

# SERUM FERRİTİN DÜZEYİNİN METABOLİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN CİNSİYETE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ: BİR AKUT FAZ REAKTANI OLARAK SERUM FERRİTİNİ

## Evaluating Serum Ferritin Level's Relation with Metabolic Parameters By Gender: Serum Ferritin as an Acute Phase Reactant

Halil İbrahim ERDOĞDU<sup>1</sup> (0000-0001-7755-4931), Eray ATALAY<sup>1</sup>(0000-0002-9700-7019), Fatih KARA<sup>2</sup> (0000-0002-9729-5380), Ömer KARAAĞAÇ<sup>3</sup> (0000-0001-8376-0010), Can ÖNER<sup>4</sup> (0000-0001-7831-9060)

### ÖZET

**Amaç:** Artmış serum ferritin düzeyi depo demirini ya da hepatik dokuda demir birikimini yansıtabilir. Ancak yüksek ferritin düzeyi olası kronik hepatobilyer ya da sistemik inflamatuvar hastalıklarla da ilişkili olabilmektedir. Bu çalışmada serum ferritini ile hastaya ait kan sayımı ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılarak aralarındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Kesitsel tipte yapılan çalışma 110 hastanın biyokimyasal, hormonal ve tam kan sayımlarına ait verilerinin analizi ile yapıldı. Hastalar cinsiyete göre ferritin düzeyi normal ve normalin üzerinde olarak iki guruba ayrıldı. Bağımlı değişken olarak belirlenen serum ferritin düzeyi ile hastaların yaşı, serum albümini, C-reaktif proteini (CRP), serum demiri, transferrin satürasyonu (TSAT), hemoglobin düzeyi, alanin ve aspartat aminotransferaz (ALT, AST) ve gama glutamil transferaz (GGT) gibi parametreler ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Yapılan karşılaştırmada kadınlarda normal serum ferritini ile normalin üst sınırını geçen düzeylerin ALT (p=0.018), albümin (p=0.041), CRP (p=0.025), TSAT (p=0.012), LDL (p=0.024) ve trigliserid (p=0.038) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Erkekler analiz edildiğinde ise ALT (p=0.045), albümin (p<0.001), GGT (p<0.001), hemoglobin (p=0.002), Vitamin-D (p<0.001) ve HDL (p<0.001) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

**Sonuç:** Yüksek ferritin seviyesi saptandığında hepatobilyer nedenler ve kronik inflamatuvar hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlara ilaveten erkeklerde vitamin D yetersizliği veya eksikliği göz önüne alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Ferritin; Alanin aminotransferaz; Gama-glutamil transferaz; C-reaktif protein.

### ABSTRACT

**Aim:** Increased serum ferritin level may reflect the iron store or accumulated iron in hepatic tissue. However, high level of ferritin may be about potential chronic hepatobiliary or systemic inflammatory diseases. In this study, by comparing serum ferritin with blood count which belongs to patient and biochemical parameters, the relation between them is tried to be identified.

**Material and Method:** The data belonging to biochemical, hormonal and complete blood count were analyzed for 110 patients in this cross-sectional study. Patients were divided into two groups, who were normal and above normal ferritin level by their genders. Serum ferritin level, which was determined as dependent variable, was compared with parameters such as patients' ages, serum albumin, C-reactive protein (CRP), serum iron, transferrin saturation (TSAT), hemoglobin level, alanine and aspartate aminotransferase (ALT, AST) and gama glutamic transferase (GGT).

**Results:** In the comparison, a statistically significant difference between ALT (p=0.018), albumin (p=0.041), CRP (p=0.025), TSAT (p=0.012), LDL (p=0.024) and triglyceride (p=0.038) levels identified for women who have normal serum ferritin level and level of ferritin above upper limit. There were statistically significant difference between ALT (p=0.045), albumin (p<0.001), GGT (p<0.001), hemoglobin (p=0.002), Vitamin-D (p<0.001) and HDL (p<0.001) for men.

**Conclusion:** When there is a high ferritin level is determined, hepatobiliary reasons and chronic inflammatory diseases should be considered. In addition to these, lack or deficiency of vitamin D should be considered for men.

