

## SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALARDA AKTİVİTE GÖSTERGESİ OLARAK SERUM FERRİTİN DÜZEYİNİN DEĞERİ

Neval Duman\*

Bülent Erbay\*

Oktay Karatan\*

Ergun Ertuğ\*

Ferritin hücre içi demir depo proteindir (16). Ferritin molekülü demir bir nüve ile bunu saran apoferritin adını alan protein kılıfından oluşur. Ferritin bütün memeli dokularında, özellikle retiküloendotelial sistemde (RES) mevcut olup, serumda da eser miktarda bulunmaktadır. Dolaşımdaki ferritin başlıca RES'ten kaynaklanır.

Demir eksikliği anemisinde ferritin düzeyi düşer. Vücuttaki dokularda demir miktarının arttığı hemokromatozis gibi hastalıklarda (20), inflamasyonlarda (2,4,13,15,19), karaciğer hastalıklarında, hematolojik ve non-hematolojik malignitelere (1,10,11) serum ferritin düzeyi artmaktadır. Bu nedenle serum ferritin düzeyinin bu hastalıkların tanısında, takibinde ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlı bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

İlk kez 1895 yılında Osler tarafından sistemik bulguları tanımlanan sistemik lupus eritematozus (SLE), aktivasyon ve remisyon periyotları ile gidiş gösteren kronik sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın aktivite döneminde multipl organ sistemlerinde tutulumun olması karakteristiktir. Ayrıca hasta serumunda antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, DNA antikor (Anti-DNA) titresinde yükseklik bulunması, serum kompleman düzeyinde düşme aktivasyon dönemindeki major immunolojik bulgulardır.

Bu çalışmada, SLE'li hastalarda serum ferritin düzeyi ile hastalığın aktivitesi arasındaki ilişki ve hastalığın evrelendirilmesinde serum ferritin düzeyinin rolü araştırıldı.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

### MATERYAL ve METOD

Çalışma grubuna SLE tanısı almış 36 hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 46 birey alındı. SLE tanılı hastaların 23'ü aktivasyon evresinde, 16 sı remisyon evresinde idi. Aktif dönemde izlenen 3 hasta, remisyon döneminde de izlendiğinden bu hastalar remisyon grubu kapsamında alındı. Hasta grubunun 27'si kadın, 9'u erkek yaş ortalamaları 28,8 idi. Kontrol grubunun 5'i erkek, 6'sı kadın olup, yaş ortalamaları 31,8 idi.

Çalışma kapsamına alınan 36 hastanın 21'ine (% 58,3) böbrek biopsisi yapıldı. Hastalara tanı koymada Amerika Romatizma Birliği'nin gösterdiği (3) klinik bulgular ve laboratuvar incelemelerinden en az dört tanesinin bulunmasına dikkat edildi. Bu klinik ve laboratuvar bulgular şunlardır;

1. Fasiyal eritem
2. Discoid lupus eritematozus
3. Raynaud fenomeni
4. Alopesi
5. Fotosensitivite
6. Oral veya nazofarengeal ülserasyon
7. Artrit
8. LE hücresi pozitifliği
9. Kronik yalancı pozitif sifiliz testi
10. Günde 3,5 gr'ın üzerinde proteinüri
11. İdrarda sellüler silindirler
12. Plörit ve perikardit
13. Psikoz, Konvülziyon
14. Lökopeni ( $<4000 \text{ mm}^3$ )
15. Trombositopeni ( $<100.000 \text{ mm}^3$ ), hemolitik anemi.

Bunun yanı sıra aktif evre kriteri olarak fizik muayenede klasik multisistem hastalık tutulumunun bulunması, ANA pozitifliği ve anti-DNA düzeyinin normalden yüksek olması gibi kriterler gözönüne alındı.

Serum ferritin düzeylerini etkileyebileceği düşüncesi ile karaciğer fonksiyon testleri normal ve enfeksiyon bulgusu tesbit edilmeyen hastalar seçildi. Ayrıca hastaların serum demiri düzeyleri ölçüldü.

Remisyon ve aktivasyon evresindeki SLE'li hastaların ANA, anti-DNA, serum ferritin düzeyleri Tablo : 1 a-b de özetlendi.

