بین 7/5-7/2 میکرون و حجم متوسط هر یک از آنها 90 - 88 میکرون مکعب است [2] و [3].

جهت توضیح RDW ابتدا منحنی MCV که نشان‌دهنده توزیع گلبول‌های قرمز حول محور میانگین است را در نظر می‌گیریم (شکل 1):

شکل 1 - منحنی توزیع گلبول‌های قرمز [4]

در شکل فوق فراوانی گلبول‌های قرمز روی محور Y و حجم گلبول‌های قرمز روی محور X نشان داده می‌شود. در یک فرد سالم حجم کلیه گلبول‌های قرمز در محدوده 60 - 120 فمتولتر قرار می‌گیرد. منحنی توزیع، زنگوله‌ای شکل است و خطی که از رأس منحنی بر محور xها عمود می‌شود نشان‌دهنده MCV است که چنانچه قبلاً اشاره شد در حالت نرمال در محدوده 80 - 96 فمتولتر محور xها را قطع خواهد کرد [3] و [4].

RDW - SD نشان‌دهنده توزیع گلبول‌های قرمز در سطح 20% بالای خط پایه یا همان محور x است که با فمتولتر بیان می‌شود که به‌عنوان دامنه توزیع گلبول‌های قرمز در نظر گرفته می‌شود. دلیل در نظر گرفتن مبنای 20%، پرهیز از خطای محاسبات سل‌کانترهای مختلف است که عموماً در دامنه‌های پائین ممکن است پلاکت‌ها را بجای RBC و در

دامنه‌های بالاتر گلبول‌های سفید را به‌جای RBC شمارش نمایند، بنابراین در خط پایه 20% دنباله‌های منحنی حذف خواهد شد و توزیع گلبول‌های قرمز واقعی‌تر محاسبه خواهد شد. دامنه طبیعی RDW - SD در محدوده 3 ± 42 فمتولیترا می‌باشد [3 و 4].

RDW - CV نشان‌دهنده ضریب تغییرات حجم گلبول‌های قرمز حول محور MCV است. این پارامتر به درصد بیان می‌شود و از فرمول زیر محاسبه می‌گردد:

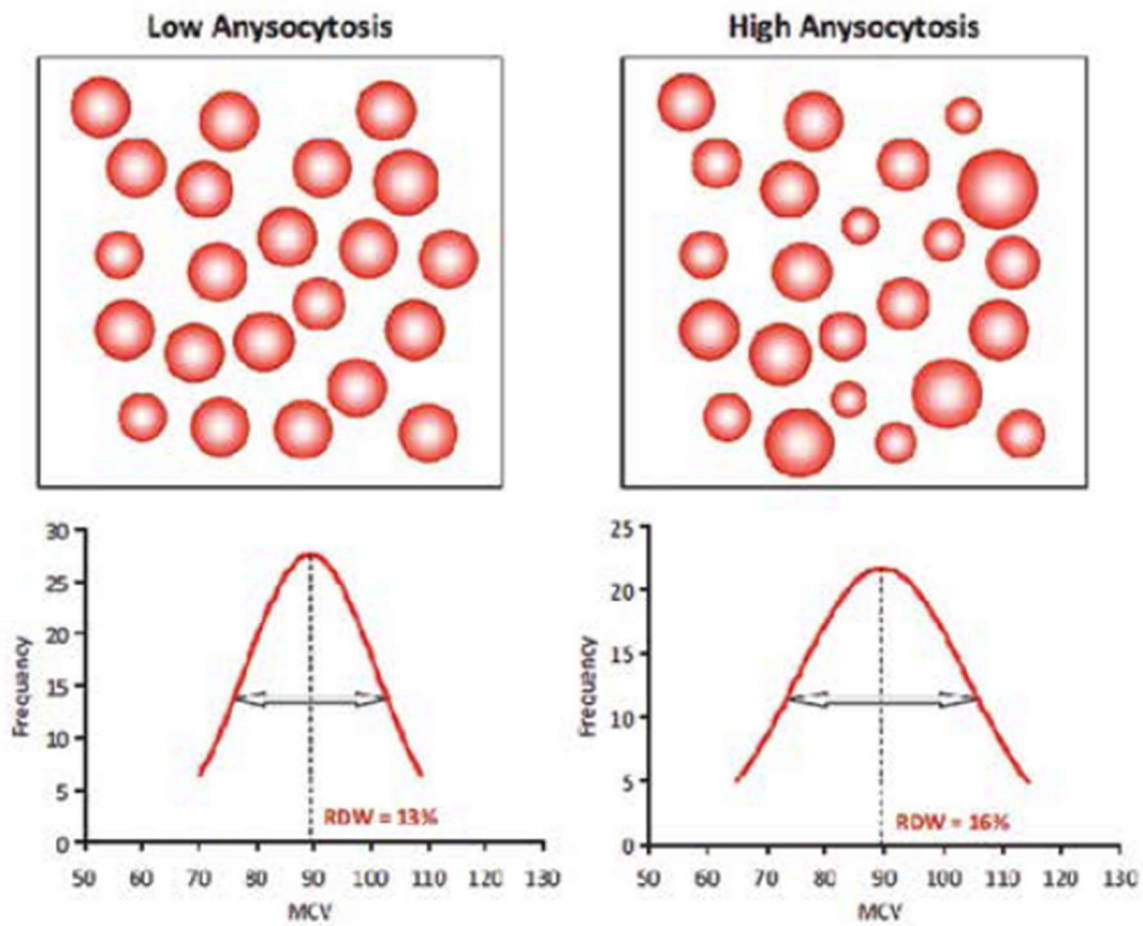
$$(RDW - CV) \% = 1SD (fl) / MCV (fl) \times 100$$

