

## YÜKSEK RAKIMDA YAŞAYAN GEBELER İÇİN HEMOGLOBİN REFERANS ARALIĞI

Ragıp Atakan AL, İlhan Bahri DELİBAŞ, Necla KONAR, İbrahim KARACA, Elif GÖL, Ömer Erkan YAPÇA

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

## ÖZET

**Amaç:** Yüksek rakımda yaşayan (1850 m) gebelerde hemoglobin için referans aralığı saptamak.**Gereç ve yöntem:** Erzurum şehir merkezinde yaşayan gebelerde prospektif kesitsel bir çalışma yürütüldü. En az son bir yıldan beri şehir merkezinde yaşayan ve düzenli demir desteği (60 mg/gün elementer Fe<sup>+2</sup>) alan 5-41 gestasyonel haftalarda gebeler ardışık olarak çalışmaya dahil edildiler. Kronik dahili hastalığı olan, bir ay içerisinde ya da halen bir enfeksiyon hastalığı geçiren, anemi tanısı almış ya da hematolojik bir hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldılar. Tüm gebelerden tam kan sayımı ve hemoglobin ölçümü <11 g/dL olan gebelerden ferritin çalışıldı. Ferritin ölçümü <10 µg/dL olan gebeler analiz dışı bırakıldılar. Hemoglobin için % 95 öngörme aralığı ile birlikte regresyon eğrisi çizildi.**Bulgular:** Hemoglobin en düşük değerine 28. gebelik haftasında ulaşmaktadır. Ortalama hemoglobin (2,5 ve 97,5 persentiller) 5-21 gebelik haftalarında 13,1 g/dL (11,6-14,9), 22-33 haftalarda 12,4 g/dL (11,2-13,9), 34-41 haftalarda 13 g/dL (11,4-15,2) olarak saptandı.**Sonuç:** Anemi için hesaplanan ortalama değerler CDC'nin (Central for Disease Control) deniz seviyesi için olan önerilerinden farklıdır. Yüksek rakımlı (1850 civarı) yerleşim yerlerinde yaşayan gebeler için düzeltilmiş hemoglobin değerleri kullanılmalıdır.**Anahtar kelimeler:** anemi, gebelik, hemoglobin, yüksek rakım*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 4 Sayfa: 262- 5*

## SUMMARY

## A REFERENCE RANGE FOR PREGNANT WOMEN LIVING AT HIGH ALTITUDE

**Objective:** To estimate reference values of hemoglobin for pregnant women living high altitude (1850 m)**Material and methods:** A prospective cross-sectional study were proceeded on the pregnant women living in the center of Erzurum. The pregnant women living for at least one year in the city center, who has a gestational week between 5 and 41 and who take 60 mg/day elementary Fe<sup>+2</sup> were included consecutively into the study. Those who have chronic medical illness or have an infectious disease recently or within one month or have hematologic disease or who have diagnosed as anemia were excluded from study. A complete blood count was obtained from all pregnant women and plasma ferritin those have a hemoglobin >11 g/dL. The pregnant women who had a ferritin <10 µg/dL were excluded from final analysis. Reference range with %95 prediction interval for hemoglobin was calculated.**Results:** The lowest hemoglobin value was determined at 28<sup>th</sup> gestational week. Mean hemoglobin (2.5<sup>th</sup>, 97.5<sup>th</sup> percentiles) was 13,1 g/dL (11,6-14,9) at 5-21 gestational weeks, 12,4 g/dL (11,2-13,9) at 22-33 weeks, 13 g/dL (11,4-15,2) at 34-41 weeks.**Conclusion:** The cutoffs were different from those of CDC estimated for sea level. Corrected hemoglobin values must be used for pregnant women living high altitude.**Key words:** anemia, hemoglobin, high altitude, pregnancy*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 4 Pages: 262- 5***Yazışma adresi:** Yard. Doç. Dr. Ragıp Atakan Al. Aziziye Hastanesi 25070 Erzurum.

Tel.: (0532) 486 14 33 / e-posta: atakanal@gmail.com

Alındığı tarih: 02.04.2009, revizyon sonrası alınma: 03.06.2009, kabul tarihi: 12.06.2009

## GİRİŞ

Yüksek rakımlı yerlerde yaşayan insanların hemoglobin ve hematokrit değerlerinin deniz seviyesinde yaşayanlardan yüksek olduğu eskiden beri bilinmektedir<sup>(1)</sup>. Kanın oksijen taşıma kapasitesi ve doku oksijenasyonunun arttırılabilmesi için eritrositoza bağlı hemoglobin ve hematokrit yükselmesi hipoksiye karşı temel bir fizyolojik yanıtıdır. Yüksek rakımlı yerlerde yaşayan insanlar için deniz seviyesinde saptanmış hemoglobin değerlerinin düzeltilerek kullanılması önerilmektedir<sup>(1-3)</sup>. Ancak hemoglobin ve rakım arasındaki bu ilişki evrensel değildir. Popülasyonların yüksekliğe adaptasyonu farklılık arz edebilmektedir ve düzeltilmiş değer ile gözlenen değer bazen farklı olabilir. And dağlarında 3500 metre rakımın üzerinde yaşayan popülasyonun hemoglobin ölçümleri aynı seviyede yerleşmiş Tibet toplumundan yüksektir. Tibet'te yapılmış bazı çalışmalarda hemoglobin düzeylerinin deniz seviyesine benzer olduğu bildirilmiştir<sup>(4,5)</sup>.