Tablo I - a : Aktivasyon evresindeki SLE'li hastaların serum Ferritin, anti-DNA ve ANA düzeyleri (5,13,20 no.lu olgular remisyon grubunda da 10,15,16 sıra no ile izlenmiştir.

Sıra No.	Yaş	Cins	ANA (-)	ANTI-DNA (ü/ml)	Ferritin (ng/ml)
1	33	K	4+	105	44
2	20	K	4+	66	239
3	39	K	3+	154	418
4	30	K	4+	84	306
5	21	K	3+	130	126
6	30	K	3+	110	421
7	23	K	3+	103	1191
8	18	K	4+	117	1096
9	36	E	4+	28	332
10	20	K	4+	44	471
11	37	K	4+	75	932
12	25	K	3+	62	507
13	18	K	2+	67	476
14	37	K	2+	12	345
15	21	E	3+	130	699
16	37	K	3+	28	172
17	47	K	3+	150	215
18	21	K	3+	130	629
19	21	K	3+	130	100
20	28	K	3+	77	383
21	21	K	4+	34	428
22	33	K	3+	96	264
23	27	K	3+	110	283
Ortalama Değer			3,261±0,129	88,783±8,593	38,130±65,527

Tablo I-b : Remisyon evresindeki SLE'li hastaların serum Ferritin, Anti-DNA ve ANA düzeyleri.

Sıra No.	Yaş	Cins	ANA (—)	ANTI-DNA (ü/ml)	Ferritin (ng/ml)
1	31	E	2+	11	133
2	32	K	3+	5	334
3	45	E	2+	8	131
4	34	E	1+	8	19
5	19	E	2+	7	223
6	45	E	0	3	116
7	19	K	2+	9	39
8	53	K	0	6	31
9	20	E	1+	0	110
10	30	K	3+	14	143
11	25	K	2+	7	137
12	19	E	0	6	54
13	17	K	2+	12	102
14	18	K	3+	4	145
15	28	K	1+	12	143
16	18	K	1+	10	93
Ortalama Değer			1,563±0,258	7,625±0,922	122,063±19,236

Kontrol grubunun serum ferritin düzeyleri Tablo II'de özetlendi.

Tablo II : Kontrol grubunun serum Ferritin düzeyleri.

Sıra No.	Yaş	Cins	Ferritin (ng/ml)
1	36	K	65
2	36	E	84
3	24	K	58
4	33	K	114
5	51	E	35
6	22	E	47
7	15	K	134
8	28	E	52
9	24	E	97
10	35	K	11
11	31	K	32

Sistemik lupus eritematozusun evrelendirilmesinde hem klinik, hem serolojik kriterler gözönüne alındı. Bu nedenle ANA ve anti-DNA titrasyonları yapıldı. ANA tayini Ortho kiti kullanılarak immun-floresans yöntemi ile değerlendirildi (Normal değer 1/40 dilüsyon negatif). Anti-DNA titrasyonu Amersham anti-DNA kiti kullanılarak radyoimmunassay yöntemi ile yapıldı (Normal değer 0-25 Ü/ml). Serum ferritin tayini aktif ve remisyon evresindeki SLE'li hastalardan alınan serum örneklerinde Amersham-Ferritin RIA kiti kullanılarak radyoimmunassay yöntemi ile yapıldı (Normal değer Erkek : 17-230 ng/ml. Kadın : 14-150 ng/ml).

Çalışmadan elde edilen değerlerin ortalamaları arasındaki farkın önem kontrolü student t testi ile yapıldı.

### BULGULAR

SLE tanısı olan hastaların 20'si aktif evrede, 13'ü remisyon evresinde, 3'ü hem aktivasyon hem de remisyon döneminde izlendi.

Aktif evredeki 23 SLE'li hastanın 15'inde (% 65,2) yüzde lupusa özgü cilt tutulumu, 14'ünde (% 60,8) artrit, 14'ünde (% 60,8) artralji, 14'ünde (% 60,8) böbrek tutulumuna ait idrar bulgusu, 4'ünde (% 17,4) ateş, 4'ünde (% 17,4) lenfadenopati, 3'ünde (% 13) hipertansiyon, 3'ünde (% 13) santral sinir sistemi bulgusu (koma ve psikoz) 3'ünde (% 13) plörezi, 3'ünde (% 13) perikardit, 2'sinde (% 8,6) hepatosplenomegali mevcuttu. Aktif evredeki hastaların 8'ine yapılan böbrek biopsisi sonucu tanıyı destekledi.