1SD عبارت است از MCV که از 68/2% بالای خط پایه یا محور X در منحنی توزیع گلبول‌های قرمز بدست می‌آید. توضیح اینکه از نظر آماری 1SD محدوده‌ای است که 68/2 درصد از داده‌ها در این محدوده قرار می‌گیرند. دامنه مرجع برای RDW - CV در محدوده 14/5 - 11% می‌باشد [3 و 4].

RDW - SD در بیان تغییرات گلبول قرمز باارزش‌تر است اما آنچه در گزارشات عمومیت دارد RDW - CV است که مستقیماً از روی منحنی بدست نمی‌آید بلکه همانطور که توضیح داده شد از فرمول محاسبه می‌شود. بنابراین RDW - CV کاربردی‌تر است و در گزارشات به‌صورت RDW گزارش می‌شود [3].

RDW معیاری است برای Anisocytosis. هرچقدر میزان RDW بیشتر از ماکزیمم محدوده مرجع (14/5 - 11) باشد، شدت آنیزوسیتوز بیشتر بوده و منحنی توزیع گلبول‌های قرمز کوتاه‌تر و پهن‌تر می‌شود [2 و 3]. این موضوع را می‌توان در شکل 2 مشاهده نمود:

شکل 2 - منحنی توزیع گلبول‌های قرمز و ارتباط آن با اندازه گلبول‌ها [3]



عوامل مؤثر در افزایش RDW:

عوامل گوناگون می‌تواند موجب افزایش RDW گردد از جمله این عوامل می‌توان از پدیده‌های التهابی، سوءتغذیه، استرس‌های اکسیداتیو، اختلال در متابولیسم آهن، صدمات فیزیولوژیک ناشی از افزایش سن و ... نام برد [3].

اندازه‌گیری آهن، TIBC و فریتین:

الف- آهن:

آهن تام بدن در حدود 50 تا 70 میلی‌مول (4-3 گرم) است. حدود 70% آن در هموگلوبین گلبول‌های قرمز در گردش است و تا 25% نیز در سیستم رتیکولوآندوتلیال (کبد، طحال و مغز استخوان) ذخیره می‌شود. آهن ذخیره شده در سلول به‌صورت ترکیب با پروتئین و به شکل فریتین و هموسیدرین است. آهن موجود در فریتین در مقایسه با هموسیدرین، آسان‌تر از پروتئین جدا می‌شود [5].

تنها حدود 1% از آهن تام بدن یعنی 50 تا 70 میکرومول و یا 3 تا 4 میلی‌گرم در پلاسما به‌صورت متصل به پروتئین در گردش است. پروتئینی که آهن را در پلاسما حمل می‌کند ترانسفرین است که به‌طور طبیعی حدود 100 میلی‌گرم آهن را در هر 100 میلی‌لیتر پلاسما انتقال می‌دهد. باید دانست که ظرفیت اتصال آهن به ترانسفرین سه برابر مقدار ذکر شده است؛ یعنی در حالت طبیعی حدود 1/3 (یک سوم) ظرفیت ترانسفرین اشباع است. آهن متصل به ترانسفرین به ذخایر سلولی و مغز استخوان حمل می‌شود و به‌صورت فریتین و هموسیدرین در سلول ذخیره می‌شود. ممکن است در مغز استخوان مقداری از ترانسفرین به داخل گلبول‌های در حال رشد وارد شود و در تشکیل هموگلوبین شرکت کند [5].

