



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ İLE SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZ
HASTALARININ PROHEPSİDİN DÜZEYİ YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. METİN SİNGAN

ANKARA - 2006



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ İLE SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZ
HASTALARININ PROHEPSİDİN DÜZEYİ YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Metin SİNGAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Siren SEZER

ANKARA - 2006

**Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
(Proje No: KA05/260)**

TEŐEKKÜR

Öncelikle nefroloji yan dal uzmanlık eğitimime olanak sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Haberal'a en içten saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer hocalarım, başta Prof. Dr. F. Nurhan Özdemir ve tez danışmanı hocam Doç. Dr. Siren Sezer olmak üzere, Doç. Dr. Dilek Torun, Uzm. Dr. Ayşegül Örs Zümrütdal, Uzm. Dr. Hasan Ő. Micozkadıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Turan Çolak ve bizlerden destek, ilgi ve güvenini esirgemeyen Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi merkez müdürü Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a, birlikte çalıştığım yan dal asistanı arkadaşlarım Dr. Abdullah Erdem, Dr. Rüya Özelsancak, Dr. F. Ülkü Adam ve Dr. Nihan Törer'e, laboratuvar çalışmalarında yardımları için Bio. Uzm. Rüksan Anarat ve Uzm. Dr. Birsal Ünal'a ve istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Dr. Zübeyde Arat'a, desteği ve anlayışı için eşim Dr. Buket Arvas Singan ve kızım Zeynep Sare'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Metin Singan

Eylül - 2006

Özet:

Hepsidin demir metabolizmasında ana rol oynamaktadır. Hepsidin demir emilimini emici incebarsak hücre yüzeyinde, makrofajda, hepatositte ve plasenta hücresinde, hücre içine demir taşınmasını sağlayan ferroportin ile etkileşime girerek engellediği belirtilmektedir. Prohepsidin, hepsidin öncü molekülü olup hemodiyalize (HD) giren hastalarda düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Bir başka renal replasman tedavisi olan sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) hastalarında prohepsidin düzeyi hakkında bir bilgi yoktur. Çalışmamızda HD hastaları ile SAPD hastalarında prohepsidin düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya HD'e giren 40 hasta ile SAPD uygulanan 40 hasta ve 38 sağlıklı kontrol grubu aldık. Malignitesi, demir depo hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, viral hepatiti, hamileliği, kronik veya akut inflamasyonu (sedimantasyon > 40 mm/saat ve CRP >10 mg/dl üzerinde olanlar), altı ay içerisinde herhangi bir kan kaybı, böbrek yetmezliği dışında anemi nedeni, vitamin B₁₂, folik asit eksikliği, incebağırsak, mide, duodenum ameliyatı olanlar ve son bir buçuk ayda kan transfüzyonu veya son 10 gün içinde parenteral demir alanlar, serum ferritin düzeyi 100 ng/ml altında veya 800 ng/ml üstünde olanlar ve 300 Ü/kg/hf üstünde EPO tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Prohepsidin düzeyini 3 gruptaki farkı ile birlikte klinik ve böbrek parametreleri yönünden inceledik.

Prohepsidin düzeyleri HD grubunda SAPD ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Prohepsidin düzeyi yönünden SAPD ile kontrol grubu arasında fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak prohepsidin düzeyi HD hastalarında SAPD hastalarına göre daha yüksek düzeyde olduğunu tespit ettik. Bu farkı açıklamak için yapılan değerlendirmede diyaliz yönteminin fark üzerinde etkili olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: Prohepsidin, hemodiyaliz, periton diyalizi, anemi

Abstract:

Hepcidin plays the main role in iron metabolism. Hepcidin inhibits iron absorption by interfering with ferroportin which regulates intracellular iron transport in hepatocytes, macrophages, placental cells and absorbent small intestinal cell surface. The serum concentration of prohepcidin -the pro-hormone of hepcidin- is increased in hemodialysis patients. There is no data about prohepcidin level in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. In our study we aimed to evaluate the prohepcidin level in hemodialysis patients, continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and healthy control subjects.

