

AKCİĞER KANSERLERİNDE SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİNİN  
TÜMÖR İŞARETLEYİCİSİ OLARAK DEĞERİ

TAMUĞUR, E., ÖNVURAL, B., UÇAN, E.S., AKKOÇLU, A.

**ÖZET:** Serum ferritin düzeyinin tümör işaretleyicisi olarak pankreas, karaciğer, meme, Hodgkin hastalığı ve akciğer kanserlerinde değerli olduğu bildirilmiştir. Yine folik asit eksikliği, aşırı demir yüklenmesi, aşırı transfüzyonlarda, kronik akciğer enfeksiyonlarında da artış bildirilmiştir. Akciğer tümörlerinde işaretleyici olarak değerini araştırmak amacı ile 18 kanserli olguda, 17 aktif akciğer tüberkülozunda ve 20 normal olguda serum ferritin düzeyleri incelenmiştir. Akciğer kanserli olgularda 365.28 ng/ml, tüberkülozlu olgularda 190 ng/ml, normalde 199.6 ng/ml bulunmuştur. Kanserli olguların tümünde ferritin düzeyi normalin üst sınırı olan 200 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur. 9 normal ve 8 tüberkülozlu da bu değer aşılmıştır. Gruplar arasındaki farklılık istatistik olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri arasında, karaciğer metastazı olanlarla olmayanlar arasında ve kötü prognoz gösterenlerle yavaş seyirli olanlar arasında serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak ferritinin akciğer kanserinde de değerli bir tümör işaretleyicisi olduğu kanısına varılmıştır.

**ABSTRACT:** Enis Tamuğur, Banu Önvural, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Eyüp Sabri Uçan, Atilla Akkoçlu, Department of Pulmonary Diseases, Dokuz Eylül University Izmir. The value of serum ferritin levels as a tumor marker in lung cancers.

It has been reported that serum ferritin level has a value as a tumor marker in pancreas, pulmonary, breast and liver tumors and in Hodgkin's disease. It's also suggested that in folic acid deficiency, excessive iron loading, excessive transfusions, and chronic pulmonary infections the level of serum ferritin increases. In order to detect its value as a tumor marker, serum ferritin levels were measured in 18 cancer cases, in 17 cases of active pulmonary tuberculosis, and in 20 healthy cases. It was found to be 365 ng/ml in lung cancer patients, 190 ng/ml in tuberculosis patients and 199 ng/ml in normal cases. In all of

Dr. Enis Tamuğur, Doç. Dr. Banu Önvural, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Doç. Dr. Eyüp Sabri Uçan, Doç. Dr. Atilla Akkoçlu, D.E.Ü. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

the cancer cases, ferritin levels were higher than 200ng/ml which is the upper limit of the normal level. In 9 normal and 6 tuberculosis case it was higher than this level. The difference between the groups was statistically very significant. There wasn't a significant difference between the small cell carcinomas and non-small cell carcinomas, the cases with liver metastases and without metastases, and between the patients with poor prognosis and patients who had slow courses. We concluded that ferritin was a valuable tumor marker.

**Anahtar sözcükler:** Ferritin, tümör işaretleyicisi, akciğer kanseri, tüberküloz.

**Key words:** Ferritin, tumor marker, lung cancer, tuberculosis

ÇEBİŞ serum ferritin düzeyi, hemoglobin sentezinde kullanılan demir deposudur. Hücre içi depo demiri ile paralellik gösterir. Retikuloendotelial sistemdeki depo demirin azalması, serum ferritin düzeyinin düşük olmasına sebep olabilir. Bu nedenle demir eksikliği anemisinde tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Demir eksikliği anemisine ek olarak yetersiz doğan bebeklerde, kan kayıplarında, flebotomi sonrasında düşük seviyelerde bulunmuştur. Normal düzeyin 20-200 ng/ml olduğu, yaş ve seks ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Kadın ve çocuklarda demir depo düzeyinin düşük olmasına paralel olarak düşük olduğu belirtilmiştir (1).

Ferritin, demir depo düzeylerinden bağımsız olarak karaciğer nekrozunda, akciğer enflamasyonlarında, aşırı demir yüklenmelerinde folik asit eksikliğinde yüksek değerlerdedir. Yine pankreas, karaciğer metastaz ve akciğer kanserlerinde, hemolitik hastalığında da yükseldiği bildirilmiştir (1,2,3).

Malignitelerde ferritin düzeylerinin yükselmesi nedeni ile tümör işaretleyicisi olarak değerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sağaltım yanıtı, prognoz ve hücre tipleri ile ilişkileri araştırılmıştır (2,3,5,6,7,8).

