



## Red cell Distribution Width sebagai Prediktor Penyakit Kardiovaskuler

Bagus Fitriadi Kurnia Putra,<sup>1</sup> Ugroseno Yudho Bintoro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, <sup>2</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

### ABSTRAK

Baru-baru ini, sejumlah besar penelitian telah menemukan hubungan independen di luar faktor risiko tradisional antara peningkatan RDW (anisositosis) dan penyakit kardiovaskuler. *Red cell distribution width* (RDW) adalah ukuran variasi ukuran dan indeks heterogenitas eritrosit. RDW juga dikaitkan dengan mortalitas penyakit kardiovaskuler dan mortalitas umum pada populasi yang berbeda. Masih harus diteliti lebih lanjut, apakah RDW hanya suatu *biomarker* atau juga mediator patogen untuk penyakit kardiovaskuler tertentu.

**Kata kunci:** Biomarker, red cell distribution width, penyakit kardiovaskuler

### ABSTRACT

Recently, a large number of studies have found an independent association beyond traditional risk factors between increased RDW (anisocytosis) and cardiovascular diseases (CVDs). Red cell distribution width (RDW) is a measure of size variation and heterogeneity index of erythrocytes. RDW is also associated with cardiovascular disease mortality and general mortality in different populations. It remains to be determined whether RDW is only a biomarker or also a pathogenic mediator for certain CVDs. Bagus Fitriadi Kurnia Putra, Ugroseno Yudho Bintoro. Red cell Distribution Width as Predictor for Cardiovascular Diseases

**Keywords:** Biomarker, cardiovascular diseases, red cell distribution width

### PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan suatu masalah kesehatan serius, baik di negara maju maupun berkembang. Meskipun berbagai metode diagnostik dan terapi telah berkembang dalam beberapa tahun terakhir, secara global penyakit kardiovaskuler tetap menjadi penyebab kematian terbanyak.<sup>1</sup> *Assessment* dan stratifikasi risiko yang akurat, serta evaluasi prognosis sangat diperlukan. *Marker* diagnostik yang ideal sebaiknya memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi, bisa diakses dengan cepat, murah, dan non-invasif.

Salah satu *biomarker* yang sedang diteliti adalah *red cell distribution width* (RDW), komponen *marker* dari penghitungan darah lengkap standar.<sup>2</sup> Parameter ini mencerminkan variabilitas ukuran eritrosit. Gangguan eritropoiesis dapat mengakibatkan heterogenitas sel darah merah yang diyakini bersamaan dengan terjadinya beberapa perubahan patologis individu.<sup>3</sup> Beberapa

studi sebelumnya mendapatkan korelasi kuat antara nilai RDW dengan derajat keparahan dan progresivitas penyakit kardiovaskuler, bahkan lebih kuat dibandingkan faktor risiko tradisional.<sup>4</sup> Nilai RDW dapat menjadi indikator prediktif morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler.

### DEFINISI

*Red cell distribution width* (RDW) adalah suatu hitungan matematis yang menggambarkan jumlah anisositosis (variasi ukuran sel) dan pada tingkat tertentu menggambarkan poikilositosis (variasi bentuk sel) sel darah merah pada pemeriksaan darah tepi.<sup>5</sup> Ada 2 metode yang dikenal untuk mengukur nilai RDW, yaitu RDW-CV (*Coefficient Variation*) dan RDW-SD (*Standard Deviation*). Nilai RDW-CV dapat diukur dengan rumus:<sup>2</sup>

$$RDW = \frac{\text{Standard deviasi RDW (1SD)}}{\text{Mean MCV}} \times 100$$

Nilai normal RDW-CV berkisar 11,5%-14,5%; sedangkan RDW-SD merupakan nilai

aritmatika lebar kurva distribusi yang diukur pada frekuensi 20%. Nilai normal RDW-SD berkisar antara 39–47 fL. Makin tinggi nilai RDW, makin besar variasi ukuran sel.