**Key Words:** Ferritin; Alanine Aminotransferase; Gamma-glutamyltransferase; C-reactive protein.

<sup>1</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye

<sup>2</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye

<sup>3</sup>Çumra Devlet Hastanesi, Konya, Türkiye

<sup>4</sup>Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği kliniği, İstanbul, Türkiye

Halil İ.ERDOĞDU, Dr. Öğr. Üyesi  
Eray ATALAY, Dr. Öğr. Üyesi  
Fatih KARA, Dr. Öğr. Üyesi  
Ömer KARAAĞAÇ, İç. Hast. Uzm.  
Can ÖNER, Dr. Öğr. Üyesi

#### İletişim:

Dr.Öğr. Üyesi Halil İbrahim Erdoğan  
Adres: Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye  
Tel: 05322567080  
e-mail: halil-dr@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.01.2019  
Kabul tarihi/Accepted: 24.01.2019  
DOI: 10.16919/bozoktip.509326

Bozok Tıp Derg 2019;9(3):50-5  
Bozok Med J 2019;9(3):50-5

## GİRİŞ

Genellikle ferritin düzeyi demir eksikliği anemisinde demir depolarını belirlemek için transferin saturasyonu (TSAT) ile birlikte değerlendirilmektedir. Artmış ferritin düzeyleri ise kronik bir inflamatuvar sürece veya enfeksiyon varlığına işaret edebilmektedir. Serum ferritini alkole bağlı ya da nonalkolik hepatosteatozda, kronik viral hepatitlerde ve enfeksiyonlarda oluşan hücre hasarı sonucunda yüksek seviyelere ulaşmaktadır (1).

Ferritin düzeylerinin aynı zamanda hastanın cinsiyeti, vücut kitle indeksi ve GGT düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yükselmiş ferritin düzeyi depo demirini ya da hepatik dokuda demir birikimini yansıtabileceğinden tek başına serum ferritinini değerlendirmek yeterli değildir (2). Öte yandan serum demir testi değerleri kişiye göre biyolojik farklılıklar gösterdiğinden diüurnal dalgalanmalar olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (3). İntestinal demir emilimi inflamatuvar süreçlerden etkilenmekte olup karaciğerden sentez edilen hepsidin tarafından düzenlenmekte ve günlük alımın % 10 kadarı emilmektedir (4, 5).

TSAT normal aralıkta iken serum ferritini 300-1000 ng/mL gibi ılımlı düzeyde yükseklikleri yaygın olarak obezite, hepatosteatoz, kronik böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklar ve malign durumlarda görülebilirken, "Makrofaj aktivasyon sendromunda" 10.000 ng/mL'e varan ferritin düzeyleri görülebilmektedir (1,6). Bazen yüksek ferritin düzeyinin nedenini saptayabilmek için TSAT ile birlikte hepatik magnetik rezonans görüntülemesi ya da karaciğer biyopsisi gerekebilmektedir (1, 5).

Bu kesitsel araştırmada ferritin düzeyi ile hastaların son tanılarına yönelik tanımlayıcı bir çalışma yapmaktan ziyade, serum ferritin düzeyi yüksek saptandığında muhtemel kronik hepatobiliyer ya da sistemik inflamatuvar hastalıklar ile ayırıcı tanısını yapabilmek için ferritin bağımlı değişkeni ile hastaların yaşı, serum demiri, TSAT, CRP, ALT, AST, GGT, albümin, açlık glikozu, hemoglobin düzeyi, lipid paneli, kan üre nitrojeni ve vitamin- D düzeyleri gibi bağımsız değişkenler karşılaştırılarak cinsiyete göre aralarında bir fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma ferritin düzeyi normal olan (61 kişi) ve yüksek saptanan (49 kişi) 110 hastanın biyokimyasal, hormonal ve tam kan sayımlarına ait verilerinin analizi ile kesitsel tipte planlandı. Hastalar kadın ve erkek olarak ferritin düzeyi normal aralıkta ve normalin üzerinde olarak iki guruba ayrıldı. Genel olarak serum ferritin düzeyi 20 ng/mL altına düştüğünde demir depolarında eksilme olduğu kabul edilir (7). Çalışmanın yapıldığı merkez laboratuvarı ferritin düzeyi referans aralığı kadınlarda 11.0-306.8 ng/mL, erkeklerde 23.9-336.2 ng/mL idi. Biyokimyasal analizler spektrofotometrik Roche cobas C501 (Roche diagnostics Germany) cihazı ile tam kan sayımı Horiba pentra ABX120 otoanalizörü ile sekiz saat açlık süresi sonunda sabah kan örnekleri alınarak ölçüldü. Ferritin bağımlı değişken olarak belirlendi ve hastaların yaşı, serum demiri, TSAT, CRP, ALT, AST, GGT, albümin, açlık glikozu, hemoglobin düzeyi, lipid paneli, kan üre nitrojeni ve vitamin-D düzeyleri gibi bağımsız değişkenler ile karşılaştırılarak cinsiyete göre aralarında bir fark olup olmadığı analiz edildi. İlaveten ferritin düzeyi ile anlamlı fark bulunan parametrelerin yüksek ferritin düzeyi (ferritin > 1000 ng/mL) ile korelasyon analizleri yapıldı (8). Transferrin saturasyonu serum demir düzeyinin total demir bağlama kapasitesine bölünmesi ile elde edilen değer 100 ile çarpılması ile yüzde olarak hesaplandı (1).