Çalışmaya alınan ve remisyon evresinde kabul edilen 13 hastanın sadece 3'ünde (% 23,07) yüzde eritem şeklinde cilt lezyonu mevcuttu. Bu gruptaki hastaların hepsine daha önce böbrek biopsisi yapılarak SLE tanısı konmuştur.

Aktif evredeki 23 hastanın 22'sinde (% 95,6) anti-DNA düzeyi, 20'sinde (% 87) serum ferritin düzeyi normalden yüksek bulundu. Bir hasta (% 4,4) klinik olarak aktif evrede kabul edilmesine rağmen anti-DNA düzeyi normaldi (12 Ü/ml), fakat ferritin düzeyi yüksek saptandı (345 ng/ml) (Olgu No : 14). Üç hastada ise (% 13) yüksek anti-DNA düzeyine rağmen ferritin düzeyi normal bulundu (Olgu No : 1,5,19).

Aktif evredeki 23 hastanın ortalama anti-DNA değeri  $88,783 \pm 8,593$  Ü/ml, ortalama ANA titresi  $3,261 \pm 0,129$  pozitif bulundu. Ortalama serum ferritin değeri  $438,130 \pm 62,527$  ng/ml idi.

Remisyon evresindeki hastaların 1'i hariç 15'inde (% 93,7) anti-DNA ve serum ferritin düzeyi normal bulundu. Bir hastamızda (No : 2) anti-DNA düzeyi normal bulunmasına rağmen, ANA titresi 3 pozitif idi ve hastada remisyon evresinin sürdürülmesi ve kontrolü, uygulanan ikili sitostatik+steroid tedavisine rağmen güçlük gösteriyordu. Bu hastanın serum ferritin düzeyi (334 ng/ml) oldukça yüksek bulundu.

Remisyon evresindeki 16 hastanın ortalama anti-DNA düzeyi  $7,625 \pm 0,922$  Ü/ml, ortalama ANA titresi  $1,563 \pm 0,258$  pozitif bulundu. Remisyonadaki hastaların ortalama serum ferritin değeri  $122,063 \pm 19,236$  ng/ml idi.

Kontrol grubunun ortalama serum ferritin değeri  $66,273 \pm 11,27$  ng/ml bulundu.

Aktif evredeki hastaların serum ferritin düzeyleri, kontrol grubunun serum ferritin düzeyleri ile karşılaştırıldığında önemli farklılık bulundu ( $t = 4,068$   $p < 0,001$ ).

Remisyon evresindeki hastaların serum ferritin düzeyleri kontrol grubunun serum ferritin düzeyleri ile karşılaştırıldığında pozitif zayıf bir ilişki bulundu ( $t = 2,232$   $p < 0,05$ ) (Tablo : 3).

Tablo 3 : Aktif ve remisyon evresindeki hastaların serum ferritin düzeylerinin kontrol grubu ile mukayesesi.

Ferritin ng/ml			
Aktif Evre	Kontrol	t Değeri	p Değeri
$438,130 \pm 62,527$	$66,273 \pm 11,27$	4,068	$< 0,001$
<b>Remisyon Evre</b>			
$122,063 \pm 19,236$	$66,273 \pm 11,27$	2,232	$< 0,05$

Aktif ve remisyon evresindeki hastaların anti-DNA ve ANA düzeyleri karşılaştırıldığında ortalamalar arasında önemli farklılık bu-

lundu ( $p < 0,001$ ). Bu bulguyu destekler şekilde aktif ve remisyonadaki hastaların serum ferritin düzeyleride karşılaştırıldığında ortalamalar arasında önemli farklılık bulundu ( $p < 0,001$   $t = 4,108$ ) (Tablo : 4).