Penyebab umum peningkatan RDW adalah defisiensi zat besi, vitamin B12, atau asam folat, eritrosit normal akan bercampur dengan eritrosit berukuran lebih kecil atau lebih besar yang terbentuk saat defisiensi.<sup>3</sup> Peningkatan RDW juga berhubungan dengan penyakit hati, pecandu alkohol, keadaan inflamasi, dan penyakit ginjal, namun mekanisme variasi eritrosit ini masih sangat kompleks.<sup>6</sup>

RDW berkorelasi dengan beberapa *marker* antara lain *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP), *erythrocyte sedimentation rate*, *interleukin-6*, *soluble transferrin receptor*, *soluble tumour necrosis factor (TNF) receptor I*, dan *soluble TNF receptor II* (Tabel 2).<sup>6</sup> Meningkatnya sitokin pada status inflamasi akan mencetuskan anisositosis dengan cara desensitisasi sel progenitor sumsum tulang

**Alamat Korespondensi** email: bgs\_putra\_fk@yahoo.co.id



dan menghambat maturasi RBC.<sup>7</sup> Pada studi pasien gagal jantung, RDW tidak berkorelasi dengan hsCRP, tetapi berkorelasi dengan peningkatan level *brain natriuretic peptide* (BNP).<sup>11</sup> Pada studi Lippi, *et al*,<sup>6</sup> RDW secara independen berhubungan dengan fungsi ginjal (*estimated glomerular filtration rate/ eGFR*). Selain itu, pada pasien gagal jantung, peningkatan RDW juga berhubungan dengan mikroalbuminuria dan meningkatnya troponin T.<sup>12</sup> RDW juga berhubungan dengan faktor risiko tradisional seperti usia, obesitas, rendahnya *cardiorespiratory fitness*, merokok, dan konsumsi alkohol berlebihan. RDW juga berhubungan dengan sindrom *obstructive sleep apnea*.<sup>13</sup>

RDW berhubungan dengan beberapa penyakit kardiovaskuler, seperti hipertensi, penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung, *venous thromboembolism* (VTE), dan hipertensi pulmonal.<sup>7</sup>

**Hipertensi Primer**

Hipertensi primer atau esensial didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah tanpa ditemukan sebab sekunder lain, seperti gagal ginjal, *pheochromocytoma*, aldosteronisme, atau penyebab lain.<sup>14</sup> Nilai RDW pasien hipertensi telah dilaporkan lebih tinggi daripada orang normal, khususnya *non-dipper* HT.<sup>15</sup> Tanindi, *et al*,<sup>8</sup> menemukan bahwa RDW terkait erat dengan tekanan darah sistolik dan diastolik ( $r = 0,848$  dan  $r = 0,748$ ,  $p < 0,01$ ),

tergantung umur, status inflamasi, dan anemia.

**Penyakit Jantung Koroner**

Anderson, *et al*,<sup>4</sup> meneliti 29.536 subjek yang menjalani angiografi koroner, ditemukan bahwa kuartil RDW tinggi meningkatkan risiko mortalitas dalam 30 hari dibandingkan kuartil RDW lebih rendah. Tonelli, *et al*,<sup>16</sup> menyatakan bahwa meningkatnya RDW berhubungan dengan meningkatnya kematian akibat PJK/*non-fatal MI*, gejala gagal jantung akut, dan *stroke*. Studi lain menyatakan bahwa RDW adalah prediktor mortalitas pasien PJK.<sup>17</sup> Selain itu, RDW juga ditemukan merupakan prediktor PJK pada individu sehat.<sup>16</sup>

**Gagal Jantung**

Felker, *et al*,<sup>18</sup> secara tidak sengaja menemukan bahwa RDW dapat menjadi prediktor prognosis gagal jantung. RDW ditemukan dapat menjadi *outcome* yang konsisten dan independen. Van Kimmenade, *et al*,<sup>8</sup> menyimpulkan bahwa RDW dapat memprediksi kematian dalam satu tahun pada penderita gagal jantung akut, baik sebagai *marker* independen maupun sebagai tambahan bagi *biomarker* lainnya seperti *N-terminal pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP).

**Fibrilasi Atrium (AF)**

Pada sebuah studi atas 132 pasien yang menjalani *non-emergency coronary artery bypass grafting* (CABG), nilai RDW pre-

operatif pasien AF signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa AF (13,9% versus 13,3%,  $p = 0,03$ ). Pada studi *case-control*, RDW juga berhubungan dengan AF paroksismal.<sup>19</sup> Pada sebuah studi prospektif luas dari 26.124 individu, Adamsson Eryd, *et al*,<sup>10</sup> menemukan bahwa RDW merupakan faktor risiko independen insidens AF.

