

Kronik Hastalık Anemisi ile Birlikte Olan Demir Eksikliği Anemisinin Tanısında, Eritrosit Ferritininin Önemi

IMPORTANCE OF ERYTHROCYTE FERRITIN IN THE OF IRON DEFICIENCY ANEMIA SEEN TOGETHER WITH CHRONIC DISEASE ANEMIA

Tufan TÜRK*, Ali KESKİN**, Bünyamin KAPTANOĞLU***

* Uz.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

*** Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, DENİZLİ

Özet

Kronik hastalık anemisi (KHA), demir eksikliği anemisi (DEA)'nden sonra 2.sıklıkla karşılaşılan bir anemidir. Serum ferritini demir depolarının değerlendirilmesinde invaziv olmayan en iyi test olarak kabul edilir. Fakat serum ferritini enfeksiyon, inflamasyon ve neoplazi gibi kronik hastalık durumlarında akut faz reaktanı gibi artış göstererek, demir depolarını yorumlamada hatalara neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda eritrosit ferritininin, serum ferritininin etkilendiği kronik hastalık durumlarından etkilenmeyerek demir depolarının düzeyini gösterebildiği bildirilmektedir. Bu çalışmada KHA olan olgularda demir eksikliğini belirlemede serum ve eritrosit ferritininin klinik geçerlilikleri karşılaştırıldı. Çalışmaya, sedimentasyonu yüksek 32 KHA'li (Hb<11.5 g/dl, MCV<95 fl) olgu alındı. Kemik iliği aspirasyonunda Prusya mavisi boyasıyla demir bulunmayan 16 olgu KHA ile birlikte DEA olarak değerlendirildi.

Sedimentasyon düzeyi ile serum ferritini arasında pozitif ilişki olmasına karşın, eritrosit ferritiniyle herhangi bir ilişki görülmemiştir. Kemik iliğinin demir boyası almasıyla eritrosit ferritini arasındaki ilişki, serum ferritiniyle olan ilişkiden daha anlamlı bulundu. DEA'ni belirlemede, eritrosit ferritininin tanı değeri ve duyarlılığının serum ferritininin yüksek, özgüllüğünün ise eşit olduğu saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, eritrosit ferritininin KHA ile birlikte olan DEA'ni belirlemede serum ferritininin daha güvenilir ve tek başına tanı koymada yeterli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit ferritini, Serum ferritini, KHA, DEA

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:226-231

Summary

Chronic disease anemia (CDA) is the second most common type of anemia after iron deficiency anemia (IDA). Although serum ferritin is accepted as the most valuable and non-invasive test to determine total body iron store, it can also increase as one of the acute phase reactants in chronic diseases such as infection, inflammation or neoplasia; so it may lead mistakes in evaluating iron stores. It has been, in recent studies, reported that erythrocyte ferritin is able to reflect total body iron store without being affected by chronic diseases like serum ferritin. In this study clinical usefulness of serum and erythrocyte ferritin levels were investigated in determining iron deficiency of CDA. 32 CDA subjects with high sedimentation (Hb<11.5 g/dl, MCV<95 fl) were included in the study. 16 cases who had no iron store demonstrated by iron stain in bone marrow aspiration were considered as iron deficiency anemia besides CDA.

There was a positive correlation between sedimentation and serum ferritin, but no relationship was found between sedimentation rate and erythrocyte ferritin. The relationship between grade of bone marrow Prussian blue stain and erythrocyte ferritin was found to be more significant than serum ferritin. The diagnostic value and sensitivity of erythrocyte ferritin was higher, but spesificity was equal to those of serum ferritin in diagnosis of IDA.

As a result, this study showed that erythrocyte ferritin is more reliable than serum ferritin in diagnosis of CDA complicated with IDA, and sufficient alone for diagnosis of this situation.