Forty hemodialysis patients and 40 CAPD patients and 38 healthy control subjects were studied. The exclusion criteria were as follows: patients with malignancy, chronic liver disease, viral hepatitis, pregnancy, acute or chronic inflammation (erythrocyte sedimentation rate > 40 mm/h and CRP > 10 mg/dl), any cause of anemia other than renal failure and blood loss in last 6 months, vitamine B₁₂ and folic acid deficiencies, history of gastric, duodenal or small intestinal operations, blood transfusion in last 45 days and parenteral iron treatment in last 10 days. Patients with serum ferritin level under 100 ng/ml and over 800 ng/ml and those receiving erithropoietin treatment more than 300U/kg/ week were also not included.

Prohepcidin levels was significantly higher in hemodialysis patients than CAPD and control group. Prohepcidin level was not different in CAPD and control groups.

In conclusion, we found that the prohepcidin level was significantly higher in HD patients than SAPD patients. Further studies are needed to determine and confirm the reason why CAPD patients have lower prohepcidin level.

Key words: Prohepcidin, hemodialysis, peritoneal dialysis, anemia

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Özet.....	iii
İngilizce Özet (Abstract)	iv
İçindekiler dizini.....	v
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	vi
Şekiller dizini.....	vii
Tablolar dizini	viii
1- Giriş.....	1
2- Genel bilgiler.....	2
2.1 Kronik böbrek hastalığında anemi.....	3
2.1.1 Kronik böbrek hastalığı anemisinin klinik ve laboratuvar özellikleri ...	3
2.1.2 Kronik böbrek hastalığında demir durumu.....	4
2.1.3. Kronik Böbrek hastalığında demir tedavisi.....	5
2.2 Hepsidin	6
2.2.1 Hepsidin yapısı	6
2.2.2 Hepsidin sentezi ve yıkımı	9
2.2.3 Hepsidin sentezinin düzenlenmesi.....	9
2.3.1 Demir ve oksijen tarafından hepsidin sentezinin düzenlenmesi....	9
2.3.2 İnflamasyonda düzenleme	10
2.2.4 Hepsidin etkileri	10
2.2.4.1 Antimikrobiyal etkisi.....	10
2.2.4.2 Demir düzenleyici etkisi.....	11
2.2.5 Hepsidin etki mekanizması	11
2.2.6 Hastalıklarda hepsidin rolü.....	12
2.2.6.1 İnflamasyon anemisi.....	12
2.2.6.2 Herediter hemokromatozis	14
2.2.6.3 Kronik böbrek yetmezliği ve hepsidin.....	15
3- Gereç ve Yöntem.....	17
4- Bulgular	20
5- Tartışma.....	30
6- Sonuç.....	35
7- Kaynaklar	36

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

DMT1	:	Dikatyonik metalik transporter
Epo	:	Eritropoetin
Fe	:	Demir
Hb	:	Hemoglobuin
HD	:	Hemodiyaliz
Htc	:	Hematokrit
İL-1	:	interlökin 1
İL-6	:	İnterlökin 6
KBH	:	Kronik böbrek hastalığı
KBY	:	Kronik böbrek yetmezliği
MCHC	:	Ortalama hemoglobulin konsantrasyonu
MCV	:	Ortalama eritrosit hacmi
SAPD	:	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SD	:	Serum demiri
SDBK	:	Serum demir bağlama kapasitesi
CRP	:	C reaktif protein
Hamp	:	Hepsidin geni

Şekiller

Sayfa

Şekil 2.1 Memelilerin ve balıkların hepsidin gen dizilimi	7
Şekil 2.2 Hepsidinin nükleer magnetik rezonans yapısı.....	8
Şekil 2.3 Enterosit bazolateral membran üzerindeki ferroportin ve hepsidin arasındaki ilişkinin şematize edilmesi	13
Şekil 4.1 Gruplarda prohepsidin düzeyi	21