**Hipertensi Arteri Pulmonalis**

Hampole, *et al*,<sup>9</sup> menemukan bahwa RDW berhubungan secara independen dengan kematian pasien hipertensi arteri pulmonalis dan merupakan indikator prognostik yang lebih baik dibandingkan NT-proBNP. Temuan ini dikonfirmasi oleh Rhodes, *et al*,<sup>20</sup> bahwa RDW adalah prediktor mortalitas yang lebih baik daripada beberapa *biomarker* lainnya pada penyakit hipertensi arteri pulmonalis.

**Venous Thrombo-Embolism (VTE)**

Tiga studi<sup>13,21,22</sup> menemukan bahwa nilai RDW tinggi merupakan prediktor independen mortalitas terkait emboli paru. Dua studi<sup>23,24</sup> mendapatkan hubungan antara nilai RDW yang tinggi dan hipertensi pulmonal tromboembolik kronis. RDW juga berhubungan dengan VTE pada dua studi *case-control*,<sup>25</sup> namun studi ini tidak dapat menyingkirkan kemungkinan bahwa anisositosis adalah hasil dari kejadian trombotik ini sendiri.

**MEKANISME**

Mekanisme patofisiologi hubungan antara RDW dan penyakit kardiovaskuler masih belum jelas. Apakah peningkatan RDW memiliki pengaruh langsung pada penyakit kardiovaskuler, apakah hanya suatu *marker*, atau hal itu mencerminkan gangguan lain yang terjadi di dalam tubuh? Hipotesis saat ini meliputi gangguan mikrovaskuler, anemia, sitokin inflamasi, dan lain-lain.

1. Gangguan Mikrovaskuler *Red Blood Cell* (RBC) memiliki banyak fungsi fisiologis penting, meliputi pengantar oksigen dan karbondioksida di dalam darah dan jaringan mikrovaskuler. Gangguan osmolalitas dapat mengurangi kemampuan RBC dan menyebabkan peningkatan nilai RDW, berakibat kurangnya perfusi mikrovaskuler dan akhirnya akan mencetuskan penyakit kardiovaskuler.<sup>26</sup> Gunes, *et al*,<sup>27</sup> menunjukkan bahwa mendekati nilai batas atas *range* osmolalitas normal (292-293 mOsm/kg) dapat menjadi nilai optimal untuk prognosis

Tabel 1. Penyakit hematologi dan non-hematologi terkait peningkatan RDW<sup>7-10</sup>

Gangguan Hematologi	Gangguan Non-hematologi
Anemia defisiensi besi	<i>Systemic lupus erythematosus</i>
Anemia megaloblastik	<i>Peripheral artery disease</i>
Anemia hemolitik	<i>Stroke</i>
Anemia <i>sickle cell</i>	Gagal jantung
Anemia pada penyakit kronis	Fibrilasi atrial
Thalasemia	Hipertensi arteri pulmonal
Transfusi darah	Hipertensi sistemik
	<i>Venous thromboembolism</i>

Tabel 2. *Marker* laboratorium dan faktor risiko tradisional terkait peningkatan RDW<sup>6,11,13</sup>

Marker Laboratorium	Faktor Risiko Tradisional
Marker inflamasi	Usia
BNP ( <i>brain natriuretic peptide</i> )	Obesitas
eGFR ( <i>estimated glomerular filtration rate</i> )	Merokok
Mikroalbuminuria	Rendahnya <i>cardiorespiratory fitness</i>
Troponin T	Konsumsi alkohol berlebihan
	<i>Obstructive sleep syndrome</i>



kardiovaskuler pasien gagal jantung. Peran prediktif osmolalitas terhadap prognosis kardiovaskuler dapat dimediasi oleh deformitas RBC, yang tercermin pada nilai RDW.

