

# Jernstatus hos blodgivere i Norge

Sammenligning av jernstatus hos nye blodgivere registrert i 1993-1997 og i 2005-2006

Av Anne Røsvik, bioingeniør, høgskolelektor og stipendiat (1, 2 og 3) (se under).

Tor Hervig (3 og 5), Tore Wentzel-Larsen, (4) og Rune Johan Ulvik (1 og 6).

1. Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen, N-5021 Bergen
2. Institutt for biologiske fag, Høgskolen i Ålesund, N-6025 Ålesund

3. Blodbanken, Haukeland Universitetssjukehus, N-5021 Bergen

4. Kompetansesenter for klinisk forskning, Haukeland Universitetssjukehus, N-5021 Bergen

5. Gades Institutt, Universitetet i Bergen, N-5021 Bergen

6. Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssjukehus, N-5021 Bergen

E-post: ar@hials.no

Dette er en norsk utgave av en originalartikkel som første gang ble publisert i Vox Sanguinis i januar 2009, med referanse: "Røsvik AS, Hervig T, Wentzel-Larsen T, Ulvik RJ: Iron status in Norwegian blood donors: comparison of iron status in new blood donors registered in 1993-1997 and in 2005-2006. Vox Sang. 2009;96: 49-55." Tillatelse til oversetting til norsk og publisering i Bioingeniøren er gitt 13.01.09 av: Lina Kopicaite, Permissions Assistant, Wiley-Blackwell, 9600 Garsington Road, Oxford OX4 2DQ, UK

## Sammendrag

**Bakgrunn og hensikt:** Vi har undersøkt hvordan lav jernstatus påvirker vanskelighetene med å rekruttere nok nye blodgivere ved å sammenligne jernstatus hos nye givere i to perioder, i 1993-97 og i 2005-06.

**Materiale og metode:** Jernstatus ble definert ved konsentrasjon av hemoglobin (Hb) og serumferritin. Inklusjonskriterier for godkjenning av nye givere var Hb  $\geq$  12,5 g/dl for kvinner,  $\geq$  13,5 g/dl for menn og serumferritin  $>$  15  $\mu$ g/l for begge kjønn. Data ble samlet retrospektivt fra 943 personer (55 prosent kvinner) fra 1993-97, og prospektivt fra 1013 personer (63 prosent kvinner) ti år senere.

**Resultat:** For kvinner var det et signifikant fall i gjennomsnittsverdier for Hb fra 13,2 til 13,1 g/dl og for serumferritin fra 30,9 til 26,9  $\mu$ g/l. Avvisning av nye blodgivere på grunn av for lav Hb økte signifikant fra 14 prosent til 24 prosent. For menn var det mindre endringer, og det påvirket ikke avvisningsandelen.

**Konklusjon:** Jernstatus for kvinner som ønsker å bli blodgivere har gått ned de siste ti årene. Dette har ført til at flere blir avvist som givere på grunn av at de har lavere Hb enn kravet i inklusjonskriteriene for blodgivere.

**Nøkkelord:** blodgivere, jernstatus, serumferritin, hemoglobin, donoravvisning.

## Abstract

**Background and Objectives:** The impact of a poor iron status on the difficulties to keep recruitment of new donors at pace with the ongoing increased demand for blood transfusions, was studied by comparing the iron status of new donors recruited in 1993-97 and in 2005-06. **Materials and Methods:** Iron status was defined by haemoglobin and serum ferritin. Inclusion criteria for approving new donors were haemoglobin  $\geq$  12.5 g/dl for women, and  $\geq$  13.5 g/dl for men, and serum ferritin  $>$  15  $\mu$ g/l for both genders. Data was gathered retrospectively from 943 subjects (55 percent women) in the 1990-ties, and prospectively from 1013 subjects (63 percent women) 10 years later. **Results:** In women, there was a significant fall in haemoglobin and serum ferritin mean values from 13.2 to 13.1 g/dl and from 30.9 to 26.9  $\mu$ g/l, respectively. Rejection due to low haemoglobin was significantly increased from 14 percent to 24 percent. In men there were minor changes which did not affect rejection rates. **Conclusion:** Iron status of women who want to serve as blood donors, has deteriorated the last ten years, leading to an increased rejection due to haemoglobin below the inclusion criterion for blood donors.