Key Words: Erythrocyte ferritin, Serum ferritin, CDA, IDA

T Klin J Med Sci 2000, 20:226-231

Geliş Tarihi: 16.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Tufan TÜRK
Hastane Cad. No: 48/2
DENİZLİ

Anemi tüm dünyada büyük bir halk sağlığı problemidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde de önemi korumaktadır. Anemilerin %70-75'ini Demir

Eksikliği Anemisi (DEA) ile Kronik Hastalık Anemisi (KHA) oluşturmaktadır (1). KHA, DEA'nden sonra ikinci sıklıkla karşılaşılan bir anemidir (2). Bazı yazarlara göre de hastaneye yatırılan hastalarda en sık gözükten anemi tipini oluşturur ve DEA'ne bir çok yönden benzerlikler gösterir (3).

Serum ferritini demir depolarının değerlendirilmesinde invaziv olmayan en iyi test olarak kabul edilir ve basit DEA'nde demir depolarının güvenilir bir göstergesidir (4-6). Fakat serum ferritini enfeksiyon, inflamasyon ve neoplazi gibi kronik hastalık durumlarında akut faz reaktanı gibi davranarak, vücut demir depolarının yanlış yorumlanmasına neden olmaktadır (7-10). Demir depolarının değerlendirilmesinde halen en güvenilir yöntem, invaziv bir girişim olan, kemik iliği aspirasyonu ya da biyopsisiyle demirin doğrudan histolojik incelenmesidir. Bu nedenle kronik bir hastalığın varlığında, demir eksikliği tanısını doğru koyacak invaziv olmayan biyokimyasal bir teste gereksinim vardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda eritrosit ferritininin, serum ferritininin etkilendiği kronik hastalık durumlarından etkilenmeden demir depolarının düzeyini gösterebildiği bildirilmektedir (7,11,12).

Bu çalışmada KHA olan olgularda demir eksikliğini belirlemede serum ve eritrosit ferritininin klinik geçerlilikleri karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, hemoglobini (Hb) düzeyi 11.5 g/dl'nin altında, ortalama eritrosit volümü (OEV) 95 fl'yi geçmeyen, aneminin nedeni olabilecek enfeksiyon, neoplazi, inflamasyon gibi kronik bir hastalığın en az bir aydan beri bulunduğu ve sedimentasyon düzeyi yüksek olan, 32 anemik olgu (13 kadın, 19 erkek) alındı. Renal, hepatik ve endokrinolojik kökenli hastalıklara bağlı olarak meydana gelen anemilerde, demir metabolizmasındaki bozukluklar farklı olduğu için, bu özellikteki olgular çalışma dışında bırakıldı (13,14). Ayrıca myeloproliferatif hastalık, miyelodisplastik sendrom, megaloblastik anemi ve talassemia tanısı alan hastaların eritrosit ferritini anormal olarak yükseldiğinden dolayı çalışmaya alınmadı (7,15-18). Son 3 ay içerisinde kan transfüzyonu uygulanan, akut kanama geçiren ve demir tedavisi alan olgular da çalışmadan çıkarıldı.

Demir depolarının değerlendirilmesinde halen en güvenilir yöntem, kemik iliği aspirasyonu ya da biyopsisi ile demirin doğrudan histolojik incelemesidir. Bu nedenle çalışmaya aldığımız olgulardan izin alınarak, sternumlarından kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve preparatlar demir boyası ile boyanmıştır.

Kemik iliği demir depoları, makrofaj ve sideroblastların demir boyası alıp almamasına göre sıfır (0) ile 4+ arasında evrelendirilmiştir. Sadece İmmersiyon (X 100) yağı altında demir boyanması seçilenlerde eser miktarda demir olduğu, seçilmeyenlerde ise sıfır (0) demir bulunduğu kabul edildi. 40'luk büyütmede demir boyanması az yoğunundan çok yoğununa doğru 1+ ile 4+ arasında derecelendirildi (7). Buna göre kemik iliğinde sıfır veya eser miktarda demir bulunan olgular KHA ile birlikte DEA olan grubu oluşturdu. +1 ile +4 arasında demir boyanması gösteren hastalar, sadece KHA bulunan grubu meydana getirdi.

Hb, OEV ve ortalama eritrosit hemoglobini (OEH) ölçümleri cell-DYN 3500 ABBOTT marka otomatik kan sayım aleti ile yapıldı. Serum ferritin düzeyi, ferritin kiti (bazik ferritin) kullanılarak enzim immüno assay yöntemi ile Axsym marka otoanalizerde ölçüldü.