## 2. Anemia

Gagal jantung biasanya disertai anemia.<sup>18</sup> Selanjutnya disfungsi renal sekunder akibat gagal jantung juga dapat mencetuskan defisiensi nutrisi yang mengakibatkan berkurangnya eritropoiesis dan memperburuk keadaan anemia.<sup>28</sup> Anemia kronik berhubungan dengan hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung. Pasien dengan anemia kronik dan memiliki kadar Hb < 10 g/dL biasanya menunjukkan respons kompensasi hemodinamik seperti *cardiac output* yang tinggi, retensi air dan natrium, berkurangnya aliran darah ke ginjal dan berkurangnya laju filtrasi glomerulus. Respons ini dapat meningkatkan beban jantung dan berakibat *remodeling* ventrikel kiri.<sup>29</sup> Anemia berat dapat menyebabkan heterogenitas ukuran RBC dan meningkatkan nilai RDW.<sup>18</sup>

## 3. Sitokin Inflamasi

Sitokin inflamasi dapat menghambat maturasi eritrosit dengan menekan sumsum tulang, tercermin dari peningkatan RDW.<sup>30</sup> Pada kasus infark miokard, stres oksidatif dan inflamasi dapat meningkatkan nilai RDW dengan cara mengganggu metabolisme besi dan memperpendek siklus hidup RBC.<sup>30</sup> Inflamasi kronik juga terbukti menjadi akar aterosklerosis dan komplikasinya.<sup>31</sup> Telah banyak diketahui bahwa beberapa macam sitokin seperti TNF  $\alpha$ , IL-1b, dan IL-6 meningkatkan proses aterosklerosis. Pada aterosclerosis, peningkatan sitokin inflamasi dalam darah dapat menekan sintesis eritropoetin dan hemoglobin, yang akan menyebabkan anemia kronis.<sup>32</sup>

## 4. Stres Oksidatif

Telah banyak dilaporkan bahwa merokok dapat memicu stres oksidatif dan meningkatnya nilai RDW berhubungan jumlah rokok yang diisap setiap hari.<sup>33</sup> Sebuah studi<sup>34</sup> telah meneliti hubungan antara RDW dan MI pada perokok, hasilnya mendukung hipotesis bahwa nilai RDW dapat mencerminkan status inflamasi. Di lain pihak, terdapat bukti peranan dari *reactive oxygen species* (ROS) dan stres oksidan adalah awal mula terjadinya hipertensi.<sup>35</sup> Pencetus hipertensi seperti angiotensin II dapat mencetuskan produksi ROS di ginjal, otak,

dan vaskuler. Sementara itu, meningkatnya stres oksidatif pada RBC dapat menyebabkan perubahan sifat-sifat mekanis sel ini dan menimbulkan gangguan perfusi jaringan, di mana ini dicerminkan oleh peningkatan nilai RDW.<sup>36</sup>

## 5. Trombosis

RDW dan *stroke* ditemukan cenderung berasosiasi kuat pada populasi dengan nilai MCV rendah,<sup>37</sup> mekanismenya adalah *turnover* eritrosit menjadi lebih lambat dan mengubah siklus hidup RBC.<sup>38</sup> Jika proporsi RBC tua lebih besar, MCV akan turun dan RDW akan meningkat. Jika fungsi biologis eritrosit turun, akan memudahkan eritrosit untuk menempel pada sel endotel dan terbentuklah trombosis.<sup>39</sup> Sebuah studi<sup>40</sup> juga memvalidasi hubungan antara efek pro-trombotik dan tingginya nilai RDW. Status pro-trombotik dapat dicetuskan oleh sistem renin-angiotensin via reseptor angiotensin II tipe IA yang berhubungan dengan pembentukan trombosis-aterosklerosis.

## 6. Defisiensi Nutrisional

Studi terdahulu<sup>10</sup> telah menunjukkan bahwa RDW berkorelasi dengan status nutrisi, seperti vitamin D3, transferin, dan albumin pada pasien gagal jantung. Defisiensi nutrisi merupakan faktor potensial lain yang berefek peningkatan nilai RDW pada penyakit kardiovaskuler. Vitamin D3 terutama bertanggung jawab atas proliferasi sel dan eritropoiesis di sumsum tulang. Hampir seluruh komponen vitamin D3 berada di sumsum tulang, konsentrasinya