**Key words:** blood donors, iron status, serum ferritin, haemoglobin, donor-rejection

## Introduksjon

I den siste tiden er blodbankene blitt utfordret på misforholdet mellom økende etterspørsel etter blodenheter og problemer med på å skaffe nok givere. I Norge økte bruk av transfunderte enheter med ni prosent fra 1999 til 2005, mens antall givere bare økte med en prosent [1]. Et økende antall nye givere avises fordi de ikke oppfyller inklusjonskriteriet satt av Europarådet (Council of Europe) [2] på Hb  $\geq$  12,5 g/dl for kvinner og Hb  $\geq$  13,5 g/dl for menn. Det er av interesse å finne ut om dette er en trend i den norske befolkning. Det finnes holdepunkter i litteraturen for at jernstatusen hos ungdom i industrialiserte land er påvirket av moderne livsstil [3, 4]. Endringer i diett, spisevaner og lavere aktivitetsnivå kan hos enkelte grupper påvirke jernstatus negativt [5]. Spesielt unge kvinner står i fare for å få for lav jernstatus og en mild grad av anemi [6]. Endringer i sammensetningen av p-piller kan også ha en betydning. Tidligere hadde pillene positiv innvirkning på jernstatus, nå er de uten innvirkning [7,8]. Jernstatus måles vanligvis med Hb og serumferritin [9]. Men mangelen på klare "cut-off"-verdier der den nedre grensen for Hb varierer mellom 11,5 og 12,3 g/dl [10] og for serumferritin mellom 12 og 27  $\mu\text{g/l}$  [11], gjør at man leter etter nye og bedre markører for å måle jernstatus [12]. Serumferritin vil bli forhøyet ved inflammasjon og er derfor ikke helt pålitelig for påvisning av lavt jernlager [13]. Personer med grenseverdier for Hb og serumferritin vil derfor ha nytte av tester som mer presist kan påvise overgang fra lavt jernnivå til jernmangel erytropoiese. I denne sammenhengen er de nye testene; konsentrasjon av Hb i reticulocytter (CHR), prosent hypokrome røde celler og løselig transferrin reseptor i serum (sTfR) av mulig interesse [14].

Målet med denne studien var å undersøke hypotesen om at antall avviste nye blodgivere er økt de siste ti år på grunn av en nedgang i jernstatus og et fall i Hb. Dette ble gjort ved å sammenligne jernstatus registrert ved Blodbanken på Haukeland Universitetssjukehus på midten av 90-tallet med nye givere i 2005 og 2006. For den siste gruppen testet vi også forholdet mellom nye og tradisjonelle tester for å måle jernstatus.

## Material og metode

### Deltakerne

Jernstatus ble målt på førstegangsgivere som var godkjente medisinsk sett, og som kom til blodprøvetaking på Blodbanken ved Haukeland Universitetssjukehus i Bergen. Statistiske styrkeberegninger viste at vi trengte omlag 1000 deltakere i hver gruppe. Gruppe 1 besto av retrospektive data på 944 førstegangsgivere (522 kvinner og 422 menn) registrert fra januar 1993 til og med desember 1997.

Perioden var valgt for å få til et representativt utvalg fra historisk donorpopulasjon. Deltakerne ble selektert fra et alfabetisk ordnet arkiv (etter familienavn) inntil det var nok deltakere, dette utgjorde om lag 15 prosent av det totale antall nye givere registrert i denne perioden. Sammenligning av jernstatus i gruppe 1 med jernstatus i en gruppe med tilfeldig utvalgte kvinner (154) og menn (148) fra de samme arkivene, viste ingen signifikant forskjell. Gruppe 1 ble derfor betraktet som representativ. Gruppe 2 ble valgt ut prospektivt, fra juni 2005 til juni 2006, ved fortløpende datasamling fra 1013 nye givere (641 kvinner og 372 menn). Dette utgjorde 50 prosent av det totale antall nye givere i denne perioden. Gjennomsnittsalderen i gruppe 1 var 30,0 år for kvinner (SD (standardavvik) 9,6, område 18-57), og 31,5 år for menn (SD 9,2, område 18-58). I gruppe 2 var den 29,1 år for kvinner (SD 10,2, område 18-63) og 30,6 år for menn (SD 10,0, område 18-63). Det var ingen forskjell i alder mellom gruppene ( $P = 0,125$  for kvinner og  $P = 0,229$  for menn). Bare personer med god helse definert etter de strenge kriteriene i Norske blodbanker var mulig å selektere. Blodbankene avviste givere på grunnlag av følgende tester:

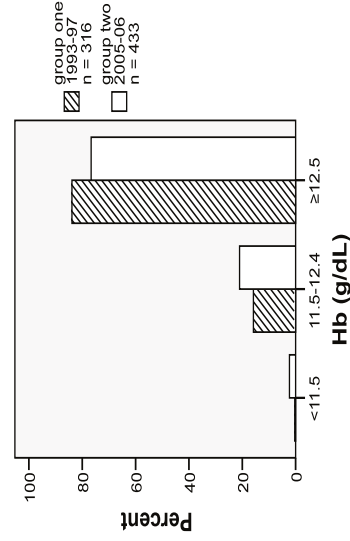
- 1) Hb  $<$  12,5 g/dl for kvinner og Hb  $<$  13,5 g/dl for menn.
- 2) Serumferritin  $<$  15  $\mu\text{g/l}$  for begge kjønn.
- 3) Både Hb og serumferritin under de nedre grensene.
- 4) Serumferritin  $>$  200  $\mu\text{g/l}$  for kvinner og  $>$  300  $\mu\text{g/l}$  for menn.