Tablolar

	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri.....	20
Tablo 4.2. Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri.....	20
Tablo 4.3. Grupların tam kan sayımı parametreleri yönünden karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.4. Grupların serum depoları yönünden karşılaştırmaları	23
Tablo 4.5 Grupların laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılmaları.....	25
Tablo 4.6 Gruplardaki parametrelerin prohepsidin düzeyi arasındaki korelasyonu.....	27
Tablo 4.7 KBY gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	29

1. Giriş ve Amaç

1960 yıllarında son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar günler haftalar içinde kaybedilirdi. Diyaliz teknolojisinde sağlanan gelişmeler, bu hastalarda önce yaşam süresini uzatmış, daha sonra yaşam kalitesinin artmasını sağlamıştır. Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) medikal tedavisinde kullanılan yeni ilaçların bulunması ve geliştirilmesi, damar girişim yolu yaratmada sağlanan başarılar, hastalarda yaşam süresinin ve kalitesinin artmasına katkıda bulunmuştur.

Anemi tedavisinde olumlu gelişmelerin olması yaşam kalitesini daha da arttırmıştır. Anemi, kronik böbrek hastalığının (KBH) erken dönemlerinde gelişir, morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. Hemodiyalize (HD) giren hastaların %90'ında eritropoetin (EPO) eksikliğine bağlı anemi gelişmektedir. KBH anemisi morfolojik olarak normokrom ve normositerdir. Günümüzde EPO tedavisinin başarılı sonuçları doğrultusunda anemide en önemli faktörün EPO eksikliği olduğu belirtilmekle birlikte KBH anemisi ön tanısıyla HD başlamadan önce değerlendirilen olguların %25-33'ünde demir (Fe) eksikliği varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle KBH anemisi tanısıyla EPO tedavisine başlamadan önce Fe depoları değerlendirilmelidir. KBY artan Fe ihtiyacını karşılamada oral Fe kullanımı yeterince etkili olmadığından günümüzde nefrologların hemen hepsi intravenöz Fe tedavisini önermektedir.

Hepsidin diğer adıyla karaciğerden salınan antimikrobiyal peptid ilk olarak 2000 yılında insan plazmasında ve 2001 yılında insan idrarında bulunmuştur. Aynı yıl Nicolas ve ark tarafından Fe metabolizması ile ilişkisi tespit edilmiştir. Fe emiliminde makrofaj ve monositlerden Fe salınımında hepsidin molekülünün ana rol aldığı gösterilmiştir. Hepsidin incebarsak emici hücrelerinde ferroportine bağlanarak hücre içine alınır, böylece de Fe emilimi engellenmiş olur. Prediyaliz ve HD hastalarında prohepsidin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarındaki durum hakkında literatürde bir bilgi yoktur.

Biz de çalışmamızda parenteral Fe tedavisi alan HD hastaları ile oral Fe tedavisi alan SAPD hastalarını prohepsidin düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. Genel Bilgiler

Deneysel olarak ilk HD uygulaması 1913 yılında nefrektomize köpekler üzerinde yapılmıştır. İnsanda ilk uygulama 1944 yılında Hollandalı bir hekim olan Kolff tarafından yapılmıştır. Bu uygulamada yarı geçirgen membran olarak sellülöz asetat ve antikoagülan olarak heparin kullanılmıştır. İlk periton diyalizi uygulaması ise 1923 yılında Ganter tarafından gerçekleştirilmiştir.

Ülkemizde 1961 yılı sonunda, Dr. Kolff tarafından geliştirilen ve Kore'de denenilen, Travenol firması tarafından imal edilen kapalı sistem (tank tipi), pozitif basınçlı hemodiyaliz cihazı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından ithal edilerek, 1962 yılı haziranında ilk kez hastaya uygulanmıştır (1).

