

## PLEVRA SIVISI FERRİTİN DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİ

Dr. Faruk ÖZER\*, Dr. Mehmet GÖK\*, Dr. Oktay İMECİK\*,  
Dr. Bünyamin KAPTANOĞLU\*\*, Dr. Kürşat UZUN\*

\* S.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, \*\* S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı

### ÖZET

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 89 plörezili hasta ile kontrol grubu olarak seçilen 15 sağlıklı bireyin serum ve plevra sıvısı ferritin düzeyleri araştırılmıştır. Hastalar etyolojik tanılarına göre 4 gruba ayrılmıştır; 1- Tüberküloz (24 olgu), 2- Malignite (27 olgu), 3- Pnömoni (28 olgu) ve 4- Konjestif kalp yetmezliği (10 olgu). Ortalama serum ferritin düzeyleri hasta gruplarının hepsinde kontrol grubuna oranla anlamlı derecede artmıştır. Ancak hasta gruplarında saptanan serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hasta gruplarının tümünde plevra sıvısı ferritin düzeyleri serum ferritin düzeylerinde oldukça yüksek bulunmuştur. Plevra sıvısı ferritin konsantrasyonları bakımından da hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız plörezili hastalarda ferritin düzeyi ölçümünün tanısal değeri olmadığını göstermiştir.

*Anahtar Kelimeler:* Plevra sıvısı, ferritin.

### SUMMARY

#### *Diagnostic Value of Pleural Fluid Ferritin Level*

We measured ferritin levels in serum and pleural fluids of 89 patients hospitalized with pleural effusion and 15 healthy individuals chosen as control group, at the Chest Diseases Department of Selçuk University Medical Faculty. The patients divided into four groups in respect to their final diagnosis; 1) Tuberculosis (n= 24), 2) Malignancies (n= 27), 3) Pneumonia (n= 28) and 4) Congestive hearth failure (n= 10). In all patients groups, mean serum ferritin concentrations were increased compared to the control group. However, there was not any significant differences between serum ferritin levels of patient groups. Pleural fluid ferritin level in each patient group was much higher than their serum ferritin contents. We could not also found any statistically significant differences between pleural fluid levels of the patient groups. Our study indicates that pleural fluid ferritin measurement in pleural effusions has not got any diagnostic value.

*Key Words:* Pleural effusion, ferritin.

### GİRİŞ

Malignite kaynaklı plörezilerin kesin tanısı plevra biyopsisi ve plevra sıvısında malign hücrelerin gösterilmesine dayanır. Fakat tanısal problemler sık karşılaşılan bir durumdur. Bu nedenle malign plevra sıvılarının ayırdedilmesinde çeşitli biokimyasal markerler araştırılmıştır (1, 2). Rutin tanısal incelemelere ek olarak bu markerler tanıya yardımcı olabilmelerine karşın spesifiteleri düşüktür (1).

Ferritin yüksek molekül ağırlıklı demir içeren bir proteindir. Başlıca vücutta demir depolama görevi yapar (3). Bunun yanında enflamasyon bölgelerinde açığa çıkan bazı hücrel ürünler karşı nonspesifik yanıt olarak akut faz reaktanları gibi davrandığı kabul edilmektedir (4, 5). Ayrıca in vitro T-lenfositlerin bazı fonksiyonlarını suprese ettiği ve immün yanıtı etkilediği ileri sürülmüştür (1, 6).

Ferritin vücutta bütün hücrelerde bulunur Ancak

karaciğer parankimi ve makrofajlarda daha yoğundur. Büyük oranda dokulara bağlı bulunmasına karşın serum ve diğer hücre dışı sıvıları da az miktarda ferritin içerir (1, 7).

Lösemiler, lenfomalar ve başka bir çok malign hastalıklarda serum ferritin konsantrasyonunun yükseldiği bildirilmektedir (1, 7, 8). Plevra sıvısı ferritin düzeyi ile ilgili çalışmalar ise az sayıdadır ve sonuçları birbirleri ile uyumlu değildir (1, 5).