### Laboratorietester

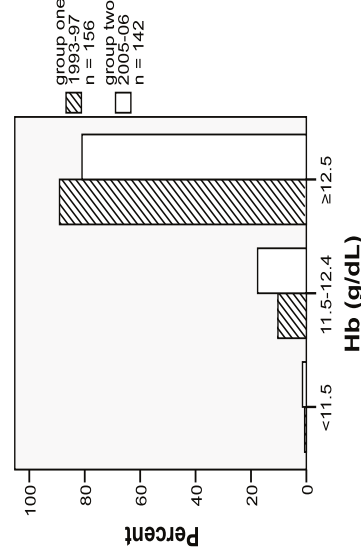
Jernstatus ble bestemt av Hb og serumferritin. I gruppe 2 ble testpanelet utvidet som forklart under. I gruppe 1 ble Hb analy-

Figur 1

A: Kvinner 18-30 år



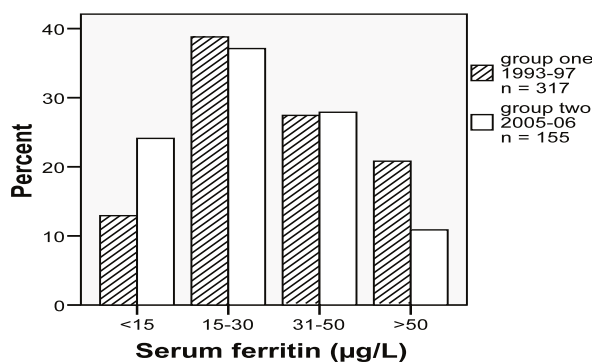
B: Kvinner 31-45 år



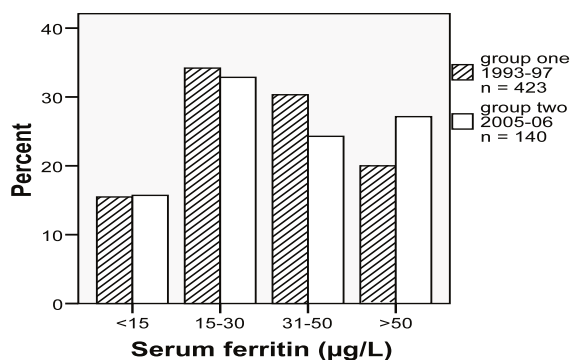
Figur 1. Sammenligning av Hb (g/dl) i to aldersundergrupper for nye blodgivere

Figur 2

A: Kvinner 18-30 år



B: Kvinner 31-45 år

Figur 2. Sammenligning av serumferritin ( $\mu\text{g/l}$ ) i to aldersundergrupper for nye blodgivere

sert ved hjelp av første generasjons HemoCue B-hemoglobin instrument (HemoCue Ab, Ängelholm, Sverige) [15]. Gruppe 2 ble testet ved hjelp av systemet HemoCue 201+[16]. Begge instrument var fabrikk-kalibrert mot hemiglobincyanid standard, anbefalt av International Council for Standardization in Haematology [17] og kontrollert daglig mot kommersiell hemiglobincyanid standard løsning fra Eurotrol [18]. Som vist av Bäck *et al* [16], var både korrelasjonen og lineariteten mellom de to HemoCue-versjonene innenfor det relevante Hb område, med  $r = 0,998$  og  $y = 0,98x - 0,138$ . Variasjonskoeffisient (CV) for HemoCue 201+ var 0,75 prosent. I gjennomsnitt ga HemoCue 201+ 0,11 g/dl lavere resultat enn instrumentet HemoCue B-Haemoglobin. For å eliminere innflytelse av metodisk skjevhet i sammenligningen av de to gruppene, valgte vi metoden brukt for gruppe 1 som referansemetode. Derfor ble Hb-verdiene i gruppe 2 justert opp med 0,1 g/dl. Serumferritin i gruppe 1 ble analysert med Abbott Imx, micro particle enzyme immunoassay (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) fra 1993 til 1995 og med Bayer Immuno 1, immuno sandwich assay (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) fra 1996 til 1997, med CV på 3 prosent og 4 prosent, respektive. Korrelasjonen og lineariteten mellom metodene Abbot Imx og Bayer Immuno 1 var god med  $r = 0,99$  og  $y = 1,03x - 1,8$  i det relevante område. Derfor ble de to metodene sett på som like når det gjaldt analytisk presisjon. I gruppe 2 ble serumferritin analysert med Modular PP, Tina Quant (F. Hoffman – La Roche Ltd, Basel, Sveits) med CV < 4 prosent. Selv om det var godt sammenfall i parede sammenligningsdata, så vi en endring i forholdet mellom parede data rundt verdien 250  $\mu\text{g/l}$ , med en tendens til at Bayer Immuno 1 ga noe lavere verdier enn Modular PP metoden under dette nivået og høyere verdier over dette nivået. Fordeling av ferritinverdier er sterkt skjev, derfor log transformerte vi serumferritinverdier i begge grupper og utførte en lineær regresjon som ga følgende formel:  $\exp(-0,401 + 1,073 \cdot \ln(\text{ferritin ved Modular PP}))$ . Denne formelen ble brukt til å utligne ferritinmålingene i gruppe 2 med de i gruppe 1. For både Hb og ferritin ble de justerte verdiene bare brukt i sammenligning av gruppene. I gruppe 2 ble CHr og prosent hypokrome røde celler målt ved Advia 120 (Bayer Diag-