SAPD ile ilgili ilk çalışmalar ise Mart 1981 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlamıştır. Prof. Dr. Nejdet Koçak ve çalışma grubu, Dr. Popovich ve Dr. Moncrief'in tarif ettikleri gibi, 18 hastaya Tenckhoff kateterinden, karında diyalizati 6-8 saat bekleterek şişe diyalizi uygulamışlardır. Bu çalışmadan habersiz olarak, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde de 1982 yılında iki hasta üzerinde şişe diyalizi ile sürekli periton diyalizi uygulaması yapılmış, ancak sonuçlar herhangi bir yerde yayınlanmamıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde, Braun firmasının plastik vakumlu kollabe olabilen torbaları, ara setleri, Tenckhoff tipi silastik kalıcı kateterleri ile bugünkü anlamda SAPD 1985 yılında başlamış, Mart 1985- Aralık 1986 yılları arasında kronik böbrek yetmezlikli 33 hastaya SAPD uygulanmıştır (1).

Yeni SAPD tekniğın hemodiyalize göre başlıca avantajları; iyi kontrol edilen sabit biyokimyasal değerler, daha serbest diyet ve sıvı alımı, aneminin düzeltilmesi, hastaların kendini daha iyi hissetmesi ve hastaların bir alete bağımlı olmaksızın uzun mesafelere yolculuk edebilmeleri olarak gözlenmiştir (2).

Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre Türkiye'de 2004 yılında 28641 hastaya renal replasman tedavisi uygulanmaktadır. Bunların %78.4 HD, %13.4 periton diyalizi, %8,2 böbrek nakli ile tedavi edilmektedir. Böbrek yetmezlik nedenleri %23.1 diyabet, %19.8 hipertansiyon, %16.3 kronik glomerulonefrit, %5.3 ürolojik hastalıklar,

%4.9 kronik interstisyel nefrit, %5.3 kistik böbrek hastalıkları, %6.6 diğerleri, %18.3 sebebi bilinmeyen olarak belirtilmektedir (3).

Türk Nefroloji Derneği 2004 yılı verilerine göre 25321 hastaya HD, 3320 hastaya periton diyalizi uygulanmıştır. HD hastaların %62.8' EPO, %53.9'u parenteral Fe, %5'i oral Fe tedavisi almaktayken, PD hastalarının %56.7'si EPO, % 44.4'ü oral Fe alırken %15.4'ü parenteral Fe tedavisi almaktaydı (3).

2.1 Kronik böbrek hastalığında anemi:

Anemi, KBH'nın erken dönemlerinde gelişir, morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. KBH'da anemi, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalığında anemi bir çok faktöre bağlıdır. Bunlar:

- 1- Eritropoetin yetersizliği
- 2- Demir eksikliği
- 3- Hemoliz
- 4- Üremik toksinler
- 5- Yetersiz diyaliz
- 6- Kanama
- 7- Alüminyum birikimi
- 8- Hiperparatiroidi
- 9- Folik asit eksikliği

Diyalize giren hastaların %90'ında EPO eksikliğine bağlı anemi gelişmektedir (4). Günümüzde EPO tedavisinin başarılı sonuçları doğrultusunda anemide en önemli faktörün EPO eksikliği olduğu belirtilmektedir (5).

2.1.1- Kronik böbrek hastalığı anemisinin klinik ve laboratuvar özellikleri

Kronik böbrek hastalığı anemisi morfolojik olarak normokrom ve normositerdir. Hem düzeltilmiş retikülosit sayısı hem de serum eritropoetin düzeyleri böbrek yetmezliği olmayan benzer düzeyde anemisi bulunanlarla karşılaştırıldığında daha düşük düzeylerde bulunur. Fe parametreleri ve kemik iliği normaldir (5). Anemisi bulunan KBH olgularında