Ferritin primer akciğer kanserlerinde tümör işaretleyicisi olarak değerini araştırmak amacı ile çalışma planlanmıştır.

**MATERYAL VE METOD:** Çalışmaya evre 3b ve 4 yaygınlığında primer akciğer kanserli 17'si erkek, 1'i kadın, yaş ortalaması 55 olan (50-69) 18 hasta alınmıştır. Hastaların kan örnekleri kemoterapi, radyoterapi öncesi alınmıştır. Hiç birisine öncesinde kan transfüzyonu ya da dehidratasyon uygulanmamıştır. Hemoglobin düzeyi hiçbirisinde 11 gr altında bulunmamıştır. Olguların 5'i küçük hücreli akciğer kanseridir diğerleri küçük hücreli dışı akciğer kanserleridir. Serum alındı

zaman 4 olguda bilgisayarlı tomografi ile karaciğer metastazı saptanmış, diğerlerinde saptanmamıştır. 4 olgu tanı konduktan sonraki ilk 8 ayda kemoterapiye rağmen exitus olmuştur, diğer olgular 8 aydan çok yaşamıştır ve halen hayattadırlar.

Kronik akciğer hastalığı örneği olan aktif akciğer tüberkülozlu yaş ortalaması 40(23-65) olan, 2'si kadın, 17 hasta alınmıştır. Hemoglobin değeri 11 gr/dl olan hastalara transfüzyon ya da demir sağaltımı uygulanmamıştır.

Yaş ortalaması 55 olan (47-62) 5'i kadın 20 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. Anemileri, herhangi bir hastalıkları olmayan, kan tabloları normal olan bu kişiler demir içeren ilaç kullanmıyorlardı.

Ferritin tayini için katı faz, iki bölgeli immunoenzimometrik yöntem olan "Tandem E Fer" hazır kiti kullanılmıştır. Ferritin içeren serum örnekleri plastik boncuk (katı faz) ile reaksiyonlaştırılmıştır. Bu işlem için polistiren tüpe 25 mcg/ml konup üzerine boncuk konmuş ve iyice karıştırılmış; daha sonra 200 mcg antikor konjugatı eklenerek bir saat rotatorda, oda sıcaklığında enkübe edilmiştir. Boncuk, ferritin molekülündeki özel antijenik bölgeye karşı oluşturulmuş monoklonal antikor ile kaplanmıştır. Konjugata da ferritin molekülündeki farklı bir antijenik bölgeye karşı oluşturulmuş, alkalen fosfataz enzimi ile işaretlenmiş antikor bulunmaktadır. Katı faz/ferritin/antikor konjugat sandviçinin oluşmasından sonra, boncuk yıkama solüsyonu ile (2ml) boncuk yıkanarak, bağlanmayan işaretli antikorlar uzaklaştırılmıştır. Daha sonra enzim substratı ile (200 mcg) 30 dakika, oda sıcaklığında enkübe edilmiştir. Substrat turnoverinin miktarı, kolorimetrik olarak 405 nm'de ölçülmüştür. Absorbans, test örneğindeki (serum) ferritin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak ölçülmüştür.

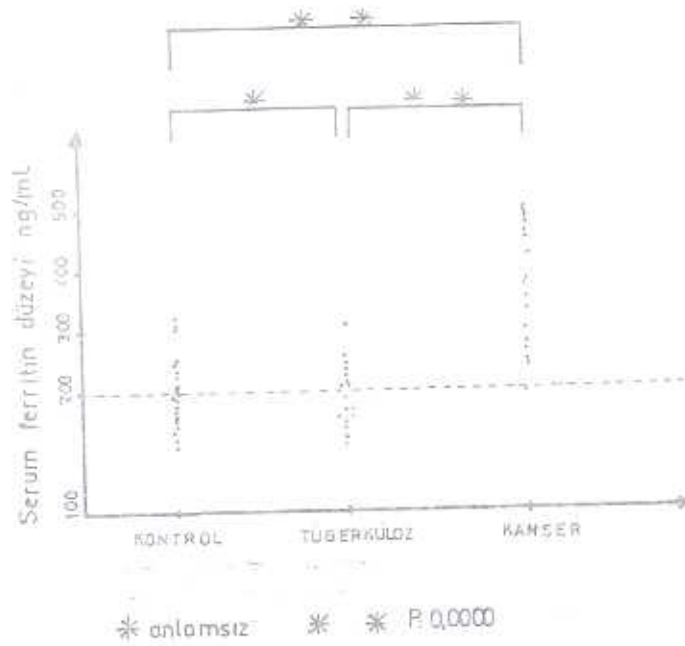
Elde edilen verilerin istatistikî değerlendirilmeleri Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma Uygulama Merkezinde Minitab 2 paket programından yararlanılarak "tesadüf blokları deneme deseni" yöntemi ile yapılmıştır.