nostics) med CV henholdsvis 1,5 prosent og 3,7 prosent. Serum transferin reseptor (sTfR) ble analysert med metoden Dade Behring, N latex sTfR (Behring Nephelometer II, Dade Behring Marburg GmbH, Tyskland). Referanseintervallene var CHr 31,5–35,5 pg, prosent hypokrome røde celler 0,1–1,1 prosent og sTfR 0,84–1,54 mg/l. For å utelukke betennelser, lever- og nyresykdom ble gruppe 2 testet på C-reaktivt protein (CRP), alanin aminotransferase (ALAT), aspartat aminotransferase (ASAT), alkalisk fosfatase (ALP),  $\gamma$  glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) og kreatinin, analysert med Modular (F. Hoffman – La Roche Ltd).

#### Etikk

Studien følger kravene i Helsinkideklarasjonen, og ble godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Vest-Norge (REK Vest). I gruppe 1 ble deltakerne ikke personlig inviterte, men de hadde gitt generelt samtykke ved registreringstidspunktet. Deltakerne i gruppe 2 ga informert samtykke.

#### Statistikk

SPSS 14 og 15 (SPSS Inc, Chicago IL, USA) ble brukt til data-analyseringen. To utvalgs *t*-tester ble brukt på data uten markert skjevhet eller etter logtransformasjon, mens eksakte Mann-Whitney-tester ble brukt ellers. Eksakte  $\chi^2$ -tester ble brukt ved sammenligningen av todelte eller nominale variabler mellom de to gruppene. Jernstatus i de to gruppene ble sammenlignet ved regresjonsanalyser med justering for alder. I gruppe 2 ble Pearson – korrelasjonskoeffisienter beregnet for bivariate sammenhenger mellom Hb og serumferritin mot de andre blodprøvene (sTfR, CHr, prosent hypokrome røde celler). For å avdekke en forskjell på minst 0,2 g/dl for Hb, bygde styrkeberegningen på  $SD = 0,8$  g/dl. For serumferritin ble styrkeberegningen basert på  $SD = 38$   $\mu\text{g/l}$  for kvinner og 56  $\mu\text{g/l}$  for menn, for å oppdage en endring på minst 7  $\mu\text{g/l}$  og 20  $\mu\text{g/l}$  for henholdsvis kvinner og menn. For å oppnå 5 prosent signifikansnivå og 80 prosent styrke var det nødvendig med 253 deltakere fra hvert kjønn for Hb og 464 kvinner og 125 menn for serumferritin i hver gruppe [19].

## Resultat

For kvinner var det et lite, men signifikant fall i gjennomsnittsverdi for Hb fra 13,2 g/dl i gruppe 1 til 13,1 g/dl i gruppe 2 ( $P = 0,040$ , tabell 1). Både hos unge (18–30 år) og eldre (31–45 år) kvinner var det et skifte mot lavere verdier i gruppe 2 (Figur 1). I gruppe 2 var 2,2 prosent av kvinnene anemiske med Hb < 11,5 g/dl, mot 0,6 prosent i gruppe 1, mens 19,5 prosent av kvinnene i gruppe 2 mot 13,2 prosent i gruppe 1 hadde  $11,5 \leq \text{Hb} < 12,5$  g/dl ( $P = 0,001$  for alder 18–30 år og  $P = 0,043$  for alder 31–45 år,  $\chi^2$ -test i undergrupper), som er under grensen for blodgivere.

For menn økte gjennomsnittsverdien for Hb fra 14,8 g/dl i gruppe 1 til 15,0 g/dl i gruppe 2 ( $P = 0,007$ , tabell 1). I gruppe 1 hadde 4,0 prosent menn og i gruppe 2 hadde 4,6 prosent menn Hb < 13,5 g/dl, som er under grensen for blodgivere.

Hos kvinner var det signifikant reduksjon i geometrisk gjennomsnitt for serumferritin fra 30,9  $\mu\text{g/l}$  i gruppe 1 til 26,9  $\mu\text{g/l}$  i gruppe 2 ( $P = 0,001$ , tabell 1). Ved sammenligning av gruppe 2 mot gruppe 1, hadde 20,7 prosent mot 13,2 prosent av kvinnene tomme jernlagere, definert som serumferritin < 15  $\mu\text{g/l}$ , mens 34,1 prosent mot 36,9 prosent hadde små jernlager, definert som  $15 \leq \text{serumferritin} \leq 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $P < 0,001$  for alder 18–30 år og 0,456 for alder 31–45 år,  $\chi^2$ -test i undergrupper). Endringen for serumferritin mot lavere verdier i gruppe 2 var tydeligst hos unge kvinner mellom 18 og 30 år (figur 2). Bare blant kvinner i gruppe 2 var det en signifikant forskjell i serumferritin (med