از آنجاکه آهن پلاسما بخش کوچکی از آهن تام بدن را نشان می‌دهد معیار ضعیفی است و ارزش کلینیکی چندانی ندارد، بعلاوه آهن پلاسما تحت شرایط فیزیولوژیکی مختلف تغییر زیادی پیدا می‌کند، از جمله این عوامل موارد ذیل است:

1- تغییرات دوره‌ای: ریتم شبانه‌روزی آهن پلاسما به‌گونه‌ای است که در صبح بیشتر از عصر است که این موضوع به میزان خواب شبانه ارتباط دارد بطوریکه در مورد کارگران شب‌کار برعکس می‌شود.

2- تغییرات ماهیانه در زنان که در دوره قاعدگی میزان آهن پلاسما کاهش می‌یابد. این کاهش احتمالاً مربوط به عوامل هورمونی است و ارتباطی با دفع خون ندارد.

3- تغییرات اتفاقی که در روزهای مختلف رخ می‌دهد که می‌تواند به دلیل تغذیه یا استرس‌های فیزیکی یا روانی باشد. این تغییرات ممکن است بسیار وسیع باشد (گاهی به‌اندازه سه برابر) و معمولاً تغییرات دوره‌ای را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد.

4- اختلاف جنس و سن که معمولاً غلظت آهن و هموگلوبین در مردان بیشتر از زنان است و همچنین تغییرات میزان آهن در زنان بیشتر از مردان متأثر از سن است [5].

ب- TIBC: (Total Iron Binding Capacity)

سطح ترانسفرین پلاسما ثابت‌تر از آهن است. معمولاً ترانسفرین به‌صورت غیرمستقیم و به‌وسیله اندازه‌گیری ظرفیت اتصال آهن پلاسما به آن ارزیابی می‌شود [5].

ج- فریتین:

فریتین در گردش خون با فریتین ذخایر آهن در سلول‌ها در حال تعادل است. غلظت طبیعی آن در پلاسما حدود 100 میکروگرم در لیتر است. میزان غلظت کمتر از 10 میکروگرم در لیتر نشان‌دهنده نقص آهن است. به دلیل محدوده نرمال وسیع فریتین، نتایج غلظت‌های پائین کمک مؤثری در تشخیص نمی‌کند در حالیکه غلظت‌های بالای آن در بیماری‌های کبد یا بار زیاد آهن ارزش کلینیکی بیشتری دارد [5].

الکتروفورز هموگلوبین:

این تست جهت تشخیص هر نوع هموگلوبین غیرطبیعی و بیماری‌هایی نظیر بتاتالاسمی مینور، بتاتالاسمی ماژور، کم‌خونی داسی شکل و ... مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بتاتالاسمی مینور غلظت هموگلوبین A₂ بیش از 3/3 درصد بوده و غلظت هموگلوبین F معمولاً بین ۵ تا ۲۰٪ هموگلوبین تام است و در بتاتالاسمی ماژور مقدار هموگلوبین F حدود ۷۰ تا ۹۰٪ از هموگلوبین تام است. افزایش جزئی غلظت Hb F در بیماری‌های خونی نظیر آنمی و لوسمی حاد دیده می‌شود [6].

اندازمگیری Hb F برای تشخیص تالاسمی‌ها و ناهنجاری‌های ارثی ساخت هموگلوبین بکار می‌رود. معمولاً به‌تدریج HbF های خون به Hb A تبدیل می‌شود، بطوری که بعد از ۲ سالگی کمتر از یک درصد هموگلوبین‌های خون از نوع F می‌باشند [6].

اگر بعد از ۶ ماهگی درصد هموگلوبین F بیش از ۵٪ باشد، باید به تالاسمی مشکوک شد [6].

جهت افتراق تالاسمی مینور و آنمی فقر آهن از الکتروفورز هموگلوبین استفاده می‌شود. در آنمی فقر آهن، با شرط اینکه فرد در ژن سازنده هموگلوبین نقص نداشته باشد، منحنی الکتروفورز هموگلوبین بدون در نظر گرفتن میزان هموگلوبین تام، طبیعی است، در صورتی‌که در تالاسمی مینور، مقدار هموگلوبین A₂ بیش از 3/3 و مقدار هموگلوبین F افزایش محسوسی مابین ۵ تا ۲۰٪ از هموگلوبین توتال خواهد داشت [6].