Eritrosit ferritini çalışmak amacıyla EDTA'lı plastik tüpe alınan 2 ml kanın, 2500 devirde 10 dakika santrifüj edilmesiyle plazması ayrıldı. Plazması alınan eritrosit çökeleği 5 kez % 0.9 NaCl ile karıştırılarak yıkandı ve yıkama işleminin son aşamasında bu karışımın kırmızı küre sayımı, Cell-DYN 3500 ABBOTT marka otomatik kan sayıcısıyla yapıldı. 5 kez yıkama yapıldıktan sonra kalan eritrosit çökeleğinin 1 ml'sine, 2 ml distile su ilave edilerek eritrositlerin hemolize olması sağlandı. Sonra eritrositlerin daha iyi hemoliz olması için, eritrosit hemolizati 1 gün boyunca -20 derecede bekletildi (7,15,19). Hemolize olan eritrositlerin ferritin düzeyi, ferritin kiti (bazik ferritin) ile enzim immüno assay yöntemi kullanılarak Axsym marka otoanalizerde ölçüldü. Elde edilen değer, hemolizden önce 1 ml'de bulunan eritrosit sayısına bölündü ve bir eritrosit başına düşen ferritin miktarı ag/hücre olarak hesaplandı (1 ag = 10⁻⁹ ng).

Bu çalışmada toplanan veriler, bilgisayarda SPSS 7.5 versiyon paket programı kullanılarak, Pearson korelasyon analizi ve Student's t testi ile değerlendirildi.

Serum ve eritrosit ferritininin özgüllük, duyarlılık ve tanı değerleri Bayes kuralına göre aşağıdaki formüllerle belirlendi (20).

Duyarlılık=GP/(GP+YN), Özgüllük=GN/(YP+GN),
Tanı değeri={n-(YP+YN)}/n

GP: Gerçek pozitif, YN: Yalancı negatif, GN: Gerçek negatif, YP: Yalancı pozitif, n: Toplam olgu sayısı.

Serum ferritini için referans aralığı 20-200 ng/ml, eritrosit ferritini için de 5-50 ag/hücre arasındadır. Bu referans aralıklarına göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yalancı pozitif ve yalancı negatif değerleri hesaplanmıştır.

Bulgular

Kemik iliği aspirasyonunda 32 olgudan 16'sında 1+ ile 4+ arasında boyanabilir depo demiri bulundu. Diğer 16 olguda, sıfır veya eser miktarda boyanabilen depo demiri olduğu saptandı. Çalışmaya alınan olguların klinik tanıları Tablo 1'de, her iki grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de belirtilmiştir. Serum ve eritrosit ferritininin DEA'ni belirlemedeki duyarlılık, özgüllük ve tanı değeri yüzdeleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların klinik tanısı

Tanı	Olgu sayısı
Karsinom	12
Lenfoma	5
Multipl myelom	4
Kronik enfeksiyon	5
Pnomoni	2
Romatoid artrit	2
SLE	2

Her iki gruptaki Hb, OEV ve OEH değerleri benzer bulunurken, serum ferritin ve eritrosit ferritin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Kemik iliği aspirasyonu incelemelerinde 50 ng/ml'nin altındaki serum ferritin değerlerinin kesin olarak KHA ile beraber DEA'ni gösterdiği bulunmuştur. Serum ferritin değerleri 50-150 ng/ml arasında ise KHA ile beraber olası bir DEA'nin olduğu saptanmıştır. Ayrıca, 5 ag/hücre'nin altındaki eritrosit ferritin değerlerinde kesin olarak KHA ile beraber DEA'nin olduğu belirlenmiştir. Kemik iliği aspirasyonuna göre DEA saptanan 16 olgunun 12'sinde eritrosit ferritini normalden düşük bulunurken, 4'ünde normal sınırlar arasındadır. Akut faz reaktanı olan serum ferritiniyle sedimantasyon düzeyi arasında pozitif bir ilişki ($r=0.364$, $p<0.05$) gözlenirken, eritrosit ferritiniyle herhangi bir ilişki bulunmadı. Kemik iliğinin demir boyası almasıyla, eritrosit ferritini arasındaki ilişki ($r=0.713$, $p<0.001$) serum ferritiniyle olan ilişkiden ($r=0.562$, $p<0.01$) daha anlamlı idi. DEA'ni belirlemede, eritrosit ferritininin tanı değeri (%87.5) serum ferritini (%56.25)'nden yüksek bulunurken, özgüllüklerinin eşit olduğu saptandı. Eritrosit ferritininin DEA'ni belirlemede serum ferritininin daha duyarlı bir test olduğu belirlendi (Eritrosit ferritini %75, Serum ferritini %12.5).

