

MULTİPLE MYELOMA'DA SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİNİN TANI, EVRELEME VE TEDAVİNİN TAKİBİNDEKİ ÖNEMİ

Nahide Konuk*

Orhan Seyfi Şardaş**

Güner Erbay***

Ferritin intrasellüler bir demir depo proteinidir (13). Bütün memeli dokularında ve özellikle retiküloendotelial sistemde mevcut olup, serumda da eser miktarda bulunmaktadır. Geliştirilen hassas yöntemler ve özellikle radyoimmünoessey (RIA) metoduyla serumdaki bu eser ferritin tayin edilebilmektedir (19).

Vücuttaki dokularda demir miktarının arttığı hemokromatozis gibi hastalıklarda veya serum demir düzeylerinin düştüğü hallerde iyi bir yol göstericidir (8). Bunun dışında inflamasyonlar, karaciğer hastalıkları, hematolojik ve non-hematolojik malignitelerde serum ferritin düzeyleri artış göstermektedir (1,3,4,5,6,7,10,12). Bu nedenle bu hastalıkların tanısında, özellikle takibinde ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlı bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Ferritin proteinden oluşan bir dış kabuk ve ferrik hidroksitten (FeOOH) ibaret bir demir nüveden meydana gelmiştir. Ferritinin protein bölümüne apoferritin adı verilir ve 24 adet monomerden meydana gelir. Bunlar H ve L monomerleri olmak üzere 2 tiptir. H monomerlerinin hakim olduğu isoferritinlere asidik isoferritin veya karinofetal isoferritin denir. L monomerlerinin hakim olduğu monomere bazik isoferritin denir (2).

Bu çalışmada Multiple Myelomalı hastalarda serum ferritin düzeylerinin tanı, evreleme ve tedavi etkinliğini takipte rolü olup olmadığı araştırıldı. Bu şekilde ferritinin tümör markırı olarak değeri ve spesifikliğı tartışıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu 26 myelomalı hasta ve 10 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Hasta grubunda yaş ortalaması 54 olup, bunların 8'i kadın, 18'i erkekti. Kontrol grubunun ise 5'i erkek, 5'i kadın olup, yaş ortalaması 56,3 idi.

* A.Ü. Tıp Fak. Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Uzmanı

** A.Ü. Tıp Fak. Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Profesörü

*** A.Ü. Tıp Fak. Nükleer Tıp Bilim Dalı Doçenti

Hastalara 4 günlük (bir kür) prednisolon (60 mg/m²) ve Melfalan (0.25 mg/kg) tedavisi uygulandı. Tedaviden önce ve sonra serum analiz örnekleri alındı.

Hastaların teşhis ve evrelemesi için hemogloblin, periferik kan formülü, serum kalsiyumu, sedimantasyon hızı, kemik iligi ponksiyonu, Bence-Jones proteini, immünglobulinler ve kemik grafileri gibi labratuvar metodları kullanıldı.

Serum ferritin düzeylerini etkileyebileceği düşüncesiyle karaciğer fonksiyonları normal ve enfeksiyon bulgusu tesbit edilmeyen hastalar seçildi.

Serum ferritin tayini için tedavi öncesi ve tedaviden sonra alınan serum örnekleri kullanıldı. Ferritin tayini RIA (Radyoimmünoassay) yöntemiyle yapıldı (2,3,12). Bu amaçla İsveç-Upsala Phadebas Ferritin kitleri kullanıldı. Kullanılan metod özet olarak, hasta numunelerindeki antigenin (Ferritin) kağıt diskler üzerindeki anti ferritin antikorlarla kovalan bağ oluşturması ve radyoaktif bir antikorla (I 125 ile işaretli) gösterilebilir hale getirilmesidir. Bu metod Sandwich Metodu olarak adlandırılır.

Çalışmaya alınan hasta grubunun ve kontrol grubunun labratuvar sonuçları tablo I ve II de görülmektedir.

Tablo 1 : Kontrol grubunun bulguları.