kategorier som i figur 2) mellom aldersgruppene 18–30 og 31–45 år ( $P < 0,001$  eksakt Mann-Whitney-test). Det var ingen signifikant forskjell i Hb mellom de to aldersgruppene hos kvinner i gruppe 1 eller 2. Hos menn var det ingen signifikant forskjell mellom gruppe 1 og 2 i gjennomsnittlig serumferritin ( $P = 0,067$ , tabell 1). Hos menn hadde 3,3 prosent i begge grupper serumferritin  $\leq 30$   $\mu\text{g/l}$ . Av disse hadde bare én mann i gruppe 2 serumferritin < 15  $\mu\text{g/l}$  og tomme jernlager, sammenlignet med ingen i gruppe 1.

I gruppe 1 hadde to kvinner og sju menn patologisk høyt serumferritin, definert som > 200  $\mu\text{g/l}$  for kvinner og > 300  $\mu\text{g/l}$  for menn. De tilsvarende tall for gruppe 2 var tre kvinner og 14 menn. Disse verdiene ble inkludert i beregningene. Eksklusjon av disse ville ikke ha endret gjennomsnitt Hb verken for kvinner eller for menn. For kvinner var det fortsatt signifikant forskjell i serumferritin mellom gruppe 1 og 2 ( $P = 0,001$ ) med bare små endringer i geometrisk gjennomsnitt. Hos menn sank geometrisk gjennomsnitt i gruppe 1 og 2 fra henholdsvis 94,6 til 92,6  $\mu\text{g/l}$  og fra 87,3 til 82,4  $\mu\text{g/l}$ , med endring i P-verdi fra 0,067 til 0,005. De ekstra kontrolltestene foretatt i gruppe 2 var under øvre referansegrense (altså ikke-patologiske) hos 576 kvinner (90 prosent) og 307 menn (83 prosent). I denne avgrensede gruppen var det geometriske gjennomsnittet for serumferritin bare svakt endret fra 26,9 til 26,5  $\mu\text{g/l}$  for kvinner og fra 87,3 til 83,4  $\mu\text{g/l}$  for menn.

Tabell 2 viser avvisningsandelene for nye givere i de to perio-

Tabell 1 Sammenligning av Hb (g/dl) og serumferritin ( $\mu\text{g/l}$ ) mellom nye givere registrert i 1993-97 og 2005-06.

	Kvinner				Menn			
	Gruppe 1 <sup>a</sup> n = 521 gj.snitt (SD) (min-max)	Gruppe 2 <sup>b</sup> n = 641 gj.snitt (SD) (min-max)	Differanse (CI) <sup>d</sup>	p <sup>c</sup>	Gruppe 1 <sup>a</sup> n = 422 gj.snitt (SD) (min-max)	Gruppe 2 <sup>b</sup> n = 372 gj.snitt (SD) (min-max)	Differanse (CI) <sup>d</sup>	p <sup>c</sup>
Hb	13,2 (0,7) (10,6-15,6)	13,1 (0,8) (10,8-16,1)	0,1 (0,0,2)	0,040	14,8 (0,8) (12,9-17,1)	15,0 (0,9) (12,1-17,7)	-0,2 (-0,3,-0,1)	0,007
	Gruppe 1 n = 520 geometrisk gj.snitt (min-max)	Gruppe 2 n = 628 geometrisk gj.snitt (min-max)	Differanse (CI) <sup>f</sup>	p <sup>e</sup>	Gruppe 1 n = 422 geometrisk gj.snitt (min-max)	Gruppe 2 n = 369 geometrisk gj.snitt (min-max)	Differanse (CI) <sup>f</sup>	p <sup>e</sup>
Serumferritin	30,9 (1-357)	26,9 (3-220)	4,0 1,7, 6,3	0,001	94,6 (16-390)	87,3 (10-784)	7,3 -0,5, 14,7	0,067

<sup>a</sup> Gruppe 1 består av retrospektivt samlet data fra arkiv i periode 1, 1993-1997

<sup>b</sup> Gruppe 2 består av prospektivt samlet data i periode 2, fra juni 2005 til juni 2006

<sup>c</sup> t-test

<sup>d</sup> Differansen mellom gruppegjennomsnitt, med 95 prosent konfidensintervall

<sup>e</sup> t-test for log transformert variabel

<sup>f</sup> Bootstrap BCa konfidensintervaller for differansen mellom geometriske gjennomsnitt (BCa = bias corrected and accelerated)

Tabell 2 Avvisningen av nyrekruttede givere som ikke innfridde inklusjonskriteriene for jernstatus. Viser antall (n) og prosent (prosent) avviste givere i gruppe 1 og 2, sortert på kjønn, og P verdi for differanser mellom gruppene.