Dışlama kriterleri: Ferritin düzeyi belirlenen normal aralığın altında olanlar (sayı:12), önceden kronik karaciğer hastalığı tanısı konmuş olanlar (sayı:2), transfüzyon öyküsü olanlar (sayı:2), son altı ay içinde oral veya parenteral demir tedavisi alanlar (sayı:7), akut enfeksiyonu olanlar (sayı:4), hemokromatoz tanısı olanlar (sayı:0), kan örneklerinde veri eksikliği saptananlar (sayı:6), alkol ve sigara kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı (Toplam sayı:33).

İstatiksel değerlendirme: Araştırmada "SPSS Statistics of Windows v.21,0" paket programı kullanılarak ikili karşılaştırmada ölçümle belirlenen verilerin analizi için değişkenlerin homojen dağılımında veya basıklık ve çarpıklık değerinin -1.5 ile + 1.5 arasında olduğunda Student-t testi (9), her iki durum sağlanmadığında Mann Witney-U testi, üç ve daha fazla grupların analizinde homojen dağılım ve yeterli sayı sağlandığında

tek yönlü varyans analizi (Anova), homojen dağılım olmadığında ve örneklem küçük olduğunda Kruskal wallis testi ve son olarak korelasyon yapılması için varyansların homojenitesine ve örneklem sayısına göre pearson veya spearman testi kullanıldı. Araştırma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alınarak yürütüldü.

## BULGULAR

Tablo I takip edildiğinde 53 kadın hastanın 30'unda, 57 erkek hastanın 31'inde, serum ferritini normal düzeylerde saptandı. Kadınlarda normal serum ferritin düzeyi ile üst sınırı geçen düzeyler arasında CRP, LDL-kolesterol, ALT, albümin ve TSAT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir (P<0.005). Benzer karşılaştırma erkekler açısından yapıldığında hemoglobin, GGT, ALT, vitamin-D ve albümin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P<0.05). Tablo II' de ise Tablo I'de P<0.05 saptanan değişkenler

için korelasyon analizi yapılmış serum ALT'si hariç diğer bağımsız değişkenlerin ferritin düzeyi ilişkili olduğu görülmektedir.

Tablo III'de ise Tablo I' de her iki cinse ait serum ferritin düzeyleri ile ALT düzeyi arasında görülen anlamlı farkın korelasyon göstermemesinden dolayı kadın ve erkekler için ferritin düzeyleri üç seviyede ele alınarak Kruskal Wallis analizi yapılmış, kadınlarda ALT düzeyi ile ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (P=0.038). Bu farkın normal ferritin seviyeleri ile normalden 1000 ng/mL'ye varan düzeyler arasından kaynaklandığı görülmektedir (P=0.033). Erkeklerde serum ferritini üç farklı düzeyde ele alındığında ise serum ALT düzeyi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P >0.05). Figür 1'de kadınlarda ALT düzeyi ile serum ferritin düzeylerine ait sıra ortalamaları ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülen ferritin düzeyleri sarı çizgi ile verilmiştir.