Sıra No.	Adı, Soyadı	Yaş, Cins	Ferritin (Mg/lit)	IgG (mg/lit)	Serum Demiri (mg/dl)	Hemoglobin (%mg)	(%mg) Kalsiyum	Bence Jones
1	A.İ.	72 K	42	600,	168	13	10.0	—
2	F.Y.	68 E	36	550	137	15	11.0	—
3	R.A.	46 K	35	680	65	12	10.0	—
4	S.Ö.	57 K	6	720	90	12	9.5	—
5	G.T.	51 E	65	500	185	16	10.0	—
6	M.C.	51 E	33	750	80	14	11.5	—
7	Ş.P.	43 K	11	430	63	11	11.0	—
8	N.K.	57 E	36	620	141	15	9.5	—
9	G.Y.	64 E	84	820	78	14	9.0	—
10	M.O.	54 K	58	560	114	12		—

Tablo II : Hasta grubunun bulguları

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş Cins	Ferritin (µg/lit)		İgG (ml/dl)		Serum Demir (µg/dl)		Hemoglobin (gm)		Kalsiyum (mg)	Bence-Jones (Kalitatif)	R a d y o l o j i
			Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası			
1	R.B.	65 K	315	130	3150	2500	50	45	10.0	10.5	9.0	(-)	Normal
2	G.S.	57 K	220	140	2410	1600	55	45	12.0	11.0	9.7	(+)	Osteoporoz
3	B.Ç.	63 E	190	100	3500	2000	65	60	11.0	11.5	9.0	(+)	Kafada ve diğer kemiklerde litik lezyon
4	R.H.	70 E	320	200	3500	2500	50	58	12.0	10.5	10.0	(+)	L4'de kırık
5	I.U.	65 E	400	220	7540	5800	55	50	12.0	11.0	12.0	(+)	Normal
6	Y.E.	65 E	300	120	5140	3200	50	55	11.0	10.0	10.0	(+)	Normal
7	A.G.	60 E	250	160	855	600	80	68	11.0	12.0	8.7	(+)	Normal
8	N.P.	57 K	310	160	3150	2000	42	42	12.0	10.5	9.1	(+)	Normal
9	H.K.	51 E	240	110	2760	1200	45	55	11.0	12.0	8.0	(+)	Normal
10	Y.B.	43 E	200	100	2730	1750	55	45	11.0	10.5	9.0	(+)	Normal
11	H.D.	54 K	560	310	3410	2200	60	50	10.0	10.5	11.0	(-)	Süpheli litik lezyon. Bir vertebrada kökme.
12	M.K.	48 E	320	175	800	600	70	58	9.0	8.5	8.4	(+)	Kafada litik lezyonlar
13	H.S.	59 K	280	170	2232	1800	56	60	8.0	8.5	7.0	(+)	Normal
14	G.T.	66 K	310	200	751	600	60	65	12.0	11.0	9.3	(+)	Kafa kemikleri ve kostalarda litik lezyonlar
15	A.K.	60 E	420	210	1250	800	45	50	11.0	11.0	10.0	(+)	Kafada litik lezyonlar
16	M.T.	57 E	810	330	7540	5840	65	55	8.6	9.0	8.5	(+)	Kafada litik lezyonlar
17	F.D.	56 K	810	680	2600	1600	55	47	7.0	8.0	6.5	(+)	Osteoporoz
16	A.S.	38 E	780	300	3770	2500	60	65	6.0	6.5	8.8	(+)	
19	H.D.	53 E	875	650	8430	6900	45	50	8.0	7.5	8.5	(+)	Kompresyon kırığı. Kafada litik lezyon
20	S.K.	44 E	620	345	8190	6800	50	65	7.0	6.0	12.0	(+)	Pelviste litik lezyon. Yarı yaygın osteoporoz
21	G.K.	59 E	560	195	2570	1900	60	47	8.0	7.0	7.9	(+)	Yaygın osteoporoz. Kafada litik lezyon
22	O.A.	57 E	760	400	5240	3800	50	65	8.5	8.0	8.6	(+)	Yaygın osteoporoz L1-2-3'de kökme
23	C.D.	48 E	660	400	5140	3400	42	40	6.0	7.0	-	(+)	-
24	M.G.	74 E	580	360	7000	3200	50	65	7.0	7.5	14.0	(+)	Kafada litik lezyon
25	V.G.	62 E	480	260	8100	5800	62	65	7.0	6.0	13.0	(+)	Kafa, pelviste litik lezyonlar
26	G.K.	49 K	550	270	7000	4800	40	55	7.0	6.5	12.0	(+)	Kafada litik lezyonlar

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubunda tedaviden önce ve sonraki serum ferritin düzeyleri ve yanısıra immünglobulin düzeyleri mukayese edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum ferritin düzeyleri arasındaki farklılık önemli bulundu ($p < 0.001$).