	Kvinner			Menn		
	Gruppe 1 n = 521	Gruppe 2 n = 641	p	Gruppe 1 n = 422	Gruppe 2 n = 372	p
Avvisningskode 1	72 (13,8 %)	152 (23,7 %)	< 0,001	17 (4,0 %)	19 (5,1 %)	0,498
Avvisningskode 2	69 (13,2 %)	78 (12,4 %)	0,723	0	1 (0,3 %)	
Avvisningskode 3	16 (3,1 %)	28 (4,5 %)	0,280	0	1 (0,3 %)	
Avvisningskode 4	2 (0,4 %)	3 (0,5 %)	1,000	7 (1,7 %)	13 (3,5 %)	0,096

Avvisningskoder:

Avvisningskode 1: Hb < 12,5 g/dl for kvinner og < 13,5 g/dl for menn

Avvisningskode 2: Serumferritin < 15  $\mu\text{g/l}$  for begge kjønn

Avvisningskode 3: Både Hb og serumferritin under inklusjonskriteriene for blodgivere

Avvisningskode 4: Serumferritin over inklusjonskriteriet; kvinner > 200  $\mu\text{g/l}$  og menn > 300  $\mu\text{g/l}$

dene. For gruppe 2 er det brukt ikke-justerte verdier av Hb og serumferritin. Lav Hb var den eneste signifikante grunnen til økt avvisning i gruppe 2 for kvinner, 23,7 prosent mot 13,8 prosent i gruppe 1 ( $P < 0,001$ ). Det var ingen forskjell i avvisningsandelene blant menn.

For anemiske kvinner med Hb  $< 11,5$  g/dl, var gjennomsnittsverdiene for sTfR og CHr utenfor referanseintervallene. For kvinner med Hb mellom 11,5 g/dl og 12,5 g/dl, var gjennomsnittsverdiene på alle disse testene, inkludert prosent hypokrome røde celler, alle innenfor sine referanseintervall. Men bare sTfR var signifikant forskjellig fra den tilsvarende gjennomsnittsverdien hos anemiske kvinner (tabell 3). Hos kvinner med patologisk høy sTfR eller patologisk lav CHr, var Hb signifikant korrelert med sTfR og CHr, (tabell 4). Hos kvinner med patologisk økt prosent hypokrome røde celler var korrelasjonen med serumferritin bedre enn med Hb, men ikke statistisk signifikant.

## Diskusjon

Små jernlagre er vanlige funn hos friske kvinner i fertil alder i industrialiserte land, der jernmangel er hovedårsaken til anemi [3, 20]. Dette ble bekreftet i vår studie og i tillegg fant vi at jernstatus i denne gruppen har vist en negativ trend de siste ti år. Den lille, men statistisk signifikante nedgangen i Hb på 0,1 g/dl tilsvarer en signifikant økning fra 13,8 prosent til 23,7 prosent hos kvinnelige nyrekrutterte givere som ble avvist på grunn av lav Hb. Det samtidige fall i gjennomsnittlig serumferritin på 12,9 prosent er et sterkt holdepunkt for at denne negative utviklingen skyldes reduserte jernlagre. Yngre kvinner mellom 18 og 30 år affiseres mest av dette, med en økning i avvisning fra 16,1

prosent til 23,3 prosent hos personer med Hb  $< 12,5$  g/dl. Hos menn var de tilsvarende endringene i Hb og serumferritin godt over eksklusjonsgrensene for givere og påvirket ikke avvisningsandelene.

Den lavere serumferritinverdien for kvinner i begge gruppene, som i gjennomsnitt bare er en tredjedel av mennenes verdier, tyder på at kvinnepopulasjonen konstant er på grensen til jernmangel. Dette understrekes av minst to andre solide publikasjoner som viser at sammenhengen mellom serumferritin og tomme jernlagre ikke er så eksakt som den mye brukte nedre verdien på 15  $\mu\text{g/l}$  skulle tilsi [11, 21]. Sensitiviteten for serumferritin, for å kunne skille mellom kvinner med jernmangel og tomme jernlagre, økte fra 75 prosent til 95 prosent når den nedre grensen økte fra 15  $\mu\text{g/l}$  til 30–35  $\mu\text{g/l}$  [11]. Likeledes, i en litteraturoversikt over 55 ulike studier har Guyatt *et al.* [21] funnet at sensitiviteten økte fra 59 prosent til 80 prosent. Det er således omfattende grunnlag for å si at jernlageret er tomt hos enkelte allerede ved serumferritin på 30–35  $\mu\text{g/l}$  eller til og med høyere. Dette er mest overbevisende for kvinner der jernmangel – erythropoiese kan starte ved serumferritinverdier rundt 30  $\mu\text{g/l}$  [11]. Gitt en viss unøyaktighet for Hb og serumferritin til å kunne avdekke overgangen inn mot jernmangelerythropoiese, er det av interesse å undersøke diagnostisk potensial for alternative jernstatusmarkører. Selv om denne studien ikke var designet for å løse denne oppgaven fullt ut, får vi noen hint fra resultatene for sTfR, CHr og prosent hypokrome røde celler for gruppe 2. Økning i sTfR, fulgt av reduksjon i CHr, er tidlige stadier i utviklingen av jernmangelerythropoiese, mens reduksjon i Hb og økning i prosent hypokrome røde celler viser seg senere i

Tabell 3 Sammenligning av serumferritin, sTfR, CHr og prosent hypokrome røde celler i to grupper kvinner. Den ene med Hb verdi under grensen for anemi (11,5 g/dl). Den andre med Hb verdi over grensen for anemi og under inklusjonskriteriet for blodgivere (12,5 g/dl).