aneminin EPO eksikliği dışındaki diğer nedenlerini ortaya koymak için laboratuvar incelemesi yapılmalıdır. Bu amaçla öncelikle eritrosit indeksleri (ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama Hb konsantrasyonu (MCHC)), mutlak retikülosit sayımı, eritropoez için fonksiyone Fe parametreleri (hipokromik eritrosit oranı, serum transferrin saturasyonu, retikülosit Hb içeriği), Fe depoları için ferritin ve inflamasyon belirteci olarak C-reaktif protein (CRP) düzeyleri araştırılmalıdır. Daha kapsamlı bir taramada vitamin B₁₂ ve folik asit kan düzeyleri, paratroidhormon, hemoliz için testler (haptoglobin, indirekt bilirubin düzeyi, Coombs testi gibi), serum albümin düzeyi, Hb elektroforezi, serum/idrar protein elektroforezi ve gaitada gizli kan testi istenir (6). Gereken olgularda kemik iliği incelemesi yararlı sonuç verebilir. KBH anemisinin rutin değerlendirilmesinde serum EPO düzey tayini ve kemik iliği incelemesinin yeri yoktur. Normal serum EPO düzeyi 6-30 mU/mL olup, KBH'da serum EPO düzeyi normal sınırlar içinde bulunur. KBH olmaksızın anemisi gelişen olgularda, aneminin derecesiyle ilişkili olarak EPO düzeyi artar. Bu tip olgularda serum EPO değeri 100-200 mU/mL ve üzeri düzeylere erişir. KBH anemisi varlığında ise böyle bir EPO artışı görülmez. Bu durum KBH anemisinde doku hipoksisine karşı EPO cevabının bozulmasıyla açıklanmaktadır (7).

Böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça yeterli EPO üretilmemesine bağlı olarak anemi gelişimi ve derecesi artar. KBH anemisinin EPO ile düzeltilmesi döneminden önce hasta yakınmalarının çoğunun üremiyle ilişkili olduğu belirtilirdi. EPO tedavisi ile eritrosit kitlesinin artırılması renal fonksiyonda değişikliğe neden olmaksızın, pek çok fizyolojik ve semptomatik iyileşmeyi beraberinde getirmiştir. KBH olanlarda anemi erişkin erkekler ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda Htc <%37, Hb <12 g/dL, premenopozal kadınlar ve prepubertal dönemdeki olgularda Htc <%33, Hb <11 g/dL olarak belirtilmektedir (5).

2.1.2- Kronik böbrek hastalığında demir durumu

Kronik böbrek hastalığı anemisi tanısıyla EPO tedavisine başlamadan önce Fe depoları değerlendirilmelidir. KBH anemisi ön tanısıyla HD başlamadan önce değerlendirilen olguların %25-33'ünde Fe eksikliği varlığı gösterilmiştir (8).

KBH olgularında mutlak Fe eksikliği tanısı için serum Fe düzeyinin düşük olması, transferrin saturasyonunun %20 ve serum ferritin düzeyinin 100 ng/mL'nin altında olması gerekmektedir. MCV düşük ve hipokrom eritrositlerin yüzde değeri artmış (>%10) olabilir (7).

Vücut Fe depolarının normal veya yüksek olmasına rağmen serum Fe ve transferin saturasyonunun düşük ve serum ferritin >500 µg/L üzerinde (inflamatuvar veya enfeksiyöz durum olmaksızın) olması fonksiyonel Fe eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Fe eksikliği tespit edilen KBH olgularına Fe tedavisi başlanmalıdır. Hasta henüz HD tedavisine başlamamışsa, oral yoldan ve günlük 100 mg elemental Fe sağlayacak şekilde planlanmalıdır. Eğer HD başlanacak ve EPO tedavisi uygulanacak ise günlük gereksinim elemental Fe olarak 200 mg'a kadar artabilir (5).