İmmünglobulin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında da önemli farklılık mevcuttu ($p < 0.001$). Serum ferritin düzeylerinin hastalığın yaygınlığı ile ilişkisini araştırmak için, hasta grubunda evreler arası karşılaştırılma yapıldı. Ferritinin tedaviden önce ve sonra, I, II ve III. evreler arasında anlamlı fark gösterip göstermediği araştırıldı.

Tedaviden önce, evre I ve II'deki hastaların serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0.05$). Halbuki tedaviden önce evre II ve III'deki hastaların serum ferritin düzeyleri arasında önemli farklılık vardı ($p < 0.001$). Yine tedaviden önce, evre I ve III. grupta bulunan hastaların serum ferritin düzeyleri arasındaki farklılık anlamlıydı ($p < 0.001$).

Tedaviden sonra I ve II evredeki gruplarda serum ferritin düzeyleri arasında önemli farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Evre II ve III arasında tedaviden sonra anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p < 0.01$).

Evre I ve III arasında da serum ferritin düzeyleri tedaviden sonra önemli fark göstermekteydi ($p < 0.01$).

Tablo III : 26 kişilik hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası serum ferritin ve immünglobulin düzeylerinin ortalama değerleri ve istatistiki mukayesesi

	Tedaviden önceki ortalama serum düzeyleri \pm SX	Tedaviden sonraki ortalama serum düzeyleri \pm SX	P değeri
Ferritin (mg/lt)	466.923 \pm 42.613	257.500 \pm 29.595	P < 0.001
İmmünglobu- lin G (lg/dl)	4164.923 \pm 488.867	2909.615 \pm 380.2	P < 0.001

Tablo IV : 26 Myomalı multiple myeloma vakasında hastalık evrelerine göre ortalama ferritin değerleri.

Evre	Ferritin (mg/lt)	
	Tedavi öncesi ortalama serum düzeyleri \pm SX	Tedaviden sonrası ortalama serum düzeyi \pm SX
Evre I	274.500 \pm 20.768	144.000 \pm 13.013
Evre II	382.000 \pm 54.809	213.000 \pm 25.377
Evre III	680.455 \pm 39.717	380.909 \pm 46.215

TARTIŞMA

Multiple Myelomalı hastaların bugün uygun bir tedavi ve takiple hayat süreleri önemli ölçüde uzatılabilmektedir. Hastalığın prognozu ve tedaviye alınan cevap malign hücre kitlesi ile ilişkilidir. Malign hücre kitlesi I. evrede $< 0.6 \times 10^{12}/M^3$, II. evrede $0.6 - 1.2 \times 10^{12}/m^3$, III. evrede $> 1.2 \times 10^{12}/m^3$ dir. Görülüyor ki, malign hücre kitlesi evre ile birlikte progressif olarak artmaktadır. Hastalık Durie ve Salmon'un kriterlerine göre 3 evreye ayrılır (4). Buna göre evreler şöyle ayrılır :

- Evre I — Aşağıdakilerin hepsi
— Hb 10 g.
— Serum kalsiyumu % 12 mg.
— Radyolojik kemik lezyonu yok veya soliter lezyon var.
— Düşük miktarda anormal protein yapımı.
IgG < 5 g/dl
IgA < 3 g/dl
Bence Jones 4 g/24 st.
- Evre II — Evre I ve III'e uygun olmayan vakalar.
- Evre III — Aşağıdakilerin biri veya daha fazlasının bulunması .
— Hb 8,5 g/dl.
— Serum kalsiyumu % 12 mg.
— Yaygın kemik lezyonları
— Fazla miktarda anormal protein yapımı.
IgG > 7 g/dl.
IgA > 5 g/dl.
Bence Jones 12 g/24 st.