Tartışma

Kronik bir hastalığın varlığında, demir eksikliği tanısını doğru koyacak biyokimyasal bir test uzun süreden beri araştırılmıştır. Fakat tek başına doğru tanı koyacak laboratuvar testi bulunmamıştır. Demir depolarının değerlendirilmesinde halen en güvenilir yöntem altın standart olarak kabul edilen, fakat invaziv bir girişim olan kemik iliği

Tablo 2. KHA ile birlikte DEA olan olgular ile yalnızca KHA olan olguların karşılaştırılması

	KHA+DEA (n=16)	KHA (n=16)	P değeri
Hb (g/dl)	9.97±1.41	9.87±1.27	>0.05
OEV(fl)	77.95±6.01	75.74±24.42	>0.05
OEH (pg)	25.80±2.85	28.13±3.56	>0.05
Serum ferritini(ng/ml)	212.28±329.22	486.82±358.36	<0.05
Eritrosit ferritini(ag/hücre)	10.30±13.81	75.53±70.89	<0.01
Sedimantasyon (mm/sa)	74.56±14.23	82.50±18.43	>0.05

Tablo 3. Serum ve Eritrosit ferritininin DEA'ni belirlemede duyarlılık, özgüllük ve tanı değeri yüzdeleri

	Serum Ferritini	Eritrosit Ferritini
Duyarlılık (%)	12.5	75
Özgüllük (%)	100	100
Tanı Değeri (%)	56.25	87.5
Gerçek Pozitif (n)	2	12
Gerçek Negatif (n)	16	16
Yalancı Pozitif (n)	0	0
Yalancı Negatif (n)	14	4

n: Olgu sayısı

%: Yüzde

aspirasyonu ya da biyopsisinin demir boyası ile boyanmasıdır (8,21-24).

Serum ferritini basit DEA'ni değerlendirmede oldukça güvenilen bir yöntemdir (1,3,5,6,8,25). Serum ferritin düzeyi ile depo demiri arasında kuvvetli bir ilişki vardır (7,26). Bu nedenle serum ferritin düzeyi vücut demir depolarındaki ferritin miktarını gösterir. Serum ferritini basit DEA'nde iyi bir biyokimyasal test olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda inflamasyon, neoplazi ve enfeksiyon gibi klinik durumların varlığında vücut demir depolarıyla ilişkisiz olarak artma gösterdiği bulunmuştur (3,6,13,27).

Eritrosit ferritini, eritroblast tarafından kullanılan demir depolarının direkt bir göstergesidir ve kemik iliğindeki demir ile Hb sentezi için kullanılan demir arasındaki dengeyi yansıtır (28). Eritrosit ferritini, serum ferritininin etkilediği klinik durumlardan fazla etkilenmemektedir. Bu nedenle kronik bir hastalığın varlığında serum ferritininin yerini alabilecek etkili bir yöntem olabilir (11,15,16).

Bu çalışmada KHA olan olgularda demir eksikliğini belirlemede serum ve eritrosit ferritininin klinik geçerlilikleri karşılaştırılmıştır.

Olguların Hb, OEV, OEH ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmaması KHA ile beraber olan DEA'nin ayırımında, bu eritrosit indekslerinin yeterli olmadığını göstermektedir.