Variabler	Hb $< 11,5$ g/dl		11,5 g/dl Hb $< 12,5$ g/dl		p
	n	Gj.snitt (SD) min-max	n	Gj.snitt (SD) min-max	
Serumferritin ( $\mu\text{g/l}$ ) <sup>a</sup>	13	16,5 (58,3) 4-222	113	26,5 (21,4) 6-137	0,132
sTfR (mg/l)	14	1,58 (0,62) 0,90-2,77	120	1,20 (0,35) 0,08-3,18	0,040
CHr (pg)	5	30,40 (2,87) 26,20-33,50	44	32,37 (1,43) 28,20-34,50	0,201
Prosent hypokrome (prosent) <sup>b</sup>	5	0,9 (4,17) 0,5-10,0	44	0,7 (0,97) 0,20-5,60	0,236

a Geometrisk gjennomsnitt er brukt for serumferritin, og logaritmen (ln) av serumferritin er brukt for sammenligningen.

b Median er brukt for prosent hypokrome røde celler, eksakt Mann-Whitney test

Tabell 4 Korrelasjon mellom jernstatus (Hb og serumferritin) og patologiske verdier for sTfR, CHr og prosent hypokrome røde celler.

Variabler	n	Pearsons korrelasjonskoeffisient	p	Tilsvarende verdier for Hb (g/dl) og serumferritin ( $\mu\text{g/l}$ ), gj.snitt <sup>a</sup> (SD) min max	Tilsvarende verdier for analysert parameter, gj.snitt <sup>a</sup> (SD) min max
Hvis sTfR $> 1,54$ mg/l					
Hb/ sTfR	82	- 0,307	0,005	Hb: 12,95 (0,94) 10,7-16,0	TfR: 1,82 (0,30) 1,55-3,18
ln sfer/ sTfR	80	- 0,227	0,043	sfer: 20,52 (20,95) 4-96	
Hvis CHr $< 31,5$ pg					
Hb/ CHr	30	0,485	0,007	Hb: 12,66 (0,90) 10,9-14,2	CHr: 30,29 (1,33) 26,2-31,4
ln sfer/ CHr	30	0,249	0,185	sfer: 16,80 (20,90) 7-112	
Hvis prosent hypokrome røde celler $> 1,1$ prosent <sup>b</sup>					
Hb/prosent hypokrome røde celler <sup>b</sup>	31	- 0,235	0,203	Hb: 12,57 (0,82) 10,9-14,2	Prosent hypokrome røde celler: 1,50 (1,82) 1,20-10,0
ln sfer/prosent hypokr røde celler <sup>b</sup>	31	- 0,257	0,163	sfer: 17,65 (15,06) 6,0-54,0	

a Geometrisk gjennomsnitt er brukt for serumferritin (sfer)

b Spearman's korrelasjonskoeffisient er brukt for prosent hypokrome røde celler

prosessen. Spørsmålet er om jernmangelerytropoiese angår spesielt kvinner med Hb-verdier rundt den nedre grensen for blodgivere på 12,5 g/dl. Kvinnene som gruppe innen gråsonerintervallet med Hb 11,5-12,5 g/dl, hadde sTfR og CHr verdier innenfor sine referanseintervall. Men hos anemiske kvinner var sTfR og CHr endret til patologiske verdier, selv om bare endringen i sTfR var statistisk signifikant (tabell 3). Som man kan se av området mellom minimum og maksimum inneholdt begge gruppene individ med patologiske sTfR, CHr og prosent hypokrome røde celler. På den andre siden, hos kvinner med tegn på jernmangelerytropoiese uttrykt ved patologisk sTfR eller CHr, er disse testene signifikant korrelert med Hb (tabell 4). Så selv om våre undergrupper er små, indikerer resultatene at sTfR og kanskje CHr, kan være verdifulle tilleggtester for kvinner nær grenseverdiene på Hb og serumferritin.

Ved utvelgelsen av nye givere er det risiko for at serumferritin blir falskt forhøyet på grunn av patologiske prosesser som ikke er oppdaget klinisk ved registreringstidspunktet. I gruppe 2 hadde 10 prosent av kvinnene og 17 prosent av mennene lett forhøyede verdier på kontrolltestingene som ble gjort for å avsløre akutt-fase-reaksjoner (CRP), leversykdom (ALP,  $\gamma$  GT, ALAT, ASAT) eller nyresykdom (kreatinin). Eksklusjon av disse personene ga 1,5 prosent og 4,5 prosent nedgang i gjennomsnittsverdi av serumferritin for henholdsvis kvinner og menn. Denne reduksjonen var for liten til å gi noen negativ innvirkning på godkjenning av nye givere.