Tablo 4 : Aktif ve remisyon evresindeki hastaların ANA, Anti-DNA ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif Evre SLE (n=23)	Remisyon SLE (n=16)	t Değeri	p
ANA	3,261 ± 0,129	1,563 ± 0,258	6,428	$p < 0,001$
Anti-DNA	88,783 ± 8,593	7,625 ± 0,922	7,824	$p < 0,001$
Ferritin	438,130 ± 62,527	122,063 ± 19,236	4,108	$p < 0,001$

## TARTIŞMA

Klinikte aktivasyon ve remisyon evreleri ile seyreden, kronik enflamatuar bir hastalık olan SLE, klinik seyri esnasında ılımlı bir gidiş gösterebildiği gibi, fulminan fatal bir tablo ilede ortaya çıkabilir. On yıl öncesine kadar SLE'e bağlı böbrek ve santral sinir sistemi tutulumu nedeni ile büyük oranda ölen hastaların, son yıllarda tedavide kortikosteroid ve sistostatik ajanların uygun bir şekilde kullanılmaya başlanması ile 5 yıllık yaşam süreleri % 80-90 oranına ulaşmıştır. SLE'li hastaların prognozu ve klinik izlemi açısından, klinik ve immunolojik evrelendirilmenin sağlıklı yapılması ve uygulanan tedaviye yanıtın iyi değerlendirilmesi çok önemlidir.

Biz de çalışmamızda, SLE'li hastalarda aktivite kriterlerini belirleyen sistemik klinik bulgular, ANA pozitifliği ve anti-DNA düzeyi yüksekliğinin yanısıra serum ferritin düzeyinde bir aktivasyon kriteri olup olamayacağını, ayrıca uygulanan tedavinin yönlendirilmesinde ve izlenmesinde bir parametre olarak kabul edilip edilmeyeceğini araştırdık.

Son birkaç yıl içinde bazı araştırmacılar akut enfeksiyonlu birçok hastada serum ferritin düzeyinin arttığını göstermişlerdir (2,4,15,19). Ayrıca erişkin ve çocuk ramatoid artiritli hastalarda da serum ferritin düzeyi artmaktadır (2,7,12,17).

Inflamasyonlarda demirin RES hücrelerinden plazmaya geçişinde bir blokaj olduğu gösterilmiştir. Bu da RES de demir birikimine neden olmaktadır (6,8,9). Demirin ferritin sentezi için intrasellüler bir uyarıcı olduğu kabul edilmektedir (14,21). Bu nedenle inflamasyonlarda RES içinde demirin birikmesi ve bu demirin RES'deki ferritine bağlanımının artmasının ferritin sentezini arttırdığı ileri sürülmektedir (4).

Konijn ve ark.'ları (13) sıçanlarda oluşturdukları deneysel inflamasyondan sonra karaciğerde ferritin sentezinin arttığını göstermişlerdir. Bu araştırmacılara göre inflamasyonda akut faz reaktanlarının artışının yanı sıra, ferritin sentezinde de artış olmaktadır. Ferritin sentezindeki bu artışın lokal hasar bölgelerinden açığa çıkan hücrel maddelere karşı oluşan non-spesifik bir cevap olduğu kabul edilmektedir.

İnsanlardaki enfeksiyonlarda ferritin artışı için hangi mekanizmanın geçerli olduğu bilinmemektedir. Belkide her iki mekanizma sonucu inflamasyonda ferritin sentezi artmaktadır.

Birçok çalışmada romatoid artritli hastalarda serum ferritin düzeyinde artış ve ayrıca hastalık aktivitesi ile sistemik bulgular arasında korelasyonlar saptanmıştır (2,5,7,17,18).

Pelkonen ve ark.'larının (17) Juvenil romatoid artritli 20 hastada yaptığı çalışmada, hastalığın aktif dönemlerinde serum ferritin düzeyinin yüksekliği sabit bir bulgu olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda tedavinin ilk birkaç haftası içinde serum ferritin düzeyi süratle normalleşmiş ve ileriki aylarda azalmaya devam etmiştir.

Craft ve ark.'ları (7) Juvenil kronik poliartritte serum ferritini ile hastalık aktivitesi arasında yakın ilişki olduğunu saptamışlardır. Bu araştırmacılar serum ferritin düzeyini, hastalığın aktivitesini göstermede en güvenilir laboratuvar bulgusu ve tedavinin etkinliğinde de yol gösterici olarak kabul etmektedirler.