**Tablo 1:** Serum ferritin düzeylerinin hastalara ait bağımsız değişkenler ile karşılaştırılması

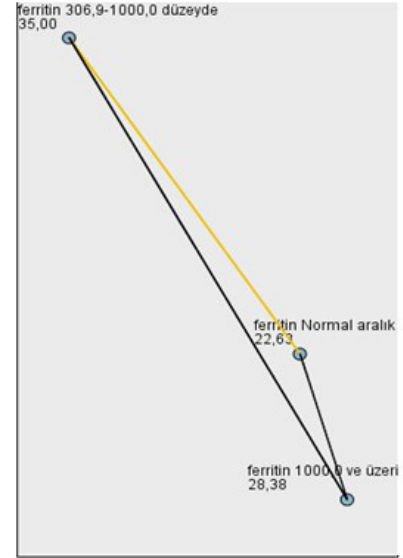
Değişkenler	Kadın			Erkek		
	Ferritin düzeyi (ng/mL)		Toplam S:53	Ferritin düzeyi (ng/mL)		Toplam S:57
	11.0-306.8 (Normal aralık) S:30	>306.8 (Normal düzeyin üzeri) S:23		23.9-336.2 (Normal aralık) S:31	>336.2 (Normal düzeyin üzeri) S:26	
Ort ± SS	Ort ± SS	p	Ort ± SS	Ort ± SS	p	
Yaş (yıl)	66.1±16.2	68.5±15.5	0.580	66.8±9.9	68.5±9.0	0.487
CRP (mg/dL)	13.6±12.0	21.8±13.6	0.025	12.1±11.2	14.8±12.5	0.403
Hemoglobin (g/dL)	10.1±2.0	10.7±1.9	0.291	12.3±2.2	10.3±2.2	0.002
Diyabet (+)	290.9±233.3		0.395	612.2±390.2		0.529
Diyabet (-)	550.4±1033.6			491.1±574.6		
LDL (mg/dL)	94.4±43.7	118.7±25.5	0.024	30.5*	27.1*	0.442
HDL (mg/dL)	32.2±13.4	30.6±16.7	0.712	35.1±8.1	22.6±8.9	<0.001
Trigliserit (mg/dL)	122.5±55.0	156.4±60.2	0.038	138.4±106.8	133.1±46.6	0.813
Ürik Asit (mg/dL)	5.2±2.1	5.5±2.5	0.575	7.1±2.4	6.5±3.2	0.477
Üre (mg/dL)	53.2±36.1	63.3±41.2	0.343	27.7*	30.5*	0.532
Lökosit (103/mm3)	9.7±4.4	11.5±4.9	0.163	32.1*	25.2*	0.122
GGT (IU/L)	23.8*	31.1*	0.089	20.8*	38.6*	<0.001
ALT (IU/L)	24.6*	32.7*	0.018	24.9*	33.8*	0.045
Vitamin-D (ng/mL)	24.1*	30.7*	0.118	35.9*	19.1*	<0.001
Albümin (g/dL)	30.8*	22.0*	0.041	3.8 ±0.6	2.9±0.6	<0.001
TSAT (%)	22.3*	33.0*	0.012	30.1*	27.6*	0.564
Serum demiri (Ug/dL)	24.3*	30.4*	0.152	32.7*	24.5*	0.061

S:Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, \*Mann Witney-U testi yapılan parametrelerin sıra ortalamaları, CRP: C-reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, GGT: Gama glutamil transferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, TSAT: Transferrin satürasyonu.

**Tablo 2:** Bazı parametrelerin serum ferritin düzeyi ile korelasyon analizi sonuçları.

	Kadın, sayı:53		Erkek, sayı:57	
	Serum Ferritini		Serum Ferritini	
	r	p	r	p
CRP (mg/dL)	0.426a	<0.001	-	-
TSAT (%)	0.299	0.030	-	-
Hemoglobin (g/dL)	-	-	-0.497a	<0.001
LDL (mg/dL)	0.344	0.012	-	-
HDL (mg/dL)	-	-	0.497a	<0.001
Trigliserit (mg/dL)	0.150	0.282	-	-
GGT(IU/L)	-	-	0.483a	<0.001
ALT(IU/mL)	0.218	0.116	0.198	0.140
Vitamin-D (ng/mL)	-	-	-0.648a	<0.001
Albümin (g/dL)	-0.426a	0.001	-0.581a	<0.001

CRP: C-reaktif protein, TSAT: Transferrin saturasyonu, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, GGT: Gama glutamil transferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, r: Korelasyon katsayısı, a 0.01 düzeyinde anlamlı olan parametreler.



