

## IMPORTANȚA CLINICĂ A DETERMINĂRII FERITINEI SERICE. STABILIREA VALORILOR DE REFERINȚĂ

MARIA TOTAN<sup>1</sup>, FELICIA GABRIELA GLIGOR<sup>2</sup>, MARIUS BOJITA<sup>3</sup>, CAMELIA GRIGORE<sup>4</sup>, SANDA MARCHIAN<sup>5</sup>, ANCA MOISEI<sup>6</sup>

<sup>1,4</sup>Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, <sup>2,5</sup>Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, <sup>3</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, <sup>6</sup>SC Polissano Pharma SRL

**Cuvinte cheie:** copii, feritină, anemia feriprivă, intervale de referință

**Rezumat:** Scop: Diagnosticul de anemie feriprivă se bazează pe determinarea serică a hemoglobinei (fierul din hematii), sideremiei (fierul din circulație) și feritinei (fierul din depozit). Pentru interpretarea corectă a rezultatelor analizelor de laborator și încadrarea lor în categoria normal sau patologic este esențial ca fiecare laborator să își stabilească propriile intervale de referință pentru populația pe care o deserveste. Prezentul studiu a definit intervalele de referință pentru feritina serică la copii și adolescenți folosind determinările de feritină pe un eșantion semnificativ de pacienți (internați sau din ambulatoriu). Materiale și metode: Studiul a fost realizat la Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu folosind datele din arhiva electronică a laboratorului, din perioada ianuarie – decembrie 2010. S-au făcut măsurători ale feritinei serice pe un eșantion de 600 pacienți folosindu-se analizorul MiniVidas, Biomerieux. Analiza datelor s-a făcut cu ajutorul programului SPSS folosind metoda robustă pentru a obține 2,5 și 97,5 centile. Rezultate și concluzii: Rezultatele obținute în studiul nostru au fost comparate cu cele din Manualul „Clinical Laboratory diagnostics”, Lothar Thomas, 1998 și cu cele obținute de Roche Diagnostics în studiul din 2004. Concluzia studiului a fost că valorile de referință obținute în acest studiu diferă de cele menționate în literatura de specialitate, deoarece atât metoda de determinare a fost diferită cât și grupele de vârstă au fost structurate diferit.

**Keywords:** children, ferritin, iron deficiency anemia, reference intervals

**Abstract:** The diagnosis of iron deficiency anemia is based on the determination of serum hemoglobin (iron in red blood cells), serum iron (iron in circulation) and ferritin (iron in storage). For an accurate interpretation of laboratory test results and their qualification as normal or pathological, it is essential that each laboratory should establish its own reference intervals for the population it serves. This study defines reference intervals for serum ferritin in children and teenagers using ferritin determinations on a significant number of patients (hospitalized or outpatients). Materials and methods: The study was conducted in the Sibiu Clinical Pediatric Hospital using electronic laboratory data archive from January – December 2010. Serum ferritin measurements have been made on a sample of 600 patients by means of the MiniVidas, Biomerieux analyzer. Data analysis has been performed with the SPSS program using robust method to get 2.5 and 97.5 percentiles. Results and conclusions: The results of our study have been compared with those in Lothar Thomas's manual "Clinical Laboratory Diagnostics" (1998) and with those obtained by Roche Diagnostics in the 2004 study. The conclusion is that the reference values obtained in this study differ from those mentioned in the literature due both to different measurement methods and to different structure of the age groups.

### INTRODUCERE

#### Anemia feriprivă

Anemia feriprivă se datorează deficitului de fier, care este un micronutrient esențial pentru organism.(1) Anemia feriprivă este una dintre deficiențele nutriționale cele mai grave din lume. În țările în curs de dezvoltare, 23-33% din copiii sub 4 ani sunt anemici (OMS, 2001).(2) Anemia feriprivă la copii și adolescenți are impact în dezvoltarea mintală (3), iar la adulți poate determina o capacitate redusă de concentrare și oboseală. Cel mai crescut risc de anemie feriprivă este la sugari, de aceea este recomandată suplimentarea cu fier de la vârsta de 6 până la 12 luni de viață. Deficiența de fier a fost asociată cu numeroase patologii: risc crescut de infecții respiratorii și boli dermatologice (conform unui studiu efectuat pe copiii beduini) și cu incidența crescută a otitei (conform unui studiu efectuat în Israel).(4)