Tümöral hücre yükünün prognozla yakın ilişkisi nedeniyle erken tanı, nükslerin erken tesbiti ve tedavi etkinliğinin yakın takibi çok önem kazanmaktadır.

Karışık malignite gruplarının bulunduğu bazı çalışmalarını kapsayan yayınlarda, multiple myelomalı hastaların serum ferritin düzeyleri yüksek olarak bildirilmiştir (1,6,7,8,9,10,13,15). Fakat gözden geçirilen yayınlarda remisyon dönemi veya tedavi sonrası değerlerden söz edilmemektedir. Bu bakımdan çalışma grubumuzun tedavi kürü sonrası değerlerini literatürle mukayese imkanı olmamıştır. Ancak tedavi öncesi serum ferritin değerleri artmış olup, kontrol grubuna nazaran önemli derecede farklılık göstermekteydi ($P < 0.001$) ve bu durum literatürle uyumlu bulundu (1,13,14). Hasta grubunun tedavi öncesi IgG düzeyleri de bu sonuca paraleldir ve kontrol grubuyla mukayese edildiğinde önemli farklılık bulunmuştur ($P < 0.01$). Görülüyor ki ferritin seviyeleri malign plazma hücrelerinin sentezlediği Ig düzeyleriyle paralellik göstermektedir. Hastaların tedavi kürü sonrasında ölçülen serum ferritin düzeylerinin önemli derecede düşme gösterdiği izlendi ($P < 0.001$). Aynı şekilde malign plazma hücreleri tarafından sentezlendiği bilinen IgG düzeylerinin de azaldığı gözlemlendi ($P < 0.001$). O halde serum düzeyleri tedavi öncesinde olduğu gibi sonrasında da,

IgG ile paralellik göstermektedir. Bu durum ferritinin malign plazma hücreleri tarafından sentezlendiğini düşündürmektedir.

Malign hastalıklarda serum ferritin artışının bir kaç nedeni olabileceği ileri sürülmüştür (17). Buna göre 1) Maligniteler enfeksiyonlar gibi demirin RES (Retiküloendotelial sistem) de birikmesine ve eritroblastlara demir transferinde blokaja yol açarlar. Neticede anemiye ve ferritin düzeylerinin yükselmesine sebep olurlar. 2) Tümör dokusunun nekrozu direk olarak sitoliz yoluyla ferritin serbest kalmasına ve böylece serum düzeyinin artışına yol açar. Bu nekroz kemoterapi ve radyoterapiye de bağlı olabilir. 3) Eğer hastalık karaciğer fonksiyonlarını etkilemişse ferritin klerensi bozularak serum düzeyleri artar. 4) Malign hücrelerin ferritin sentezinde kalitatif ve kantitatif anormallikler olabilir. Çalışmamızın sonuçları da son şıkkı desteklemektedir. Çünkü hastalarımızın karaciğer fonksiyonları normal olup, enfeksiyon delili yoktu. Anemi tedavi sonrasında devam ettiği halde ferritin düzeyleri önemli ölçüde azalmıştı. Kemoterapide faktör olamazdı, çünkü sitostatik uygulamasını takiben daha düşük değerler elde edilmişti.

O halde ferritin plazma hücreleri tarafından sentezlendiği düşüncesi kuvvet kazanmaktadır. Tedavi ile bir miktar plazma hücre klonu ortadan kalkınca, bunların sentezlediği ferritin de ortamdan kaybolmaktadır. Bu tedavi etkinliğini tesbit ve takip yönünden de önemlidir. Çünkü diğer parametrelerin, yani hemoglobin, radyolojik lezyonlar, sedimantasyon ve kemik iliği tablosunun düzelmesi zamanla bağlı olup, en az parsiyel remisyonu gerektirir. Bir kürlük tedavi ile bunlarla değişiklik olup olmadığı tesbit edilmez. Halbuki serum ferritin düzeylerinin kantitatif takibi bu imkanı sağlayabilir. Bu durum nükslerin erken tanısı ve hastalığın yaygınlığını tesbitte de önemlidir.