در سال 1973 فرمولی توسط منتزر معرفی شده که در افتراق بتاتالاسمی و آنمی فقر آهن می‌تواند کمک‌کننده باشد. این فرمول که به Mentzer Index معروف است، به‌صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$MI = MCV \text{ fl/RBC (in Millions per microliter)}$$

این مقدار اگر کمتر از 13 باشد، گفته می‌شود که تالاسمی محتمل‌تر است و اگر بالای 13 باشد، احتمال آنمی فقر آهن بیشتر می‌شود (Mentzer Index - Wikipedia).

در بحث‌های مربوط به آنمی، در میزان هموگلوبین و به‌تبع آن در مرفولوژی گلبول‌های قرمز تغییراتی حاصل می‌شود. با توجه به تحقیقات انجام‌شده توسط افراد مختلف، یکی از پارامترهایی که در انواع مختلف آنمی دستخوش تغییر می‌گردد MCV است. میزان این پارامتر در تالاسمی و فقر آهن، هر دو پایین است و تفکیک دو بیماری با اتکا به آن میسر نیست. همانطور که در مطالب بالا بحث شده، پارامتر دیگر مورد توجه، RDW است، که طبق فرمول منتزر در مقادیر بالای 13 احتمال IDA بیشتر است.

نکته‌ای که در فرمول منتزر وجود دارد این است که وابسته به دو پارامتر است؛ اول MCV و دوم تعداد RBC ها. می‌دانیم که MCV در مقایسه با تعداد گلبول‌های قرمز پارامتر ثابت‌تری است؛ به‌عنوان مثال اگر فردی دچار خونریزی شود، با از

دست دادن خون در ابتدا تعداد RBC ها کاهش می‌یابد و به دنبال آن مکانیسم‌های جبرانی بدن در پی جایگزینی خون از دست‌رفته وارد عمل می‌شوند، بنابراین اگر این مکانیسم‌ها مؤثر واقع شوند، بدن از نظر بالانس میزان خون به وضعیت ثابت برمی‌گردد و اگر این مکانیسم‌ها به‌قدر کافی مؤثر نباشند، در مدت‌های طولانی‌تر بر پارامترهایی نظیر MCV و MCH و اندکس‌های دیگر اثر خواهد گذاشت. تعداد گلبول‌های قرمز در افراد مختلف، بسته به شرایط مختلف مانند ژنتیک، جنسیت، سن و شرایطی از قبیل تغذیه و نوسانات دوره‌ای در بانوان، متغیر است و به همین دلیل فرمول‌هایی نظیر منتزر نمی‌تواند عمومیت داشته باشد.

بحث:

با توضیحات بیان‌شده، توجه به چند نکته حائز اهمیت است:

- 1- میزان آهن پلاسما دارای تغییراتی است که در غالب تغییرات دوره‌ای، تغییرات ماهیانه در بانوان، تغییرات اتفاقی و تغییرات وابسته به جنس و سن بیان گردید.
- 2- میزان آهن در گردش پلاسمایی، حدود 1% از آهن تام بدن است که این موضوع از ارزش کلینیکی اندازگیری آهن می‌کاهد.
- 3- در مورد TIBC باید دانست که این آزمایش در واقع اندازه‌گیری غیرمستقیم میزان ترانسفرین پلاسما است. ترانسفرین، پروتئین حامل آهن در گردش خون است و به دلیل اینکه با یک‌سوم ظرفیت کار می‌کند، میزان سنتز آن زیاد دستخوش تغییرات نمی‌گردد، لذا این پارامتر نیز در تشخیص کمبود نسبی آهن تأثیر چندانی ندارد.
- 4- در رابطه با فریتین به دلیل رنج وسیعی که در حالت نرمال تعریف می‌شود (به‌طور متوسط 100 میکروگرم در لیتر) و اینکه مقادیر کمتر از 10 میکروگرم در لیتر شاخصی برای کمبود آهن بدن محسوب می‌گردد، بنابراین در تشخیص کمبود نسبی آهن کاربرد زیادی نمی‌تواند داشته باشد.

آنچه در رابطه با تشخیص کمبود آهن می‌تواند کاربرد داشته باشد این است که در مرحله اول باید به میزان هموگلوبین توجه شود، چراکه بیشترین مقدار آهن در سنتز هموگلوبین به کار می‌رود و مقدار کمتری به‌صورت میکروالمان‌ها و کوآنزیم‌های مختلف در بدن مورد استفاده است؛ بعلاوه اندازه‌گیری هموگلوبین با سرعت و سهولت و دقت بسیار بالا توسط دستگاه‌های سل‌کانتر امکان‌پذیر است. از آنجاکه آنمی فقر آهن مشابه با تالاسمی مینور جزو آنمی‌های میکروسیت و هایپوکرم دسته‌بندی می‌شود، افتراق این دو نوع کم‌خونی، حائز اهمیت است.