#### Prevenirea deficienței de fier

Combaterea deficienței de fier este foarte importantă pentru prevenirea patologiilor la sugar și copil, lucru realizat prin educație, suplimentarea cu fier, și aplicarea unui program de dietă corespunzător. La sugar, pe lângă suplimentarea cu fier se recomandă și o alimentație potrivită, cu mâncăruri bogate în fier (evitarea laptelui de vacă care nu conține fier) și folosirea laptelui praf (suplimentat cu fier).

Tratamentul deficitului de fier se face cu medicație cu fier (excepție fac copiii care prezintă exces de fier - talasemie și siclemie).(4)

#### Feritina în carența de Fier

Feritina serică reflectă rezervele de fier din organism. Deficitul de fier în depozite se materializează prin scăderea feritinei serice.

<sup>1</sup>Autor corespondent: Maria Totan, Aleea Țesătorilor, Nr.1, Ap. 27, Sc. B, Sibiu, România, E-mail: bancioiumaria@yahoo.com, Tel: +40745 133480  
Articol intrat în redacție în 08.06.2013 și acceptat spre publicare în 30.09.2013  
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2013;2(4):114-116

## ASPECTE CLINICE

Dozarea feritinei este utilă în diagnosticul anemiei precum și pentru a diferenția tipurile de anemie. Există multe situații în care modificarea rezervelor de fier nu corespunde unei anemii feriprive, ci se datorează altor afecțiuni (inflamație, citoliză hepatică, tumori solide, hipertiroidism).(5) Procesul inflamator modifică nivelele serice ale fierului.(6)

Pentru a diferenția deficitul de fier din anemia feriprivă de scăderea valorilor feritinei dintr-un proces inflamator este important să determinăm viteza de sedimentare a hematiilor și Proteina- C-reactivă (CRP).(5)

### Intervale de referință:

Gräsbeck și Saris au înlocuit vechea definiție de "valori normale" cu termenul de "interval de referință".(7)

Stabilirea intervalelor de referință pare simplu de realizat, dar în realitate obținerea acceptului și a mostrelor de la populația sănătoasă pentru stabilirea intervalelor potrivite este un procedeu complex și dificil. Fiecare laborator este responsabil de rezultatele și valabilitatea intervalelor de referință emise.(8)

Intervalele de referință trebuie să fie validate pentru a nu clasifica în mod incorect un rezultat anormal al testului ca sănătos sau invers.(9)

Intervalele de referință împrumutate de la un alt laborator sau cele din literatura de specialitate nu pot fi folosite fără a fi verificate și validate în prealabil deoarece:

- populația testată de către fiecare laborator este diferită ca: structură, sex, vârstă;
- instrumentele și metodele folosite în laboratoare pot fi diferite.

Laboratoarele au obligația de a-și stabili propriile intervale de referință în conformitate cu subiecții pe care îi analizează, analizorul pe care îl folosesc și metodele cantitative pe care le utilizează.(9)

Pentru stabilirea intervalelor de referință, laboratoarele folosesc 2 metode:

1. Metoda în care se testează pacienți sănătoși clinic, intervalul de referință reprezentând 95 % din valorile analitului testat;
2. Metoda Hofmann, unde subiecții cu patologie minimă, sunt testați luând în considerare 5 până la 95 percentile din valorile obținute.

Prima metoda este mai dificil de aplicat deoarece este greu de obținut probe de la pacienți sănătoși. Aceasta este considerată a fi cea mai bună, dar implică costuri mari și o organizare corespunzătoare.(10) Metoda pentru stabilirea intervalelor de referință necesită 120 subiecți sănătoși.(11)

A doua metodă, metoda Hofmann, folosește subiecți cu patologie minimă, este mai ușor de utilizat deoarece pot fi utilizate rezultatele din baza de date a laboratorului.

Intervalele de referință utilizate de laboratorul nostru la momentul de față sunt cele furnizate de literatura medicală.