Figür 1: kadınlarda ALT düzeyi ile serum ferritin düzeylerine ait sıra ortalamaları ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülen ferritin düzeyleri sarı çizgi ile verilmiştir (serum ferritin birimi: ng/mL)

**Tablo 3:** Serum ferritin seviyeleri ile ALT seviyesinin Kruskal Wallis analizi sonuçları\*

Kadın ferritin düzeyleri (ng/mL)	T.İ	S.D	P
1.düzye:11.0-306.8 (S**:30)	6.2	2	0.038
2.düzye:306.9-1000.0 (S:15)			
3.düzye:> 1000.0 (S:8)			
Toplam Sayı (S) :53			
Erkek ferritin düzeyleri (ng/mL)	T.İ	S.D	P
1.düzye: 23.9-336.2 (S:31)	4.2	2	0.120
2.düzye:336.3-1000.0 (S:15)			
3.düzye:> 1000.0 (S:11)			
Toplam Sayı (S):57			
***İkili düzeylerin ayrı ayrı karşılaştırılması (Kadın)	T.İ	S.H	P
1 ile 2. düzey	-12.3	4.8	0.033
2 ile 3. düzey	6.6	6.7	0.978
1 ile 3.düzye	-5.7	6.1	1.000

\*Tablo 1’de her iki cinste serum ferritini ile ALT düzeyinin ikili karşılaştırmasında aralarında bulunan anlamlı farkın korelasyon göstermemesi üzerine serum ferritin düzeyleri üç ayrı seviyede değerlendirilmiştir, \*\*S:Sayı, T.İ:Test istatistiği, S.D: Serbestlik derecesi, S.H: Standart hata, \*\*\*üç düzeyin Kruskal Wallis analizinde karşılaştırılmasında kadınlarda P=0.038 saptanan değer iki düzey şeklinde karşılaştırıldığında anlamlı farkın 1.düzye ile 2.düzye arasından kaynaklandığını gösteren karşılaştırma.

## TARTIŞMA

Araştırmada hem kadınlarda hem de erkeklerde serum albümini ile ferritin düzeyi arasında ters yönde korelasyon vardı (Tablo 2:  $r = -0.426$ ,  $r = -0.581$  ).

Hiperferritinemi durumunda hipoalbüminemi saptandığında enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar ve maliniteler ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bu durumda ilk adımda eritrosit sedimentasyon hızı, CRP gibi parametreleri değerlendirmek gerekmektedir.

Ferritin seviyesinde düşme depo demiri açısından özgül ve duyarlı bir gösterge olsa da, yüksek ferritin düzeyleri için depo demirinin yeterli düzeylerde olduğunu söylemek gerçekçi bir yaklaşım olmamaktadır. Sunulan çalışmada serum demiri ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1,  $p>0.05$ ).

Yüksek ferritin düzeyleri olan olgular çoğunlukla bir enfeksiyon, inflamatuvar bir durum, diyabet, metabolik sendrom ya da malign hastalıkları işaret etmektedir (1,4). Çalışmada serum ferritin düzeyleri yüksek olan kadınlarda CRP düzeylerinde artış olduğu ve korelasyon analizinde pozitif yönde ilişkinin devam ettiği görüldü (Tablo 1,2).unulan çalışma akut ya da kronik bir süreci ayırmanın ötesinde ferritin düzeyleri yüksekliğinin ilişkili olabileceği hepatobiliyer ya da metabolik nedenler gibi değişkenlerin belirlenebilmesi hedeflenmiştir. Bu grupta yapılan analizde serum CRP ile ferritin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyona akut enfeksiyona işaret eden lökosit sayıları açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1,2). Aynı grupta ALT ve albümin düzeyleri açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olması akut bir patolojiyi dışlayamamakla birlikte inflamatuvar süreçle ilişkisini göstermektedir. Önceki çalışmalarda CRP ile serum ferritini arasındaki pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Ancak bu ilişki nedene göre değişebilmektedir. Nonalkolik stetohepatitiste CRP ve ferritin ilişkili olmasına karşın, hiperferritinemi görülen "Erişkin still hastalığında" CRP ve diğer akut faz proteinlerinde belirgin artış görülmeden ferritin düzeyi artmaktadır. Bu artışı interferon-alfanın ferritin üretimini stimüle etmesi sağlamaktadır (10, 11). Dolayısı ile diğer akut faz reaktanlarında belirgin artış olmadan serum ferritin seviyesinde artışın olduğu klinik tablolar olabilir. Bu durumda hepatobiliyer sisteme ait diğer enzimlerin ve serum albümini gibi fonksiyonel testlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Araştırmada