En gyldig "cut-off"-grenseverdi er helt sentral for sikkerheten ved rekruttering av nye givere. Men det er vist i denne studien at man skal være forsiktig med å bruke gjeldende "cut off"-grenser uavhengig av kvaliteten på det biokjemiske analyseinstrumentet. Metodologisk skjevhet kan gi andre "cut-off"-grenseverdier for godkjenning av nye givere, og gjør sammenligningen av resultat målt på ulike instrumenter mer komplisert. De eneste framgangsmåtene for å eliminere metodologisk skjevhet ved sammenligning av data fra to ulike instrument, dersom instrumentene ikke kalibreres av brukeren, er enten ved å faktorisere resultat fra et av instrumentene, som vi gjorde for HemoCue i denne studien, eller bruke ulike "cut off"-grenseverdier.

Ved sammenligning av avvisningsandelene brukte vi de faktiske verdiene av Hb- og serumferritin fra hver av gruppene. Derfor kan noe av den økte avvisningen i gruppe 2 forklares ved analytisk skjevhet mellom HemoCue- instrumentene. Men denne feilkilden endret ikke det faktum at avvisningen av kvinner var signifikant større i gruppe 2 enn i gruppe 1.

### Konklusjon

De siste ti år er forekomsten av unge, friske norske kvinner med tomme jernlagre økt. Dette forklarer fallet i Hb og den økte avvisningen av kvinner som ønsker å bli blodgivere.

### Takk

Forfatterne takker Jorunn Vadheim ved blodbanken på Haukeland Universitetssjukehus i Bergen for hennes innsats med datasamlingen i denne studien. Vi takker også alle blodgivere som har deltatt i studien og personalet ved blodbanken. Vi takker bioingeniør Marit Sverresdotter Sylte ved Laboratorium

for klinisk biokjemi ved det samme sykehuset for hennes arbeid med regresjons-data.

### Referanser

- 1 Flesland Ø, Bergan T. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2005. Norsk forening for immunologi og transfusjonsmedisin.
- 2 Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. F-67075 Strabourg Cedex. Council of Europe Publishing; 2007.
- 3 Herberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr. 2001; 4: 537-45.
- 4 Deegan H, Bates HM, McCargar LJ. Assessment of iron status in adolescents: dietary, biochemical and lifestyle determinants; J Adolesc Health. 2005; 37; 75.e15-75.e21.
- 5 Samuelson G. Dietary habits and nutritional status in adolescents over Europe. An overview of current studies in the Nordic countries. Eur J Clin Nutr. 2000; 54 Suppl 1: 21-8.
- 6 Haram K, Nilsen ST, Ulvik RJ. Iron supplementation in pregnancy-evidence and controversies. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2001; 80: 683-8.
- 7 Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. Ann Hematol. 1998; 77: 13-9.
- 8 Casabellata G et al. Evaluation of iron deficiency in young women in relation to oral contraceptive use. Contraception. 2007; 76: 200-7.
- 9 Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. Journal of internal medicine. 1989; 226: 349-55.
- 10 Fairbanks VF, Tefferi A. Normal ranges for packed cell volume and hemoglobin concentration in adults: relevance to 'apparent polycythemia'. Eur J Haematol. 2000; 65: 285-96.
- 11 Hallberg L et al. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serumferritin determinations in a population sample of women. Br J Haematol. 1993; 85: 787-98.
- 12 Flesland O et al. Transferrin receptor in serum. A new tool in the diagnosis and prevention of iron deficiency in blood donors. Transfus Apher Sci. 2004; 31: 11-6.
- 13 Eskeland B, Baerheim A, Ulvik R, Hunskaar S. Influence of mild infections on iron status parameters in women of reproductive age. Scand J Prim Health Care. 2002; 20: 50-6.
- 14 Radtke H et al. Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120. Transfusion. 2005; 45: 5-10.
- 15 von Schenck H, Falkensson M, Lundberg B. Evaluation of "HemoCue," a new device for determining hemoglobin. Clin Chem. 1986; 32: 526-9.
- 16 Back S-EP et al. Multiple-Site Analytic Evaluation of a New Portable Analyzer, HemoCue Hb 201+, for Point-of-Care Testing. Point of Care: The Journal of Near-Patient Testing & Technology. 2004; 3(2) 60-5.
- 17 Zwart A et al. Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1995) and specifications for international haemoglobinocyanide standard (4th edition). J Clin Pathol. 1996; 49: 271-4.
- 18 <http://www.eurotrol.com/eu/ET> (2008)
- 19 Borenstein M et al. Power and Precision: Biostat Inc. Englewood, NJ, USA; 2006.
- 20 Borch-Johnsen B, Sandstad B, Asberg A. Iron status among 3005 women aged 20-55 years in Central Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (the HUNT study). Scand J Clin Lab Invest. 2005; 65: 45-54.
- 21 Guyatt GH et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med. 1992; 7: 145-53.