جهت تفکیک این دو نوع کم‌خونی توجه به این نکته مهم است که کمبود آهن یک بیماری متأثر از عوامل محیطی مانند میزان جذب و دفع آهن و استرس‌ها است ولی تالاسمی مینور یک بیماری ژنتیکی است. اهمیت موضوع در این است که وقتی بدن با مقادیر متغییر دریافت آهن در طول روز یا هفته و ماه، مواجه می‌شود، میزان سنتز هموگلوبین که بسته به نیاز اکسیژنی و ضرورت حفظ حیات سلول است با میزان دریافت آهن هماهنگ می‌شود، بنابراین مقدار ساخت هموگلوبین همگام با میزان دریافت آهن، متغیر است و زمانی که مقادیر مختلف هموگلوبین در زمان‌های مختلف در درون گلبول‌های قرمز قرار می‌گیرد، موجب ساخت گلبول‌های قرمز با اندازه‌های متفاوت می‌گردد. این تغییرات اندازه تحت عنوان RDW بیان می‌شود و به دلیل اینکه عمر متوسط گلبول‌های قرمز در بدن حدود 120 روز است، این پارامتر نشان‌دهنده میانگینی از بالانس آهن طی یک دوره 3 یا 4 ماه می‌تواند باشد (مشابه آزمایش Hb A1c که در کنترل دیابت کاربرد

دارد). امروزه RDW توسط سل‌کانترهای مختلف و با دقت بالا قابل‌سنجش است. از طرفی در مورد تالاسمی که نقص در سنتز زنجیره‌های هموگلوبین وجود دارد، می‌توان گفت که در شرایط عادی که بیماری کمپلکسی وجود ندارد (برای مثال ممکن است فردی که مبتلا به تالاسمی مینور است، دچار کمبود آهن نیز بشود) به دلیل اینکه ساخت هموگلوبین به‌طور یکنواخت صورت می‌گیرد و تغییرات مشابه با آنچه در مورد آهن ذکر شد ندارد، ساخت گلبول‌های قرمز نیز به‌طور یکنواخت و بدون افزایش RDW صورت می‌گیرد.

نتیجه نهایی اینکه اگر در آزمایش CBC فردی هموگلوبین پائین و RDW بالا مشاهده شود، با احتمال بسیار بالا این فرد مبتلا به IDA است و نیاز به انجام الکتروفورز هموگلوبین نیست و حتی انجام آزمایشات آهن و TIBC و فریتین نیز لزومی ندارد و از دقت توجه به دو پارامتر ذکر شده نمی‌کاهد. بدین وسیله به میزان زیاد می‌توان در وقت و هزینه صرفه‌جویی نمود. لازم به ذکر است که جهت جداسازی IDA و تالاسمی مینور، در حالت‌هایی که بیماری‌های کمپلکس وجود دارد و یا اینکه شدت بیماری در حدی نیست که بتواند پارامترهای یادشده را در حد معنی‌داری تغییر دهد، الکتروفورز هموگلوبین اجتناب‌ناپذیر است.

منابع:

- 1- هنری- دیویدسون. هماتولوژی. مترجمین فرشید علی‌یاری، بهنوش عابدی، فرید کریمی، چاپ اول، نشر اشتیاق، 1375. ص. 12 - 11
- 2- تفسیر بالینی آزمایش CBC. تهران: آزمایشگاه مرجع سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
- 3- گل‌افشان ح، حاجی زمانی س، خدمتی م " کاربردهای بالینی پارامتر توزیع دامنه حجم گلبول‌های قرمز " فصلنامه آزمایشگاه و تشخیص، شماره 31، بهار 1395، صفحات 8 - 1
- 4- J Bras Patol Med Lab, v. 49, n. 5, p. 324-331, outubro 2013
- 5- زیلوا، پانال، "بیوشیمی بالینی در تشخیص و درمان بیماری‌ها" ترجمه دکتر رهبانی م، دکتر رحیمی پور ع، انتشارات خنیا، 1368، صفحات 615 - 605
- 6- آزمایش الکتروفورز هموگلوبین - نسخه، مقالات > www.noskhe.com