karaciğer ve safra yolu hastalıklarında ya da karaciğer metastazının görüldüğü durumlarda yüksek olarak bulunabilen GGT ile ferritin düzeyi karşılaştırıldığında erkeklerde fark görülmüş ve bu düzeyler arasında pozitif korelasyonu saptanmıştır ( $p<0.001$ ,  $r=0.483$ ). Avusturalya'da yakın zamanlarda yapılan geniş sayılı bir araştırmada çalışmamızla benzer şekilde GGT ile ferritin arasında pozitif bir ilişki görülmüştür. Serum ferritin düzeylerinin yüksek saptandığı durumlarda depo demirine ya da akut faz yanıtına yorumlamadan önce GGT düzeylerine de bakılması muhtemel bir hepatobiliyer ya da metabolik sendrom gibi klinik durumların göz ardı edilmemesini sağlayabilir (2).

LDL düzeyi ile serum ferritini arasında yapılan karşılaştırmada kadınlarda pozitif bir ilişki vardı (Tablo 2,  $r = 0.344$  ). HDL düzeyleri değerlendirildiğinde ise erkeklerde ferritin yüksekliği ile HDL arasında fark vardı (Tablo 1,  $p<0.001$ ). Jehn ve ark.'nın yaptığı araştırmada her iki cinste ferritin düzeyi yüksek olanlarda metabolik sendrom ve düşük HDL düzeyleri daha yaygın görülmüştür (12). Düşük HDL düzeylerinin koroner ve periferik vasküler stenozlar ile ilişkisi göz önüne alındığında dislipideminin ilişkili olduğu sekonder olaylar araştırılmalıdır (13). Metabolik sendromda genellikle serum ferritin düzeyi artmakta ve çoğunlukla da karaciğerde steatoz olmadığında TSAT düzeyi normal aralıklarda olmaktadır (14).

Demir birikimini değerlendirmek için klinik uygulamada ferritin düzeyi  $< 1000$  ng/mL düzeyinde ki yüksekliklerde karaciğer biyopsisi önerilirse de TSAT düzeyi normal aralıklarda olduğunda biyopsi gerekebilmektedir (15). Sunduğumuz çalışmada erkeklerde serum ferritin düzeyi ile TSAT düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmaz iken (Tablo 1,  $p>0.05$ ), kadınlarda TSAT ile ferritin düzeyleri arasında korelasyon saptandı (Tablo 1,  $p=0.012$  ve Tablo 2'de  $r = 0.299$ ,  $p=0.030$ ). Bu durum çalışmadaki kadınlarda CRP ile ferritin düzeyleri arasındaki ilişkiden de anlaşılacağı gibi aynı klinik durumların bir negatif akut faz proteini olan transferrin düzeyinin düşmesine bağlı olarak TSAT düzeyinde artış ile ilişkilendirilebilir (Tablo 2). Transferrin düzeyi benzer şekilde karaciğer hastalıklarında da azalarak demir birikimi olmadan TSAT düzeyinin yükselmesine yol açmaktadır. TSAT normal

düzeyle iken ferritin seviyeleri arttığında hepatosteatoz ile demir birikimi ayırt edilmelidir (1).

Çalışmada serum ferritini ile ALT seviyeleri ikili düzeyde analiz edildiğinde, hem kadınlarda hem de erkeklerde ALT ile ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ancak korelasyon analizi yapıldığında bir ilişki olmadığı görüldü. Ferritin seviyeleri üç ayrı düzeyde ele alındığında ise kadınlarda normal ferritin düzeyleri ile normalin üzeri seviyelerden 1000 ng/mL'ne kadar olan düzeylerde ALT ile bir ilişkisi olduğu, ferritin seviyesinin >1000 ng/mL düzeylerde ise bu ilişkinin olmadığı saptandı. Kore'de yakın zamanda yapılan geniş sayılı bir çalışmada nonalkolik stetohepatozu olanlarda her iki cinste de ALT düzeyleri ile ferritin düzeyleri arasında ilişki olduğu saptandı (16).