Bu çalışmada farklı etyolojilere bağlı plörezilerde plevra sıvısı ferritin konsantrasyonları ve bunun tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

1991-1992 yıllarında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları Anabilim Dalında yatırılarak incelenen 89 plözili hasta çalışmaya alındı. Yaşları 16 ile 79 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 51 olup 28'i kadın 61'i erkekti. Ayrıca yaş ortalaması 29 olan 8'i erkek ve 7'si kadın toplam 15 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak seçildi.

Hastaların fizik muayene, rutin laboratuvar ve radyolojik incelemelerini takiben plevra sıvısı örnekleri alındı. Plevra sıvısı eksüda niteliğinde olan hastaların tümüne plevra biyopsisi uygulandı. Plevra biyopsisinin histopatolojik incelemesi yanında plevra sıvılarının bakteriolojik ve sitolojik incelemeleri yapıldı. Alınan plevra sıvılarının bir kısmı ayrılarak santrifüje edildikten sonra ferritin düzeyi tayinine kadar 20°C'de derin dondurucuda saklandı. Hastalar ile birlikte kontrol grubundan alınan bir miktar venöz kan da serumları ayrıldıktan sonra çalışma anına kadar derin dondurucuda saklandı.

Tanısal incelemeler sonucu plörezi nedeni olarak 24 olguda tüberküloz, 27 olguda malignite, 22 olguda pnömoni ve 10 olguda konjestif kalp yetmezliği (KKY) saptandı (Tablo 1). Akciğer enfarktüsü 1 ve pankreatitli 1 olgu yanında nonspesifik plözili 4 olgu da pnömoni olguları ile birlikte değerlendirilerek hastalar 4 gruba ayrıldı: 1) Tüberküloz (24 olgu), 2) malignite (27 olgu), 3) Pnömoni (28 olgu), 4) KKY (10 olgu).

Ferritin düzeyi tayini RIA yöntemi ile ticari ferritin kiti (Coat-A-Count Ferritin IRMA, DPC-Diagnostic Products Corporation) kullanılarak Selçuk Üniversitesi

Tablo 1. Olgularımızda plevra sıvısının nedenleri

Tanı	Olgu Sayısı
Tüberküloz	24
Akciğer Ca	16
Mezotelyoma	6
Metastatik Akciğer Ca	5
Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	10
Pnömoni	22
Nonspesifik plörezi	4
Akciğer enfarktüsü	1
Pankreatit	1

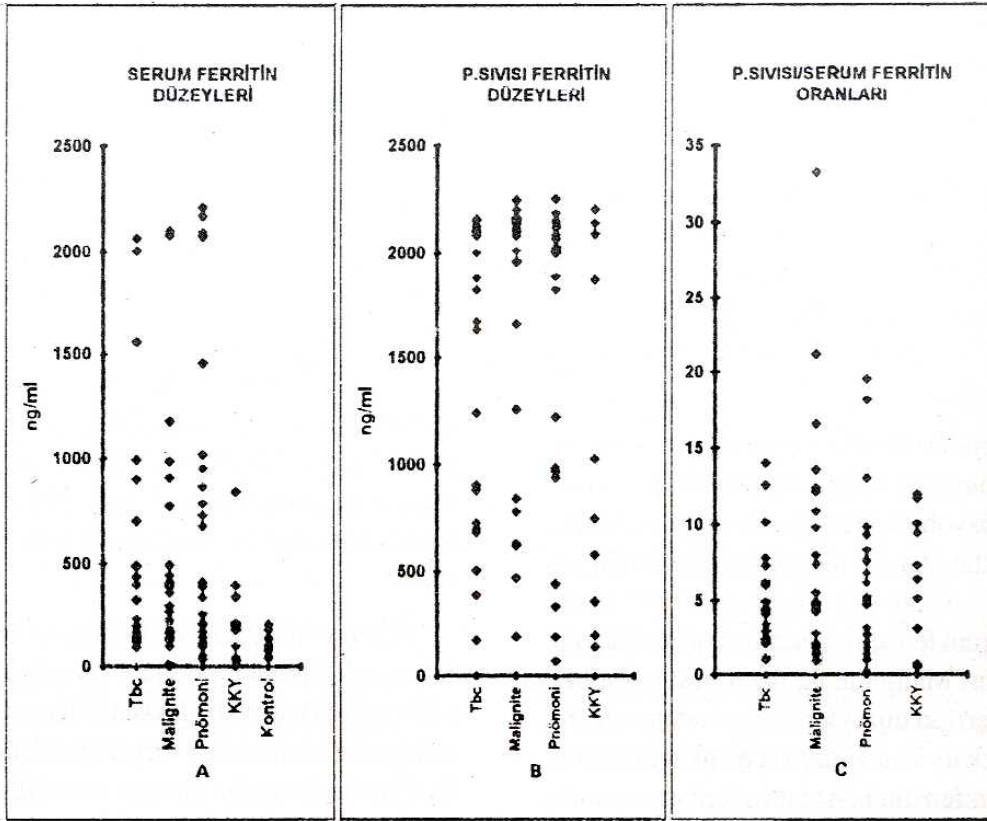
Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. İstatistiksel hesaplamalarda  $p < 0.05$  anlamlılık sınırı ile "t testi" kullanıldı.