2.1.3 Kronik böbrek hastalığında demir tedavisi

Demir redoks olaylarında elektron alış verişini sağlar, ayrıca hücre solunumunda yer alır. Fe'nin % 25-30'u karaciğer, dalak ve kemik iliğinde depo formunu oluştururken kalan fonksiyonel kısmın % 66-70'i Hb'de, %4-5'i myoglobinde, %0.6'sı Fe içeren enzimlerde, %0.1'i dolaşımda bulunur. Yetişkinlerde Fe kaybı düzensizdir ve vücuttaki total Fe depoları ince bağırsaklardan Fe absorbe edilme hızı ile kontrol edilir. Erkekler günde 0.6 mg, kadınlar ise yaklaşık iki katı kadar Fe kaybederler. Diyetle alınan Fe miktarı daha yüksek olsa da bağırsaktan kaybedilen miktarı karşılayacak miktarda Fe emilir, bu miktar besinle alınanın % 3-6'sı kadarıdır. Fe iki değerlikli hali ile (Fe⁺², ferröz form) kolayca emilir, ancak diyetteki şekli üç değerlikli halidir (Fe⁺³, ferrik form). Ferrik form mide salgıları ile çözünerek C vit ve diğer redükte edici maddelerle ferröz forma çevrilir ve çözünebilir kompleksler oluşmasına yardımcı olur. Organizmada önemi tartışılmaz olan Fe emilim veya atılımındaki dengesizlikler sonucu Fe eksikliği oluşabilmektedir.

Oral Fe tuzları (Fe sülfat, Fe glukonat ve Fe fumarat) öğünlerden 1 saat önce veya 2 saat sonra verilirse daha iyi emilir. HD uygulanan ve EPO tedavisi alanlarda günlük elemental Fe ihtiyacı 200 mg'a kadar yükselir. Hem bu ihtiyacı karşılamak, hem serum ferritin düzeyini 100 ng/mL, hem de transferrin saturasyonunu %20'nin üzerinde tutmak çoğu zaman oral Fe tedavisiyle mümkün olmadığından intravenöz Fe tedavisi önerilmektedir (9).

Kronik böbrek yetmezliğinde Fe dekstran, Fe glukonat ve Fe sükröz kullanılabilir intravenöz Fe preparatları olup (10), bunlardan Fe dekstran ve Fe sukroz ülkemizde bulunmaktadır. Fe dekstran nadir de olsa anafilaksiye neden olabildiğinden, diğer iki seçenek daha güvenli olarak kullanılmaktadır (11).

2.2 HEPSİDİN

Hepsidin diğer adıyla karaciğerden salınan antimikrobiyal peptid ilk olarak 2000 yılında insan plazmasında (12) ve 2001 yılında insan idrarında bulunmuştur (13). Aynı yıl Nicolas ve ark tarafından Fe metabolizması ile ilişkisi tespit edilmiştir (14).

2.2.1 Hepsidin'in yapısı:

İnsan idrar ve plazmasında değişik molekül ağırlığında üç çeşit; 20, 22 ve 25 aminoasitli hepsidin peptidleri bulunmuştur. Karaciğer hepsidin mRNA'sı içeren ana organdır ve hepsidin sentezinin yapıldığı ana yerdir (12,13,15).