Vitamin-D düzeyleri ele alındığında erkeklerde ferritin düzeyleri ile ters yönde bir ilişki görüldü ( Tablo 2:  $r = -0.648$ ,  $p < 0.001$ ). Vitamin-D seviyelerinde düşme olduğunda antiinflamatuvar sitokin düzeylerinde azalma olduğu, dolayısı ile inflamasyona eğilimin artabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Vitamin-D makrofajların fagositoz fonksiyonuna etki etmektedir. Antikor üretiminde artışa neden olan interlökin-5 ve anti inflamatuvar sitokin olan interlökin-10' u stimüle etmektedir. Öte yandan makrofajların MHC-II molekülü üzerinden lenfositlere antijen sunumunu azaltması ve T-helper ile stimüle olan IL-2, interferon- $\gamma$  ve dendritik hücre inhibisyonuna neden olarak T lenfositlerinde klonal artışı engellemesi ile anti inflamatuvar ve antiproliferatif etki gösterir. Bu durum kronik inflamataur süreç ile vitamin-D seviyeleri arasında ilişkiyi göstermektedir (17).

Çalışmada vitamin-D düzeyleri gibi hemoglobin düzeyi ile ferritin düzeyi arasında da ters bir ilişki vardı (Tablo 2:  $r = -0.497$ ,  $p < 0.001$  ). Bu durum sistemik inflamatuvar hastalıklar ya da kronik hastalıklar lehine yorumlanabilir. Zira inflamatuvar süreç başladığında peptid bir hormon olan hepsidin hem demir emilimini azaltmakta hem de makrofajlardan demir salınımını inhibe etmektedir (18).

Sonuç; ferritin yüksekliği saptandığında inflamatuvar durumlar ve hepatobiliyer nedenler her iki cinste de başlangıçta ele alınmalı, ek olarak erkeklerde vitamin-D eksikliği göz önüne alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Adams PC, Barton JC A. Diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol* 2011;55(2):453–8.
2. McKinnon EJ, Rossi E, Beilby JP, Trinder D & Olynyk JK. Factors that affect serum levels of ferritin in Australian adults and implications for follow-up. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2014;12(1):101-08.
3. Adams PC, Reboussin DM, Press RD, Barton JC, Acton RT, Moses GC et al. Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med* 2007;120(11): 999-e1.
4. St John AT, Stuart KA, Crawford DHG. Testing for HFE-related haemochromatosis. *Aust Prescr* 2011;34(3):73–6.
5. Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol* 2012;11(3):294–00.
6. Lerkvaleekul B & Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol* 2018;10:117.
7. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25(2): 122-28.
8. Goot K, Hazeldine S, Bentley P, Olynyk J & Crawford D. Elevated serum ferritin: What should GPs know? *Aust Fam Physician* 2012;41(12): 945-49.
9. Tabachnick BG, & Fidell LS. Using multivariate statistics. 5th ed. Boston, MA: Allyn & Bacon/Pearson Education, 2007.
10. Koruk M, Taysi S, Savas MC, Yilmaz O, Akcay F & Karakok M. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(1):12-17.
11. Stam TC, Swaak AJG, Kruit WHJ & Eggermont AMM. Regulation of ferritin: a specific role for interferon-alpha (IFN- $\alpha$ )? The acute phase response in patients treated with IFN- $\alpha$ 2b. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (Supply 1): 79-83.
12. Jehn M, Clark JM, & Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults. *Diabetes care* 2004;27(10):2422-28.
13. Tural K. Evaluation of clinical outcomes and coronary artery disease in patients scheduled for endovascular intervention due to lower extremity ischemia. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8(2):266-71.
14. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117(5):1155–63.
15. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, & Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(1): 328-43.
16. Jung JY, Shim JJ, Park SK, Ryoo JH, Choi JM, Oh IH et al. Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population. *Hepatology* 2018; Sep 4. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9892-8> [Epub ahead of print].
17. Arnson Y, Howard A, and Shoenfeld Y. "Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations." *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1137-42.
18. Stoian I, Manolescu B, Atanasiu V, Lupescu O, Buşu C. IL-6-STAT-3-hepcidin: linking inflammation to the iron metabolism. *Rom J Int Med* 2007;(45):305-09.