## BULGULAR

Olgularımızda elde edilen serum ve plevra sıvısı ferritin düzeyleri şekil 1'de görülmektedir. Ortalama serum ferritin düzeyi tüberküloz grubunda  $539 \pm 122$  ng/ml, malignite grubunda  $737 \pm 146$  ng/ml, pnömoni grubunda  $490 \pm 104$  ng/ml ve KKY grubunda  $254 \pm 74$  ng/ml olarak saptanmıştır. Bu değerler kontrol grubunda elde edilen  $101 \pm 18$  ng/ml'lik serum düzeyine göre anlamlı derecede yüksektir ( $p < 0.001$ ). Hasta gruplarında saptanan ortalama değerler arasında ise istatistiksel derecede farklılık görülmemiştir.

En yüksek plevra sıvısı ferritin düzeyi malignite grubunda elde edilmiştir (ortalama  $1725 \pm 126$  ng/ml). Malignite grubunda elde edilen ferritin düzeyi ile tüberküloz grubundaki  $1419 \pm 148$  ng/ml, pnömoni grubundaki  $1648 \pm 136$  ng/ml ve KKY grubundaki  $1135 \pm 270$  ng/ml olarak saptanan plevra sıvısı ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktur. Tüm gruplarda plevra sıvısı ferritin düzeyi serum ferritin düzeyine oranla belirgin olarak artmıştır ve ortalamalar arası farklar anlamlı düzeydedir.

Plevra sıvısı/serum ferritin oranları ise malignite grubunda ortalama  $7.39 \pm 1.40$ , tüberküloz grubunda  $4.86 \pm 0.74$ , pnömoni grubunda  $5.46 \pm 0.98$  ve KKY grubunda  $6.63 \pm 1.34$  olup aralarında istatistiksel derecede farklılık bulunmamaktadır.



Şekil 1. A- Olgularımızda saptanan serum ferritin düzeyleri  
B- Olgularımızda saptanan plevra sıvısı ferritin düzeyleri  
C- Olgularımızda saptanan plevra sıvısı / serum ferritin oranları

Tablo 2. Çalışmamızda saptanan serum ve plevra sıvısı ferritin konsantrasyonları ile plevra sıvısı / ferritin oranları

	Serum	Plevra Sıvısı	P.sıvısı/serum
Tüberküloz	539±122	1419±148	4.86±0.74
Malignite	737±146	1725±126	7.39±1.40
Pnömoni	490±104	1648±136	5.46±0.98
KKY	254±74	1135±270	6.63±1.34
Kontrol	101±18		

Çalışmamızda saptanan serum ve plevra sıvısı ferritin konsantrasyonları ile plevra sıvısı/serum ferritin oranları tablo 2'de topluca görülmektedir.