Yüksek rakımlı yerlerde yaşayan gebelerde hemoglobinin referans aralığı gebeliğin fizyolojik anemisi ve rakımdan kaynaklan eritropoeze bağlı olarak değişim gösterir. Bu çalışmanın amacı yaklaşık 1850 metre yüksekliği olan Erzurum şehir merkezinde yaşayan gebe popülasyonu için hemoglobin normal eğrisi ve % 95 öngörme aralığını çıkarmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2006-Kasım 2007 tarihleri arasında prospektif kesitsel bir çalışma yapıldı. Şehir merkezinde son bir yıldan beri oturan ve gebelik başından itibaren düzenli olarak 60-100 mg elementer demir alan 5-41 gestasyonel haftalar arasındaki gebeler ardışık olarak çalışmaya dahil edildiler. Her bir gebelik haftası için ortalama 10 gebe çalışmaya alındı. Kronik dahili hastalığı olan, bir ay içerisinde ya da halen bir enfeksiyon hastalığı geçiren, anemi tanısı almış ya da hematolojik bir hastalığı olan gebeler çalışmaya dahil edilmediler. Çalışma kriterlerine uygun ve çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerden yaklaşık 2 ml kan alınarak otoanalizörde (COULTER® Ac-T™ 5diff Hematology Analyzer, Beckman Coulter Inc., ABD) tam kan sayımı yapıldı. Hafif demir eksikliği anemisi olgularını dışlayabilmek amacıyla hemoglobin

ölçümleri 11 g/dL altında olan gebelerden plazma ferritini (immunochemiluminescence yöntemi ile, cobas® 6000 analizör, Roche, İngiltere) çalışıldı. Bu gruptan ferritin değerleri <10µ/L olan gebeler son analizden çıkarıldılar. Çalışma üniversite etik kurulu tarafından onaylandı.

Hemoglobin ölçümlerinin normal dağılıma uyduğu Kolmogorov Smirnov testi ile gösterildi. Hemoglobin değerlerinin gebelik haftasına göre referans aralıklarının saptanması için regresyon analizi kullanıldı. Regresyon denkleminin birinci dereceden türevi alınarak kıvrılma noktası hesaplandı. Daha sonra CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detection) yöntemi ile bir sınıflama yapılarak (Classification Tree Analysis) gebelik süresi üçe bölündü. Her bir dönem için ortalama hemoglobin değeri ile 2,5 ve 97,5 persentiller hesaplandı. İstatistikler için SigmaPlot 11 (Systat Software Inc., California, USA) ve SPSS 15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p<0,05 alındı.

## Sonuçlar

Çalışma süresinde çalışma kriterlerine uygun 367 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar içerisinde 45 hasta hemoglobin değeri <11 g/dL ve ferritin değeri <10 µg/dL ölçüldüğünden son analizlere dahil edilmediler. Ayrıca hemoglobin ölçümü <7 g/dL ve ferritin ölçümleri >500 µg/dL olan 2 hasta etyolojik araştırmaya alınarak çalışma dışı bırakıldı. Toplam 320 hastadan hemoglobin için çizilen regresyon eğrisi Şekilde izlenmektedir. Regresyon eğrisinin birinci dereceden türevi alınarak y=0 için çözüldüğünde fizyolojik aneminin 28'inci gebelik haftasında en derin olduğu bulundu. Tabloda gebelik haftaları için hesaplanan ortalama hemoglobin düzeyleri ile 2,5 ve 97,5 persentil değerleri izlenmektedir.