### SCOP

Scopul studiului este acela de a defini intervalele de referință pentru feritina serică la copii și adolescenți, folosind determinările de feritină pe un eșantion semnificativ de pacienți (internați sau din ambulatoriu).

### MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Pentru acest studiu s-au folosit rezultatele din arhiva electronică, de date a laboratorului. Studiul s-a realizat prin analiza datelor provenite din prelevarea probele pe parcursul unui an (ianuarie – decembrie 2010), de la copii și adolescenți internați sau din ambulatoriul Spitalului Clinic de Pediatrie, Sibiu.

Probele au fost recoltate prin puncție venoasă, în vacuainere fără anticoagulant. Analiza feritinei s-a efectuat prin utilizarea analizorului Mini Vidas, Biomerieux.

### Metoda Statistică:

Rezultatele folosite pentru studiu au fost obținute din arhiva electronică a laboratorului. Baza de date conținea rezultate de la aproximativ 600 de pacienți derivați în 3 categorii și anume: 1 lună – 2 ani; 2 – 10 ani și 10 – 18 ani.

S-au eliminat valorilor aberante conform metodei Hoffman (12), utilizând criteriul Chauvenet. S-a determinat frecvența cumulativă și apoi au fost reprezentate pe grafic (frecvența cumulativă în funcție de valorile feritinei) apoi, prin evaluare vizuală s-a stabilit porțiunea de liniaritate a dreptei cât și maximul de deviație. Prin rezolvarea ecuației dreptei de regresie s-au determinat valorile maxime și minime:  $Y_i = \alpha \times X_i + \beta + \epsilon_i$ , (unde:  $\alpha$  este panta,  $\beta$  este interceptul liniei și  $\epsilon_i$  este eroarea).

Intervalele de referință obținute au fost apoi comparate cu cele din Manualul lui Lothar Thomas, „Clinical Laboratory Diagnostics”, 1998 (13) și Roche Diagnostics, 2004.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru grupurile de vârstă 1 lună - 2 ani, 2 - 10 ani, 10 – 18 ani regresia liniară a dreptei și funcția de regresie prezentată în Tabelul 1 indică faptul că intervalele de referință calculate pentru feritină prin metoda computerizată, Hoffman indirectă este între 34,7–203,4  $\mu\text{g/L}$ , 28.64-286.43  $\mu\text{g/L}$  respectiv 32.64-179.37  $\mu\text{g/L}$ , intervale diferite față de cele prezentate de Lothar Thomas - Clinical Laboratory Diagnostics, 1998 și ghidul Roche Diagnostics, 2004 deoarece în ambele ghiduri grupele de vârstă sunt structurate diferit. Rezultatele obținute în studiul nostru prezintă limita inferioară mai ridicată, lăsând loc să se decidă dacă este nevoie de investigații suplimentare privind semnificația statistică a diferenței găsite.

### CONCLUZII

**Tabelul nr. 1. Intervalele de referință și Funcția de regresie calculate pentru feritină prin metoda computerizată Hoffman pentru estimarea indirectă a intervalelor de referință**

Grupa de vârstă	Interval de Referință ( $\mu\text{g/L}$ )	Funcția de Regresie
1 lună-2 ani	34.7 - 203.4	1.7756x+30.36
2-10 ani	28.64 - 286.43	2.3767x+55.706
10-18 ani	32.64 - 179.37	1.5445x+28.785

**Tabelul nr. 2. Rezultatele valorilor de referință pentru feritina serică prezentate în Manualul lui Lothar Thomas, „Clinical Laboratory Diagnostics”, 1998**

Grupe de vârstă	Interval de Referință - Manualul lui Lothar Thomas, „Clinical Laboratory Diagnostics”, 1998 ( $\mu\text{g/L}$ )
0.5 luni	90 - 628
1 lună	144 - 399
2 luni	87 - 430
4 luni	37 - 223
6 luni	19 - 142
9 luni	14 - 103
12 luni	1 - 99
6 luni -15 ani	7.0 - 142
Adulți	
- fete 20 - 65 ani	22 - 112
- băieți 20 - 65 ani	34 - 310
Adulți:	