Multiple Myelomalı hastalarda serum ferritin düzeylerinin belirli bir ritme tabi olduğu da gösterilmiştir (14). Hastalardan 4 saat ara ile alınan serum örneklerinin analizinde ferritin düzeylerinin günlük belirli bir ritmi olduğu görülmüş bu durum benign monoklonal gamapati ve normal şahıslarda izlenmemiştir. Buna dayanarak myeloma hücrelerinin değişik tipte yeni bir asidik isoferritin sentezlediği, ferritin tayininin hastalığı izlemekte yararlı bir parametre olabileceği sonucuna varılmıştır.

Biz hastalığın yaygınlığı ile ferritin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için evreler arası ferritin düzeylerini de mukayese ettik. Ferritinin malign hastalıklarda hastalığın evresiyle ilişkisi Hodgkinli hastalarda da gözlenmiştir (8,10). Özellikle III. ve IV. evrelerde daha yüksek değerler tesbit edilmiştir. Aynı durum meme kanseri olan hastalarda da izlenmiştir (7,12). Çalışmamızda evre I ve II deki hastaların ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P > 0.05$). Buna mukabil II ve III evredeki hastalar arasında anlamlı bir farklılık vardı ($P < 0.01$). Evre I ve III deki gruplarda önemli farklılık göstermekteydi ($P < 0.01$). Ferritin düzeylerinin evreler arasında gösterdiği bu özellik hem tedavi öncesi, hem tedavi sonrasında saptandı. Bu durum bize iki konuda açıklık getirmektedir.

1) Tümöral hücre kitlesi arttıkça ferritin düzeylerinin artması, malign plazma hücrelerinin ferritin sentezlediğini gösterir.

2) Ferritin hastalığın yaygınlığını veya yaygınlık derecesini değerlendirmekte Ig ler gibi hekime yol gösterebilir. Ancak bu 2. şıkkın kantitatif olarak kliniğe yansıtılması daha büyük çalışma gruplarını gerektirir. Yani her evrenin objektif sınır değerlerinin saptanması gerekir. Ferritin akut lösemi (Akut lenfoblastik ve myelomonositik lösemi), Non-Hodgkin lenfoma, meme kanseri, akciğer kanserleri, germinal tümörler, hepatomalarda da yüksek olarak saptanmıştır (7,8,9,10, 13,15). Bu da gösteriyor ki, ferritin nonspesifik bir tümör markırı olup, spcsifik tanı aracı değildir. Ancak malign plazma hücrelerine özel, asidik isoferritin saptanması bu konuda önemli gelişme olacaktır (14).

O halde ferritin hastalığın yaygınlığını, tedavi başarısını izlemekte ve nükslerin erken tesbitinde hekime yol gösterici olup, tanı açısından spesifik değildir. Ancak tanıyı destekleyen bir markırdır.

ÖZET

Ferritin bir çok hematolojik malignite ve solid tümörde serum düzeyi yükselen intrasellüler bir demir depo proteindir.

Bu çalışmada 8'i kadın, 18'i erkek 26 Multiple Myeloma vakasında tedaviden önce ve sonra ferritin düzeyleri tayin edilerek, 5'i kadın olmak üzere 10 kontrol vakasıyla mukayese edildi.

Serum ferritin düzeyleri tedaviden önce anlamlı şekilde yüksek bulundu. Tedaviden sonra ise önemli derecede düşme saptandı. Bu

şekilde diğer malignitelerde olduğu gibi, plazma hücre malignitelerinde de yükseldiği sonucuna varıldı.

Hastalığın yaygınlığı ile ferritin düzeylerinin ilişkisi araştırıldı; Evre I ve II arasında önemli fark olmadığı fakat evre II ve III arasında, Evre I ve III arasında önemli farklılık olduğu görüldü.

Bu sonuçlara dayanarak, hastalığın aktif dönemlerinde serum ferritin düzeylerinin arttığı, bu nedenle remisyon ve nükslerin erken tesbitinde yararlı olacağı sonucuna varıldı. Ayrıca tedavinin etkinliğini süratli aksettirecek bir kriter olabileceği görüldü. Hastalığın yaygınlığı hakkında da fikir verebileceği tesbit edildi. Fakat teşhis açısından tek başına seçkin bir kriter olmadığı, sadece tanıyı destekleyecek bir kriter olabileceği düşünüldü.