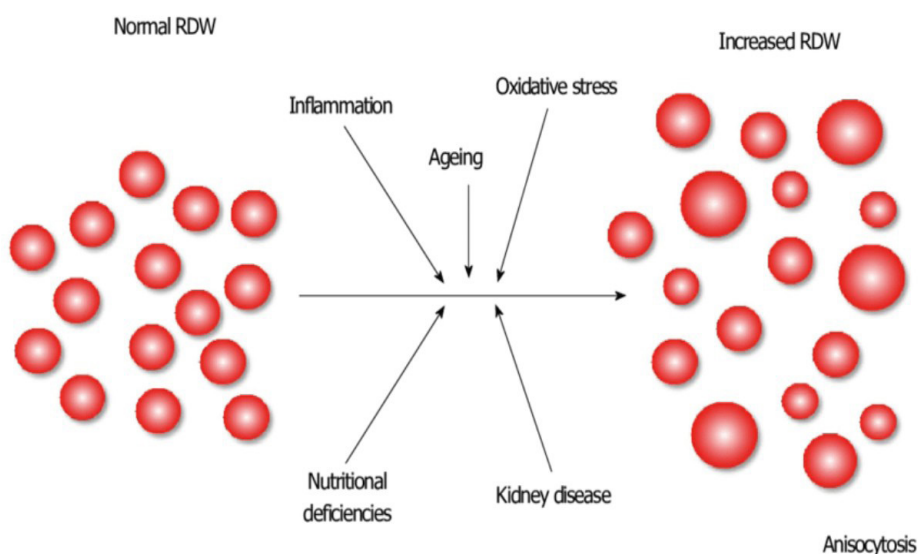
dua ratus kali lipat lebih tinggi daripada di dalam darah. Penurunan minor nilai serum vitamin D3 bisa memicu kekacauan eritropoiesis di sumsum tulang. Sementara itu, rendahnya nilai vitamin D3 berhubungan dengan inflamasi, peningkatan skor kalsium arteri koroner, gangguan fungsi endotel, dan kekakuan endotel.<sup>10</sup>

## 7. Lain-lain

Studi Yoon, *et al*,<sup>41</sup> menunjukkan bahwa peningkatan progresif nilai RDW secara independen bisa memprediksi mortalitas dan insidens kardiovaskuler pasien penyakit ginjal stadium akhir. Selain itu, hubungan antara peningkatan nilai RDW dengan rendahnya laju filtrasi glomerulus dan mikroalbuminuria telah terbukti pada beberapa studi sebelumnya.<sup>42,43</sup> Disfungsi renal ini diduga terkait erat dengan berbagai faktor risiko yang dapat menaikkan nilai RDW seperti defisiensi nutrisi, anemia sekunder, inflamasi, dan stres oksidatif.

## SIMPULAN

RDW adalah suatu *biomarker* potensial, tidak hanya untuk penyakit kardiovaskuler, tetapi juga untuk memprediksi mortalitas pasien kelompok lain. Metode menghitung RDW mudah dan dapat dilakukan dengan mesin penghitung darah rutin otomatis. Mekanisme hubungan antara penyakit kardiovaskuler dan RDW masih belum jelas; diduga lebih dari satu mekanisme yang bertanggung jawab, karena peningkatan RDW dikaitkan dengan beberapa penyakit kardiovaskuler dengan



Gambar. Mekanisme patofisiologi yang menyebabkan anisositosis.



etiologi berbeda. Kejadian ini mungkin hanya epifenomena terkait beberapa kondisi seperti inflamasi, gangguan fungsi ginjal, malnutrisi,

atau stres oksidatif. Penjelasan mekanisme yang mengaitkan nilai RDW dan kejadian penyakit kardiovaskuler dapat membuka