**Tablo:** Gebelik haftalarına göre hemoglobin için ortalama, 2,5 ve 97,5 persentil değerleri.

GA	Ortalama Hb	2,5 persentil	97,5 persentil
5-21	13,1	11,6	14,9
22-33	12,4	11,2	13,9
34-40	13,0	11,4	15,2

## TARTIŞMA

Bir popülasyon için referans değerleri hesaplanırken bias oluşturabilecek gruplar dışlanarak, referans alınacak bir örneklem oluşturulmalıdır. Sağlıklı (normal) popülasyonu temsil edecek bir örneklem seçilirken hasta olguların (anormal) ayırt edilmesi gereklidir (6,7). Bu amaçla öncelikle sık gözüken demir eksikliğine bağlı anemi popülasyon taranırken sistematik bir şekilde dışlanmalıdır. Demir eksikliğinin tanısı için altın standart test kemik iliğinde hemosiderin için boyama yapılmasıdır(8). Ancak bu test invazif olduğu için klinikte kullanışsızdır. Plazma ferritininin ölçülmesi demir durumunun değerlendirilmesi için en yararlı indirekt testtir(9). Plazma ferritin düzeyinin 12 µ g/L'nin altına düşmesi hemen kesin olarak demir eksikliği için tanısal kabul edilmektedir. Ferritin gebelikte de demir depolarının durumunu gösteren en etkili testtir(10). Plazma ferritin düzeyinin 12 ya da 15 µ g/L'nin altında olması gebelikte de demir eksikliği için tanısal kabul edilmektedir(11). Ancak gebelikte plazma hacmindeki artış hızı eritrosit kitlesinin artış hızı ile desteklenmediğinden konsantrasyona bağlı hematolojik parametreler gebelik boyunca değişim gösterirler. Hemodilüsyon en çok midtrimesterde belirgindir. Gerçekte ferritin gebelik boyunca düşmekte ve seçilen bu eşik değerlerin altında olduğunda dahi demir depoları yeterli olabilmektedir(12-14). Plazma ferritin düzeyi demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olamayabileceğinden, demir eksikliği olan gebeleri dışlayabilmek amacıyla, çalışma düzenli demir desteği alan bir gebe popülasyonunda yürütülmüş ve bu popülasyonda ferritin düzeyi 10µ/L altında olan gebeler dışlanmıştır. Uygun maliyetli olması için serum ferritin taraması çalışma grubunun tümü yerine hemoglobin düzeyi 11g/dl altında olan gebelerde yapılmıştır. Çalışmamıza kronik dahili hastalığı olan, bir ay içerisinde ya da halen bir enfeksiyon hastalığı geçiren, anemi tanısı almış ya da hematolojik bir hastalığı olan gebeler dahil edilmemiş, ancak yöremizde sık izlenmeyen β-Talasemi taşıyıcılığı için bir araştırma yapılmamıştır.

Periferik kandan hemoglobin konsantrasyonunun ölçümü aneminin tanısı için genel olarak kabul edilen yöntemdir. Genellikle ölçülen hemoglobin değeri popülasyonun %95 ya da %97,5'unun altında olduğunda anemi tanısı konulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hemoglobin için normal popülasyona ait en geniş veritabanı US National Health

and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmaları ile elde edilmiştir(15). Center for Disease Control (CDC) NHANES verilerine dayanarak deniz seviyesinde anemi tanısı için birinci ve üçüncü trimesterlerde 11g/dL, ikinci trimesterde 10,5 g/dL eşik değerini önermektedir(11). Yeterli bir süre yüksek rakımda yaşayanlar için hemoglobin değerleri şu formüle göre düzeltilmesi önerilmektedir(2).

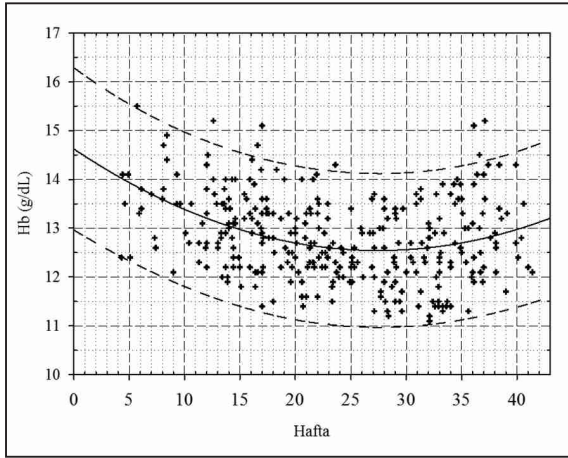
$$\text{Düzeltilmiş Hb} = -0,032 \times (\text{rakım} \times 0,0032808) + (0,022 \times (\text{rakım} \times 0,0032808))^2$$

Bu formüle göre 1750-2250 m rakım aralığı için eşik değerlere 0,6 g/dL eklemek ya da hastanın ölçülen hemoglobin değerinden 0,6 g/dL çıkarılmak gerekmektedir. CDC 1850 m rakım için hemoglobin değerinde 0,7g/dL düzeltme yapılmasını önermektedir (3). CDC'ye göre anemi eşik değerleri Erzurum'da yaşayan gebeler için birinci ve üçüncü trimesterde 11,7 g/dL, ikinci trimesterde 11,3 g/dL olarak düzeltilebilir.