Kronik hastalık durumlarında serum ferritininin akut faz reaktanı olarak yükselmesi nedeniyle kemik iliği demir depolarını daha sağlıklı tahmin etmek için bir takım düzeltmeler yapılmıştır. Bazı araştırmacılar (7,21) serum ferritininin 70 ng/ml'nin, bazıları da (18) 150 ng/ml'nin, altında olması durumunda KHA ile birlikte DEA olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bütün bu düzeltmelere rağmen, kronik hastalık durumlarında demir depolarının değerlendirilmesi zor olabilir (7). Çalışmamızda, 50 ng/ml'nin altında serum ferritinine sahip olan tüm olgularımızda kemik iliği aspirasyonunun demir boyası almadığı bulundu. 50 ile 150 ng/ml arasındaki değerlerde olguların bir kısmının demir boyası aldığı gözlenirken, bir kısmının da almadığı saptandı. Bu bulgular, 50 ng/ml'nin altındaki serum ferritin değerlerinde kesin olarak KHA ile beraber DEA olduğunu göstermektedir. 50 ile 150 ng/ml arasındaki serum ferritin değerlerinde ise, KHA ile birlikte olası bir DEA olabileceğini düşündürmüştür.

KHA ile birlikte DEA olan olgularımızın serum ferritin ortalamasını, sadece KHA olan olgularımızdan anlamlı olarak düşük bulduk. Ancak bu değer oldukça yüksek olup, kemik iliği demir depolarını doğru bir şekilde yansıtmamaktadır.

Literatürde bazı araştırmacılar 4 ag/hücrenin (7), bazıları da 5ag/hücrenin (15) altındaki eritrosit ferritin değerlerinin demir eksikliğini gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, 5ag/hücrenin altındaki eritrosit ferritin değerlerinde kemik iliği aspirasyonunun demir boyası almadığı görülmüştür. Bu gözlem bize, 5ag/hücrenin altındaki eritrosit ferritin değerlerinde KHA ile birlikte DEA bulunduğunu göstermiştir.

Bir çok çalışmada eritrosit ferritin düzeyinin, serum ferritininin etkilediği klinik durumlardan etkilenmeden vücut demir depolarını gösterebileceği belirtilmektedir (11,12,15,16,28-31). Kronik bir hastalığın varlığında eritrosit ferritin içeriği normal sınırlar arasındadır. Fakat, beraberinde DEA varsa normal değerlerin altına iner (11,15). Çalışmamızda, yalnızca KHA bulunan grupta eritrosit ferritininin normal ya da normalin biraz üstünde olduğunu saptadık. KHA ile birlikte DEA'nin bulunduğu 16 olgunun 12'sinde eritrosit ferritinini