## ASPECTE CLINICE

- fete 65 - 90 ani	13 - 651
- băieți 65 - 87 ani	4 - 665

**Tabelul nr. 3. Rezultatele valorilor de referință pentru feritina serică prezentate în Ghidul Roche Diagnostics, 2004**

Grupe de vârstă	Interval de Referință - ghidul Roche Diagnostics, 2004 (µg/L)
1 lună	150 - 450
2 luni - 3 luni	80 - 500
4 luni - 16 ani	20 - 200
Adulți	
- fete 20 - 65 ani	15 - 150
- băieți 20 - 65 ani	30 - 400

Se poate observa că limita inferioară s-a găsit a fi mai ridicată în cazul copiilor și adolescenților din studiul nostru.

Comparația intervalelor de referință obținute în studiul nostru cu intervalele de referință prezentate în Manualul lui Lothar Thomas, „Clinical Laboratory Diagnostics”, 1998 și Roche Diagnostics, 2004 nu este posibilă pentru că grupele de vârstă sunt divizate diferit. În Manualul lui Lothar Thomas, „Clinical Laboratory Diagnostics”, 1998 și Ghidul „Roche Diagnostics”, 2004, intervalele de referință sunt divizate pe gen de la 15, respectiv 16 ani.

Nu am verificat dacă diferența dintre valorile obținute în studiul nostru și cele ce se găsesc în literatura medicală este relevantă statistic pentru că studiile nu au fost conduse în aceeași manieră (echipamente de laborator diferite, metode diferite, reactivii diferiți și populația diferită).

Pentru a se aplica în laborator valorile intervalului de referință obținute în studiul nostru trebuie să fie mai întâi validate. Pentru procesul de validare este nevoie de voluntari sănătoși, în cazul nostru este vorba de copii, ceea ce este destul de greu de realizat fiind nevoie de consimțământul informat pentru recoltarea probelor.

### REFERINȚE

1. Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, Sharma S. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children, *Brain & Development* 2010;32:213-216.
2. Shafira T, Angulo-Barroso R, Su J, Jacobson S, Lozoff B. - Iron deficiency anemia in infancy and reach and grasp develop, - *Infant Behavior & Development* 2009;32:366-375.
3. Killip S, Bennett J, Chambers M. Iron Deficiency Anemia, *American Family Physician* 2007;75(5):671-678.
4. Harris R. Iron deficiency anaemia: does it really matter?, *Paediatrics and Child Health* 2007;17(4):143-146.
5. Espanel C, Kafando E, Héroult B, Petit A, Héroult O, Binet C. Anémies ferriprives: signes d'appel, diagnostic et prise en charge, *Transfusion Clinique et Biologique*, 2007;14:21-24.
6. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician, *Blood Reviews* 2009;23:95-104.
7. Guidi GC, Lippi G, Solero GP, Poli G, Plebani M, Managing transferability of laboratory data-Clin Chim Acta 2006;374:57-62.
8. Jung B, Adeli K, Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: The CALIPER initiative - *Clin Biochem* 2009;42:1589-1595.
9. Kulasingam V, Jung PB, Ivan MB, Baradaran S, Chan M, K, Aytekin M, et al. Pediatric reference intervals for 28

chemistries and immunoassays on the Roche Cobas® 6000 analyzer—A CALIPER pilot study - *Clin Biochem* 2010;43:1040-1045.

10. Christensen DR, Henry E, Jopling J, Wiedmeier ES. The CBC: Reference Ranges for Neonates - *Semin Perinatol* 2009;33:3-11.
11. Katayev A, Balciza C, Secombe WD. Establishing Reference Intervals for Clinical Laboratory Test Results - *Am J Clin Pathol* 2010;130:180-186.
12. Totan M, Gligor FG, Bojiță M, Grigore C, Grigore C. Determining hemoglobin reference values in children and teenagers from Sibiu area - *Revista Română de Laborator* 2013;21:39-45.
13. Lothar T, Kaltwasser JP. Ferritin, *Clinical Laboratory Diagnostics, Use and Assessment of Clinical Laboratory Results - Frankfurt/Main: TH Books Verlagsgesellschaft mbH*. 1998:278-281.