**BULGULAR** Akciğer kanserli hastalarda serum ferritin düzeyi 366 ng/ml bulunmuştur. Bu değer tüberkülozlu hastalarda saptanan 190 ng/ml ve kontrollerde saptanan 199 ng/ml'den anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Kanserli hastaların tümünde (%100) normal değer olan 200 ng/ml aşılmış, tüberkülozlu olguların 8'i (%47'si), kontrollerin 9'u (%45'i) de normal değeri aşmıştır (Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1. Serum ferritin düzeyleri

	Ortalama değer ng/ml	Standart sapma
Akciğer kanseri	365*	99
Akciğer tüberkülozu	190	50
Kontrol	199	57

\*:p < 0.001



Şekil 1: Serum ferritin düzeyleri

Serum ferritin düzeyleri küçük hücreli akciğer kanseri olan olgularda 394 (SD 127) ng/ml, küçük hücre dışı akciğer kanseri gruplarında 375(SD 111) ng/ml bulunmuştur, farklılık anlamlı değildir. Karaciğer metastazı olan olgularda düzey 350(SD 115) ng/ml, diğer olgularda 371 (SD 82) bulunmuştur, farklılık anlamlı bulunmamıştır. Exitus olan olgularda bulunan 434.7 (SD 106) ile yaşamakta olanlarda bulunan 388 (SD 99) ng/ml arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Ferritin düzeylerinin tümör özelliklerine göre dağılımı

Özellik	Ferritin (ng/ml)	Standart Sapma
Küçük hücreli akciğer karsinomu	394	127
Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu	375	111
Karaciğer metastazlı olanlar	350	115
Karaciğer metastazı olmayanlar	371	82
Exitus olanlar	434	106
Yaşayanlar	388	99

**TARTIŞMA:** Serum ferritin düzeylerinin akciğer kanserli olgularda tümör işaretleyicisi olarak değerini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Barberis, inoperabl akciğer kanserli 27 hastada ferritin, carcinoembriyonik antijen ve gastrointestinal kanser antijeninin tümör işaretleyicisi olarak değerini araştırmış ve ferritini en sensitiv bulmuştur (7). Benzer bir çalışmayı Piacino 63 akciğer kanserli hastada yapmış ve ferritin, doku polipeptid antijeni, CEA, GICA kıyaslamasında ferritini en duyarlı yöntem olarak belirtmiştir (6). Çalışmamızda ferritin düzeylerinin kanserli hastaların tümünde normal düzeyin üzerinde olduğunu, kronik akciğer hastalıklı (tüberküloz) ve kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır.

Hücre tipleri, karaciğer metastazı ve yaşam süresi ile ferritin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Piacino da hücre tipleri arasında sensitivite ve spesifik farklılığı saptayamamıştır. Cox, ferritin düzeyinin metastaz varlığı ile ilişki göstermediğini belirtirken ortalama yaşam süresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (6-8).

Sonuç olarak, ferritin düzeylerinin akciğer kanserinde değerli bir tümör işaretleyicisi olduğu kanısındayız. Ancak, hastalığın evresi, aktivitesi, prognozu ve sağaltıma yanıtın değerlendirilmesine katkılarının Hodgkin hastalığı ya da hepatosellüler karsinom düzeyinde olup olmadığının araştırılması gerektiği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

- 1.Kaplan, LA, Pesce AL. Clinical chemistry: Theory, analysis, and correlation. The C.V. Mosby Comp St Louis Toronto Princeton 1984; 638.
- 2.Murray, JF., Nadel, JA.: Textbook of Respiratory Medicine, WB Saunders Comp 1988; 1174.
- 3.Marcus, D., Zinberg, N.: Measurement of serum ferritin by radioimmunoassay. J. Nat. Cancer Ins, 1975; 55: 791.
- 4.Dorner, MH., Abel, U., Fritze D., Manke, HM., Doring, SP.: Serum

- ferritin in relation to the course of hodkin's disease Cancer 1983; 52: 2308.
5. Klockars, M., Weber, T., Tanner, P. et al.: Pleural fluid ferritin concentrations in human disease. J Clin Pathol 1985; 38: 818.
  6. Piancino, G., Racca, P., Rayneri, W. et al.: Markers tumore, associati nelle neoplasie pulmonary maligne. Minerva Med 1986; 77: 19.
  7. Barberis, S., Ciotta, D., Fusaro, E. et. al.: Parametri ematochimici nel monitoraggio del carcinoma bronchogeno non eparabile. Minerva Med 1986; 77: 1789.
  8. Cox, R., Gyde, CH., Leyland, MJ.: Serum ferritin levels in small cell lung cancers. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 831.