normalden düşük, 4'ünde normal sınırlarda bulduk. Ayrıca bu olgulardaki eritrosit ferritin ortalamasının, yalnızca KHA'nin olduğu gruptan anlamlı olarak düşük olması, eritrosit ferritininin kemik iliği demir deposunu güvenilir bir şekilde yansıttığını düşündürmektedir. Tüm olgularımızda kemik iliğinin demir boyası almasıyla eritrosit ferritini arasındaki ilişkinin, serum ferritiniyle olan ilişkiden daha anlamlı bulunması, demir eksikliğini belirlemede eritrosit ferritininin daha değerli olduğunu göstermektedir. Ayrıca eritrosit ferritininin demir eksikliğini belirlemede serum ferritininin daha duyarlı ve oldukça yüksek bir tanı değerine sahip olduğunu saptamamız, eritrosit ferritini ön plana çıkarmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, eritrosit ferritininin KHA ile birlikte olan DEA'ni belirlemede serum ferritininin daha güvenilir ve tek başına tanı koymada yeterli olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Ahluwalia N, Keefe JL, Bendel RB, Morse EE, Beard JL, Haley NR. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminant analysis approach for differentiation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 590-6.
- Krantz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 1994; 307(5): 353-9.
- Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. *JAGS* 1990; 38: 1258-64.
- Baynes RD. Assessment of iron status. *Clin Biochem* 1996; 29 (3): 209-15.
- Flowers CA, Kuizon M, Beard JL, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. A serum ferritin assay for prevalence studies of iron deficiency. *Am J Haematol* 1986; 23: 141-51.
- Joosten E, Dereymaeker L, Pelemans W, Hiele M. Significance of a low serum ferritin level in elderly in-patients. *Postgrad Med J* 1993; 69: 397-400.
- Balaban EP, Sheehan RG, Demian SE, Cox JV, Frenkel EP. Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associated with chronic disease: A comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Haematol* 1993; 42: 177-81.
- Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 240-5.
- Konijn A. Iron metabolism in inflammation. *Bailliere's Clin Haematol* 1994; 7 (4): 829-49.
- Konijn AM, Carmel N, Levy R, Hershko C. Ferritin synthesis in inflammation. *Br J Haematol* 1981; 49: 361-70.
- Cazzola M, Dezza L, Bergamaschi G, Barosi G, Bellotti V, Caldera D, Criello MM, Quaglini S, Arosio P, Ascari E. Biologic and clinical significance red cell ferritin. *Blood* 1983; 62 (5): 1078-87.
- Davidson A, Weyden M, Fong H, Bredahl MJ, Ryan PF. Red cell ferritin content: a reevaluation of indices iron deficiency in the anemia of rheumatoid arthritis. *British Medical Journal* 1984; 289: 648-50.
- Sears DA. Anemia of chronic disease. *The Medical Clinics of North America* 1992; 76 (3): 567-79.
- Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Haematol* 1983; 20 (2): 61-80.
- Guillemin C, Revenant MC, Vernet M, Dezier JF, Charlier C, Paris M, Pressac M. La ferritine erythrocytaire. *Ann Biol Clin* 1993; 51: 605-9.
- Brown RS, Benfatto J, Gibson J, Kronenberg H. Red cell ferritin and iron stores in patient with chronic disease. *Eur J Haematol* 1988; 40: 136-41.
- Piperno A, Taddei MT, Sampietro S, Arosio P, Fiorelli G. Erythrocyte ferritin in thalassemia syndromes. *Acta Haematol* 1984; 71: 251-6.
- Weyden MB, Fong H. Red cell basic ferritin content of patients with megaloblastic anaemia due to vitamin B12 or folate deficiency. *Scand J Haematol* 1984; 33: 373-7.
- Weyden MB, Fong H, Hallam L, Bredahl MJ. A rapid and simple assay for human erythrocyte ferritin. *Clinica Chimica Acta* 1983; 127: 397-401.
- Özdamar K. Biyoistatistik. Eskişehir: Bilim Teknik Yayın Evi, 1989: 187-90.
- Coenen LM, Visser D, Pelt J, Deursen CT, Fickers MM, Wersch JW, Brombacher PJ. Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in anemia of chronic disease. *Clin Chem* 1991; 37 (4): 560-63.
- Mazza JJ. Anemia of chronic disease. In: Mazza JJ eds. *Manual of Clinical Hematology*, 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1995; 53-60.
- Charache S, Gittlesohn AM, Allen H, Cox CW, Flanigan V, Periasamy V, Lafrance ND, Perstein M. Noninvasive assessment of tissue iron stores. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 333-7.
- Lee GR. Microcytosis and the anemias associated with impaired hemoglobin synthesis. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe's Clinical Hematology*, Ninth edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 25: 791-807.
- Guyatt G, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turripie I, Meyer R. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88: 205-9.
- Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippart MJ, Huebers HA. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145: 657-63.

- 27.Massey AC. Microcytic anemia. The Medical Clinics of North America 1992; 76 (3): 549-65.
- 28.Jacobs A, Peters SW, Bauminger ER, Eikelboom J, Ofer S, Rachmilewitz EA. Ferritin concentration in normal and abnormal erythrocytes measured by immunoradiometric assay with antibodies to heart and spleen ferritin and mössbauer spectroscopy. British Journal of Haematology 1981; 49: 201-7.
- 29.Johnson MA, Fischer JG, Bowman BA, Gunter EW. Iron nutriture in elderly individuals. FASEB J 1994; 8: 609-21.
- 30.Cazzola M. Red cell ferritin as a diagnostic tool. Br J Haematol 1986; 62: 209-13.
- 31.Cazzola M, Arosio P, Barosi G, Bergamaschi GB, Dezza L, Ascari E. Ferritin in the red cells of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Br J Haematol 1983; 53: 659-65.