## TARTIŞMA

Klinik ve deneysel çalışmalar serum ferritinin retikuloendotelial sistem (RES)'den kaynaklandığını göstermektedir (8). RES'ten kaynaklanan serum ferritini

glikosilleştirir. Doku tipi ferritin ise non-glikosile'dir. Hücre hasarı ile birlikte olan patolojik durumlarda serumda doku tipi ferritin de bulunabilir (1, 7). Normalde ferritin sentezi vücut demiri miktarı ile ayarlanır (8). Çeşitli çalışmalarda serum ferritin düzeyinin vücut demir depoları ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (3, 5). Demir yüklenmesi, eritrosit yıkımının artışı ve bunun sonucu depo demiri miktarının artışı serum ferritin düzeyinin yükselmesine neden olur (3, 7, 8). Bununla birlikte depo demiri fazlalığı olmadan da bazı klinik durumlarda serum ferritin konsantrasyonu artmaktadır (8).

Enflamasyonda ferritin sentezinin ve serum ferritin düzeyinin arttığı bildirilmektedir (4, 8). Enf-lamasyondaki ferritin sentezi artışın lokal hasar bölgesinden salgılanan hücrel ürünler karşı nonspesifik yanıt olarak kabul edilmektedir (4).

Karaciğer hasarı da serum ferritin konsantrasyonunu arttırabilir (3, 8). Viral ve ilaç hepatiti ya da siroz gibi akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum ferritin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (5, 9, 10).

Çeşitli malignitelerde de yüksek serum ferritin konsantrasyonları bildirilmiştir. Lösemiler, lenfomalar yanında başlıca meme, akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer, pankreas ve testis kanserleri gibi bir çok malign hastalıkta (1, 7, 8, 11, 12) serum ferritin düzeyi yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da çoğunluğunu akciğer kanserinin oluşturduğu malignite grubunda serum ferritin konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Ancak tüberküloz, pnömoni ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı plözizli hasta gruplarında da serum ferritin konsantrasyonları anlamlı derecede artmıştır. Malignite ile diğer hasta grupları arasında serum ferritin düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktur. Klockars ve arkadaşları da plözizli hasta gruplarının serum ferritin konsantrasyonları arasında anlamlı derecede fark olmadığını ifade etmişlerdir (5). Yine bir çalışmada akciğer kanserinde serum ferritin konsantrasyonu yüksek bulunmasına karşın benign hastalıklara göre anlamlı farklılık görülmemiştir (12).

Malignitelerde serum ferritin düzeyinin artma nedeni tam olarak bilinmemektedir (4, 1). Maligniteye sekonder enflamasyon ve malign hücrelerden ferritin sekresyonu artışının rol oynadığı savunulmaktadır (1, 7). Malignitelerde demir metabolizmasında bozukluk olduğu da bildirilmiştir (11).

Serum ferritin düzeyinin yükseldiği malign hastalıkların çoğunda hücrel immünitede bozukluk vardır (6). Bu nedenle yüksek serum ferritininin bu hastalıklardaki immünite bozukluğunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (8). Serum ferritin konsantrasyonunun artışının T-lenfosit fonksiyonlarını değiştirerek immün sistemi etkileyebileceği ile ilgili iddialar bulunmaktadır (1, 7).

Plevra sıvılarındaki ferritin konsantrasyonu ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Yinnon ve arkadaşları malignite kaynaklı eksüdatif plevra sıvılarında ferritin konsantrasyonunun transüdal ve benign eksüdalara göre

anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (1). Biz plevra sıvısı ferritin düzeyinin malign plözizlerde en yüksek olmasına karşın konjestif kalp yetmezliği de dahil olmak üzere diğer hasta gruplarına göre anlamlı farklılık göstermediğini saptadık. Çalışmamızda plevra sıvısındaki ortalama ferritin konsantrasyonunun hasta gruplarının hepsinde serum düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu da görülmüştür. Klockars ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgular da bizimkilerle aynıdır (5).

Yinnon (1) malign plözizlerde plevra sıvısı/serum ferritin oranının diğer plözizlere göre anlamlı farklılık gösterdiğini bildirmesine rağmen bizim çalışmamız bunu doğrulamamıştır. Bizim elde ettiğimiz plevra sıvısı/serum ferritin oranları arasında belirgin farklılık yoktur.