Blake ve ark.'ları (5) romatoid artritli erişkinlerde serum ferritin düzeyi yüksekliğinin kötü bir prognostik indeks olduğunu söylemektedirler.



Biz de çalışmamızda sistemik bir hastalık olan SLE'li hastaların aktivasyon ve remisyon evrelerindeki serum ANA titresi, anti-DNA ve ferritin düzeylerinin ortalamalarını karşılaştırdığımızda oldukça önemli farklılık saptadık ( $p < 0,001$ ). Aktif dönemdeki SLE'li hastaların serum ferritin düzeyleri, klasik immunolojik aktivasyon kriteri olarak bilinen anti-DNA düzeyi yüksekliği ve ANA pozitifliğine paralel bir şekilde artmış bulundu.

Remisyon evresindeki hastalarda ise anti-DNA ve ANA düzeylerinin normalleşmesine paralel olarak, serum ferritin düzeyleri de normal değerlerde bulundu. Remisyon evresinde kabul edilen ve anti-DNA düzeyi normal bulunan bir hastamızın klinik bulguları ikili sitostatik + steroid tedavi uygulamasına rağmen güçlkle kontrol altına alınmıştıki, bu hastamızda oldukça yüksek serum ferritin düzeyi saptadık.

Aktivasyon evresindeki SLE'li hastaların serum ferritin düzeyi ile kontrol grubu serum ferritin düzeyi ortalamaları arasında oldukça önemli farklılık saptandı ( $p < 0,001$ ).

Remisyon evresindeki SLE'li hastaların serum ferritin düzeyi ile kontrol grubu serum ferritin düzeyleri arasında da pozitif zayıf bir ilişki bulundu ( $p < 0,05$ ). Bu zayıf pozitif ilişkinin remisyon dönemindeki hastaların serum ferritin düzeylerinin normale dönmesine rağmen, sağlıklı bireylerdeki gibi daha alt serum ferritin düzeyine inmemesine bağlı olduğunu kabul ediyoruz.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre; SLE'de serum ferritin düzeyi artışı ile hastalığın aktivitesi arasında bir ilişkinin bulunduğunu, klasik immunolojik aktivasyon kriteri olarak kabul edilen ANA pozitifliği ve anti-DNA düzeyi yüksekliğinin yanı sıra serum ferritin düzeyindeki artışın da aktivasyon kriteri olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca serum ferritin düzeyinin hastalara uygulanan tedavinin yönlendirilmesinde ve izlenmesinde yararlı bir parametre olabileceği kanısındayız.

## ÖZET

SLE tanısı almış 36 hasta klinik ve immunolojik kriterler gözönüne alınarak evrelendirildi. Remisyon ve aktivasyon evrelerindeki hasta gruplarında Anti-DNA, ANA ve serum ferritin düzeyleri ölçüldü.

Serum ferritin düzeyleri hastalığın aktif evresinde anlamlı bir şekilde yüksek, remisyon evresinde ise normal bulundu. Aktif evrede anti-DNA düzeyi ve ANA titrasyonu pozitifliğindeki artışa paralel olarak serum ferritin düzeyide yüksek bulundu. Aktif evredeki serum ferritin düzeyi ile remisyon evresindeki serum ferritin düzeyi arasında da önemli farklılık saptandı ( $p < 0,001$ ).

Bu bulgulara göre, serum ferritin düzeyinin sistemik lupus eritematosus'un aktivasyon ve remisyon evrelerinin değerlendirilmesinde, uygulanan tedavinin yönlendirilmesinde ve izlenmesinde yararlı bir kriter olabileceği kanısına varıldı.

## SUMMARY

### Serum ferritin levels as a indicator of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus

Thirty-six patients with systemic lupus erythematosus (SLE) were staged with regard to clinical and immunological criteria. Anti-DNA, ANA and serum ferritin concentrations were studied in both remission and activation patients groups.

Serum ferritin concentrations were found to be significantly high in the active stage of the disease; while it was normal in remission. Increase in serum ferritin was compatible with the anti-DNA levels and positive ANA titrage. There occurred significant difference ( $p < 0,001$ ) in serum ferritin values between the active and remission stages.