Akdağ ve ark., 1996 yılında, Erzurum şehir merkezinde bir yıldan fazla süredir ikamet etmekte olan çocukların dahil edildiği bir çalışmada bazı hematolojik parametreler için referans aralığı hesapladılar(16). Bu çalışmaya tıbbi öyküsü ve fizik muayenesinde bir hastalık belirtisi olan çocukları dahil etmediler. Olası hafif anemi olgularını dışlamak için ferritin düzeyi yerine Red Cell Distribution Width (RDW) parametresini kullandılar. Referans değerleri üzerine etkisi olabilecek parametrelerden ebeveynlerin eğitim durumu, gelir düzeyi ve son bir ayda geçirilmiş bir enfeksiyon varlığını sorguladılar. Ebeveynlerinin eğitim düzeyi en düşük olan grupta hemoglobin değerleri belirgin olarak daha düşük bulunduğundan bu grubu analizlerden çıkardılar. Araştırmacılar, çalışma sonucunda hemoglobin için hesaplanan ortalama değer benzer bir çalışmada Yip ve ark.(17) tarafından deniz seviyesinde hesaplanan ortalama değerden yaklaşık 1,3 g/dl daha yüksek olduğunu, istatistiksel olarak karşılaştırılmamış olmakla birlikte bildirmişlerdir. Bu çalışmada anemi eşiği olan 2,5 persentil 7-10 yaş aralığındaki çocuklar için 12,9 (12,4-13,1), 11-14 yaş aralığı için 13,5 (13,3-13,7) olarak hesaplandı. CDC deniz seviyesinde anemi eşiği olarak 8-12 yaş için 11,9 g/dl (yüksekliğe göre düzeltilmişinde 12,6 g/dl), 12-15 yaş için 12,5 g/dl (yüksekliğe göre düzeltilmişinde 13,2 g/dl) hemoglobin değerlerini önermektedir(3).

Çalışmamızda gebelerin sosyoekonomik durumu araştırılmamış, yerine, düzenli olarak demir takviyesi

aldığını ifade eden gebeler seçilmiştir. Çalışmamızla birlikte Akdağ ve ark.'nın çalışmasından elde edilen sonuçlar, doğrudan istatistiksel olarak karşılaştırma olanağı olmamakla birlikte, CDC'nin düzeltilmiş hemoglobin eşik değerlerine benzemektedir. Bir kıyaslama, gözlemlenen eşik değerler ile CDC'nin önerdiği eşik değerlerin anemiyi öngörme performanslarını bir çalışmada mukayese ederek yapılabilir. Çalışmamızda gebelerin demir alımlarının kontrol edilmeyişi çalışmanın sonuçlarını kısıtlamaktadır. Demir alımının ilaç tabletleri sayılarak kontrol edildiği longitudinal prospektif bir kohort çalışması yapılarak hemoglobin için referans aralığı daha güvenilir bir şekilde saptanabilir. Bu tür bir çalışmada ferritin içinde bir referans aralığı saptanabilir.



**Şekil:** Hemoglobin % 95 öngörme aralığı ile birlikte regresyon eğrisi ( $Hb=14,6219 -0,1511 \times Hafta + 0,0027 \times (Hafta)^2$ ,  $R^2=0,13$ ,  $P<0,001$ ).

## KAYNAKLAR

- Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on the hemopoietic activity. Arch Intern Med 1945; 75: 284-323.
- Sullivan KM, Mei Z, Grummer-Strawn L, Parvanta I. Haemoglobin adjustments to define anaemia. Trop Med Int Health 2008; 13: 1267- 71.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998; 47: 1- 29.
- Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, et al. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. Am J Phys Anthropol 1998; 106: 385- 400.
- Beall CM, Reichsman AB. Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population. Am J Phys Anthropol 1984; 63: 301- 6.
- Ritchie RF, Palomaki G. Selecting clinically relevant populations for reference intervals. Clin Chem Lab Med 2004; 42: 702- 9.
- Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. Clin Chem Lab Med 2004; 42: 710- 4.
- Cook JD. Iron-deficiency anaemia. Baillieres Clin Haematol 1994; 7: 787- 804.
- Finch CA, Bellotti V, Stray S, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. West J Med 1986; 145: 657- 63.
- van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? Br J Haematol 1998; 103: 817- 24.
- CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989; 38: 400- 4.
- Goldenberg RL, Tamura T, DuBard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma ferritin and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1356- 9.
- Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1982; 89: 1011- 7.
- Romslo I, Haram K, Sagen N, Augensen K. Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 101- 7.
- Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. Lab Hematol 2004; 10: 42- 53.
- Akdag R, Energin VM, Kalayci AG, Karakelleoglu C. Reference limits for routine haematological measurements in 7-14-year-old children living at an intermediate altitude (1869 m, Erzurum, Turkey). Scand J Clin Lab Invest 1996; 56: 103- 9.
- Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. Am J Clin Nutr 1984; 39: 427- 36.