Plevra sıvısındaki ferritin kaynağı ve metabolizması tam olarak bilinmemektedir. Plevra sıvısı proteinlerinin çoğu plazma kaynaklı olmasına rağmen ferritin plevra aralığında lokal olarak üretildiği düşünülmektedir (1, 5). Çünkü ferritin yüksek molekül ağırlığı ile dolayından plevra aralığına geçmesi olası değildir. Ayrıca plevra sıvısı ve serum ferritin düzeyleri arasında korelasyon olmaması ve plevra sıvısı ferritin konsantrasyonunun seruma oranla oldukça yüksek olması da bu proteinin lokal üretildiğini desteklemektedir (1).

Plevra sıvısı hücreleri içinde yalnızca makrofajların ferritin içerdiği gösterilmiş ve tümörlerin ferritin sentezleyen mononükleer hücrelerden ferritin salınımını uyarabileceği belirtilmiştir. Plevra sıvısındaki malign hücrelerce ferritin üretiminin de plevra sıvısı ferritin düzeyini arttırabileceği düşünülmektedir (5). Plevra sıvısı ferritininin enflamatuvar hücrelerden kaynaklanmış olması muhtemeldir (1). Malignite dışı plözizlerde plevra sıvısı ferritin düzeyinin LDH gibi enflamasyonun diğer bulguları ile de korelasyon gösterdiği saptanmıştır (5).

Çalışmamızda malignite kaynaklı olmayan plözizlerde de ferritin konsantrasyonunun yüksek bulunması plevra sıvısı ferritininin enflamasyona yanıt olarak yükseldiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada farklı etyolojilere sahip plözizlerde serum ferritin düzeyinin kontrol grubuna

göre anlamlı derecede yükseldiği ancak çoğunluğunu akciğer kanserinin oluşturduğu maligniteler ile diğer gruplar arasında serum ferritin düzeyinin anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Plevra sıvısı ferritin düzeyleri ise tüm gruplarda serumla oranla belirgin

olarak yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı fark bulunmaması da ortaya çıkan bir başka sonuçtur. Bu nedenle plevra sıvısı ferritin düzeyi tayininin plörezilerin ayırıcı tanısına katkı sağlamadığı kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Yinnon A, Konijn AM, Link G, Moreb J and Hershko C. Diagnostic value of ferritin in malignant pleural and peritoneal effusions. *Cancer* 1988; 62: 2564-2568.
2. İmecik O and Özer F. Diagnostic value of sialic acid in malignant pleural effusions. *Chest* 1992; 102: 1819-1822.
3. Lipschitz DA, Cook JD and Finck CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Eng J Med* 1974; 290: 1213-1216.
4. Konijn AM and Hershko C. Ferritin synthesis in inflammation. I-Pathogenesis of impaired iron release. *Br J Hematol* 1977; 37: 7-16.
5. Klockars M, Weber T, Tanner P, Hellström P and Petterson T. Pleural fluid ferritin concentrations in human disease. *J Clin Pathol*; 1985: 818-824.
6. Matzner Y, Hershko C, Polliack A, Konijn A and Izak G. Suppressive effect of ferritin on in vitro lymphocyte function. *Br J Hematol* 1979; 42: 343-353.
7. Zandman-Goddard G, Matzner Y, Konijn A and Hershko C. Cerebrospinal fluid ferritin in malignant CNS involvement. *Cancer* 1986; 58: 1346-1349.
8. Matzner Y, Konijn AM and Hershko C. Serum ferritin in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1980; 9: 13-22.
9. Prieto J, Barry M and Sherlock S. serum ferritin in patients with iron overload and acute and chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1975; 68: 525-533.
10. Gropp C, Havemann K and Lehmann F. Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. *Cancer* 1978; 42: 2802-2808.
11. Jacobs A, Jones B, Ricketts C, Bulbrook RD and Wang DY. serum ferritin concentration in early breast cancer. *Br J Cancer* 1976; 34: 286-290.
12. Lombardi C, Tassi GF, Pizzocolo G and Donato F. Clinical significance of a multipl biomarker assay in patients with lung cancer. *Chest* 1990; 97: 639-644.