peluang penemuan terapi baru.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe 2016: An epidemiological update. *Eur Heart J* 2016; 37: 3182-83
2. Clarke K, Sagunathy R, Kansal S. RDW is an additional marker in inflammatory bowel disease. *Digestive Dis Sci* 2008;53:2521-3
3. Tseliou E, Terrovitis JV, Kaldara EE, Ntalianis AS, Repasos E, Katsaros L, et al. Red blood cell distribution width is a significant prognostic marker in advanced heart failure, independent of hemoglobin levels. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55:457-61
4. Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD, Carlquist JF, May HT, Bair TL, et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:169-74
5. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52:86
6. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68:745-8
7. Montagnana M, Cervellini G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50:635-41
8. Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press*. 2012;21:177-81
9. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2009;104:868-72
10. Adamsson Eryd S, Borné Y, Melander O, Persson M, Smith JG, Hedblad B, et al. Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2014;275:84-92
11. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, 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: 301-12
12. Adams KF Jr, Mehra MR, Oren RM, O'Connor CM, Chiong JR, Ghali JK, et al. Prospective evaluation of the association between cardiac troponin T and markers of disturbed erythropoiesis in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2010;160:1142-8.
13. Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2012;190:319-26
14. Carertero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: Definition and etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-35
15. Buyukkaya A, Erayman A, Karakas E, Bugra Nacar A, Kurt M, Buyukkaya S, et al. Relation of red cell distribution width with dipper and non-dipper hypertension. *Medicinski Glasnik* 2016;13:75-81
16. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2008; 117: 163-8.
17. Kurtoğlu E, Aktürk E, Korkmaz H, Sincer I, Yılmaz M, Erdem K, et al. Elevated red blood cell distribution width in healthy smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41:199-206.
18. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:40-7.
19. Liu T, Shao Q, Miao S, Liu E, Xu G, Yuan R, et al. Red cell distribution width as a novel, inexpensive marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;171:52-3.
20. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2011;97:1054-60.
21. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2012;109:128-34.
22. Sen HS, Abakay O, Tanrikulu AC, Sezgi C, Taylan M, Abakay A, et al. Is a complete blood cell count useful in determining the prognosis of pulmonary embolism? *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126:347-54.
23. Xi Q, Wang Y, Liu Z, Zhao Z, Luo Q. Red cell distribution width predicts chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with acute pulmonary embolism in a long-term follow-up. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(9):191-5.
24. 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;11:73-81
25. Cay N, Unal O, Kartal MG, Ozdemir M, Tola M. Increased level of red blood cell distribution width is associated with deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:727-31
26. Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, Hesdorffer C, Ershler WB, Rifkind JM. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformity. Springer New York, USA; 2013.
27. Güneş H, Ekmekci A, Uslu AU, Eren M, Yılmaz MB. Plasma osmolality predicts mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;18:18
28. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical event and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158:659-66
29. Lee WH, Hsu PC, Chu CY, Lee HH, Lee MK, Lee CS, et al. Anemia is an independent predictor outcomes in patient with atrial fibrillation. *Internat J Med Sci*. 2015;12:618-24
30. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20:83-90.
31. Zyga S, Kolovos P. Cardiovascular disease and chronic inflammation in end stage kidney disease. *Internat J Caring Sci*. 2013;6:29



32. Melgarlesmes P, Garcia-Polite F, Del Rey Puech P, Rosas E, Dreyfuss JL, Montell E, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis* 2016;245:82-7.
33. Carnevali S, Petruzzelli S, Longoni B, Vanacore R, Barale R, Cipollini M, et al. Cigarette smoke extract induces oxidative stress and apoptosis in human lung fibroblast. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;284:1955-63.
34. Skjelbakken T, Lappegård J, Ellingsen TS, Barrett-Connor E, Brox J, Løchen ML, et al. Red cell distribution width is associated with incident myocardial infarction in a general population: The Tromsø study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:845-47
35. Karthikeyan VJ, Lip GYH. Oxidative stress and hypertension. *Internati J Clin Pract*. 2014;60:1525-27
36. Baskurt OK et al. Oxidant stress and deformability in the red blood cell under the influence of sulfur dioxide inhalation 2004
37. Engstrom B, Hedblad B, Tydén P, Lindgärde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: A population-based cohort study. *Atherosclerosis* 2009;202:617-22
38. Engström G, Smith JG, Persson M, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B. Red cel distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus. *J Intern Med*. 2014;276:174-83.
39. D'Alessandro A, Blasi B, D'Amici GM, Marrocco C, Zolla L. Red blood cell subpopulations in freshly drawn blood: Application of proteomics and metabolomics to a decades-long biological issue. *Blood Transfusion* 2013;11:75-87.
40. Zöllner B, Melander O, Svensson P, Engström G. Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: A population-based cohort study. *Thrombosis Res*. 2014;133:334-9
41. Yoon HE, Kim SJ, Hwang HS, Chung S, Yang CW, Shin SJ. Progressive rise in red blood cell distribution width predict mortality and cardiovascular event in end-stage renal disease patients. *PLoS One* 2015;10(5):e0126272.
42. Li ZZ, Chen L, Yuan H, Zhou T, Kuang ZM. Relationship between red blood cell distribution width and early-stage renal function damage in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2450-6
43. Zhang M, hang Y, Li C, He L. Association between red blood cell distribution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus. *Renal Failure* 2015;37:659-63

Follow Us on Instagram  
**@kalbemed**