SUMMARY

The importance of the serum ferritin level in the diagnosis, staging and treatment of multiple myeloma

Ferritin is an intracellular iron depot protein which increases its serum levels in many solid tumours and hematological malignancies.

In this research, ferritin levels of 26 multiple myeloma cases were determined before and after treatment. There were 8 females and 18 males. The results were compared with 10 healthy subjects which included 5 females and 5 males.

Serum ferritin levels of untreated patients were found to be significantly increased. However, a marked decrease was noted after treatment. Therefore we come to a conclusion that; as in other malignancies, ferritin increases in plasma cell malignancies too.

As in relation between the serum ferritin levels and the dissemination of the disease were researched; we observed that there was no difference between the patients of stage I and II, but there was a marked difference between the stages of I-II and III-IV.

According to these results; we noted that the serum ferritin levels increases in the active stages of the disease which enables an early determination of the remission and relapses. Also this parameter reflects the effectiveness of rapid therapy. However, it may also give data about the dissemination of the disease. Serum ferritin levels can support the other diagnostic parameters of the disease, but they are not the only criteria for the diagnosis.

LİTERATÜR

1. Ascoh R Patel FACP, Prabodh C. Shah M.D., R Mala Vohra M.D., Willie L Hart, Jagdish R Shan M.D. : Serum Ferritin Level i nhematologic malignant neoplasms. Arch Pathol Lab Med 104 : 5x9, 1980.
2. David A Leipschitz M.D., Ph. D., Barry A. Skikne, M.D., and Carolyn Thompson, M.S : Precision and accuracy of serum ferritin measurements Am 1 Clin Nutr 34 : 951-956, 1981.
3. Donald T, Forman Ph D, Sharon L, Parker of serum ferritin. Annals of clinical and laboratory Sciece 10 : 345-350, 1980.
4. Durie BGM, Salnon SE : A clinical staging system for Multiple Myelom. Cancer 36 : 842, 1975.
5. Harrison PM, Banyard SH, Hoare RJ and at all : The structure and function of ferritin. Ciba Found 51 : 19-40, 1976.
7. Jacops A, Jones B, Ricketts C and all : Serum Ferrtin concentration in early breast cancer Br J Cancer 34 : 286-290, 1976.
8. Jacops A, Slater A, Whittaker JA and at all : Serum Ferritin concentration in untreated Hodgkin's disease. Br J Cancer 34 : 162-166, 1976.
9. Jacopsen E, Engeset A, Standstad B Aes M : Serum Ferritin and bone marrow haemosiderin in patients with malignancies and healthy cantrols. Scand J Heamatol 28 : 264-271, 1982.
10. Jones PAE, Liller FM, Worwood M and at all : Ferritinemia in leukemia and Hodgkins disease. Br J Cancer 27 : 212-217, 1973.
11. Lipechitz DA Cook-D, Finch CA : A clinical evaluation of serum ferritin as in index of iron stores. New Eng J Med 290, 1213-1217, 1974.
12. Marcus IM, Zinberg N : Measurement of serum Ferritin by radioimmunoassay : Results in normal individuals and patients with breast cancer. J Natl Cancer inst 55 : 791-795, 1975.
13. Matzner Y, Konijn AM, Hershko C : Serum Ferritin in Hematologic malignancies. Am J of Hematol 9 : 13-22, 1980.

14. Neri B, Comparini T, Gurdi s, Pieri A, Tommasini M : Ferritin as a chronobiological marker in immunoproliferative disease-Oncology 40 : 111-114, 1983.
15. Wahren B, Alpert E, Esposti P : Multiple antigens as marker substances in germinal tumors of the testis. J. Natl Cancer Inst 58 : 489-498 ,1977.
16. Worwood M : Serum Ferritin. CRC Reviews in Clinical laboratory. Sciances 10 : 171-204, 1979.
17. Worwood M : Ferritin in human tissues and serum. Clinics in Hematology 11 : 2, 275-307, 1982.