Conclusively it can be suggested that serum ferritin level was a useful guide in evaluation of activation and remission states of SLE and in determination of optimal treatment.

## LİTERATÜR

1. Ascoh, R., Patel, F.A.C.P., Prabodh, C. and at all. : Serum Ferritin level in Heamatologic Malignant Neoplasms. Arch. Pathol. Lab. Med. 104 : 5-9, 1980.
2. Bentley, D.P., Williams, P. : Serum Ferritin Concentration as an Index of Storage Iron in Rheumatoid arthritis. J. Clin. Pathol. 27 : 786-788, 1974.

3. Berkow, R. : Collagen Vasculer Diseases-Systemic LE. The Merck Manual. Fourteenth Edition. Page 1207-1211, 1982.
4. Birgegard, G., Hallgren, R., Killander, A. and at all. : Serum Ferritin During Infection. A longutudinal study. Scand. J. Heamatol. 21 : 333-340, 1978.
5. Blake, D.R., Bacon, P.A. : Serum Ferritin and rheumatoid disease. Br. Med. J. 282 : 1273-74, 1981.
6. Cartwright, G.E., Lee, G.R. : The Anemia of Chronic Disorders. Br. J. Haematol. 21 : 147-52, 1971.
7. Craft, A.W., Eastham, E.J., Bell, J.I. and at all. : Serum Ferritin in Juvenile Chronic Polyarthriti. Ann. Rheum. Dis. 36 : 271-73, 1977.
8. Fillet, G., Cook, J.D., Finch, C.A. : Storage Iron Kinetics. VII. A Biological Model For Reticuloendothelial Iron Transport. J. Clin. Invest. 53 : 1527-33, 1974.
9. Hershko, C., Cook, J.D., Finch, C.A. : Storage Iron Kinetics. VI. The Effect of Inflammation on Iron Exchange in the Rat. Br. J. Heamatol. 28 : 67-75, 1974.
10. Jacobs, A., Jones, B., Ricketts, C. and at all. : Serum Ferritin Concentration in Early Breast Cancer. Br. J. Cancer. 34 : 286-290, 1976.
11. Jones, P.A.E., Liller, F.M., Worwood, M. and at all. : Ferritinemia in Leukemia and Hodgkins Disease. Br. J. Cancer. 27 : 212-217, 1973.
12. Koerper, M.A., Stempel, D.A., Dallman, P.R. : Anemia in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis. J. Pediatr. 92 : 930-33, 1978.
13. Konijn, A.M., Hershko, C. : Ferritin Synthesis in Inflammation. I Pathogenesis of Impaired Iron Release. Br. J. Haematol. 37 : 7-16, 1977.
14. Linder-Horowitz, M., Ruettinger, R.T., Monra, H.N. : Iron Induction of Electrophoretically Different Ferritins in Rat Liver, Heart and Kidney. Biochim. Biophys. Acta. 200 : 442-48, 1970.
15. Lipschitz, D.A., Cook, J.D., Finch, C.A. : A Clinical Evaluation of Serum Ferritin as an Index of Iron Stores. New. Engl. J. Med. 290 : 1213-16, 1974.
16. Matzner, J., Konijn, A.M., Hershko, C. : Serum Ferritin in Hematologic Malignancies. Am. J. Hematol. 9 : 13-22, 1980.
17. Pelkonen, P., Swanlung, K., Siimes, A. : Ferritinemia as an Indicator of Systemic Disease Activity in Children With Systemic Juvenile Rheumatoid Arthritis. Acta. Pediatr. Scand. 75 : 64-68, 1986.

18. Rothwell, R.S., Davis, P. : Relationship Between Serum Ferritin, Anemia and Disease Activity in Acute and Chronic Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Int.* 1 : 65-67, 1981.
19. Siimes, M.A., Dallman, P.R. : New Kinetic Role for Serum Ferritin, *Br. J. Haematol.* 28 : 7-18, 1974.
20. Worwood, M. : Ferritin in Human Tissues and Serum. *Clinics in Hematology.* 11 : 2, 275-307, 1982.
21. Zahringer, H., Baliga, B.S., Munro, H.N. : Novel Mechanism for Translational Control in Regulation of Ferritin Synthesis by Iron. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 73 : 857-61, 1976.