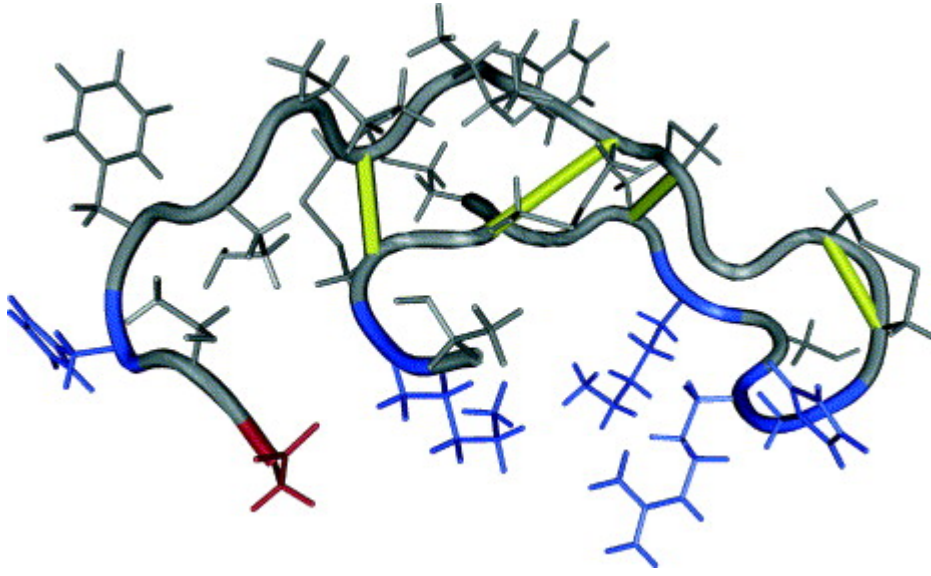
İnsan hepsidin geni (Hamp) 19. kromozomun uzun kolunda (19q13) yer alır. 2.5 kb'li Hamp geni (NCBI gen ID 57817) iki intron, üç ekson (128, 60 ve 203 bp) içerir ve 84 amino asitli hepsidin prekürsörünü yapan 0.4 kb'lı mRNA'yı kopyalar (16). Buda N terminalinden bölünerek 25 aminoasitli peptidi oluşturur (13). Değişik türler arasında birbirleriyle yakın ilişkili hepsidin gen ve peptidleri vardır (Şekil 1) (13).

İnsanda sadece bir hepsidin geni olmasına rağmen farelerde iki tane gen vardır. Fakat sadece hepsidin 1 geninin Fe metabolizmasında rolü var gibi görünmektedir (17).

İnsan 25 aminoasitli hepsidin peptidi sistinden zengindir, dört disülfid bağı içerir ve spektrofotometrede dairesel iki renklilik gösterir. Nükleer magnetik rezonans spektroskopide dört disülfid bağları tarafından U şeklinde stabilize bir form şeklinde olduğu gösterilmiştir (şekil 2) (18).

hHEP	DTHFPICIFCCGCCRSK-CGMCCKT
pHEP*	DTHFPICIFCCGCCRKAI-CGMCCKT
rHEP*	DTNFPICLFCCCKCKNSS-CGLCCIT
mHEP*	DTNFPICIFCCCKCCNNSQ-CGICCKT
bHEP	GCRFCNCCPNMSGCGVCCRF
fHEP*	ISHISLCRWCCNCKKANKGCGFCCKT
gHEP*	GIK---CKFCGCTPGV-CGVCCR

Şekil 1: Memeli ve balıkların hepsidin gen dizilimi (13). H; insan, P; domuz (domuz hepsidin 1, hepsidin 2 ye göre daha çok insan hepsidinine benzemektedir), R; rat, M; fare(fare hepsidin 1 insan hepsidininin fonksiyonel benzeridir), B; levrek, F;dilbalığı G; longjawed mudsucker



Şekil 2: Hepsidin'in nükleer magnetik rezonans yapısı: Ana yapısı ve yan zincirleri görülmektedir. Pozitif yükler mavi, negatif yükler kırmızı, disülfid bağları sarı olarak görülmektedir (18).

2.2.2 Hepsidin sentezi ve yıkımı:

Hepsidin ağırlıklı olarak karaciğerden sentezlenmesine rağmen, böbrek, kalp, iskelet kası, beyin, akciğer, testis, mide ve pankreasdan da salındığı tespit edilmiştir (15). Daha sonra yapılan bir çalışmada fare, rat ve insanlarda böbrekte hepsidin yıkımının yanında epitelyal tübül ve toplayıcı kanalda üretiminde olduğu gösterilmiştir (19).

Hepsidin 84 aminoasitli preprohepsidin olarak sentezlenir. N terminal ucundan 24 amino asit ayrıldıktan sonra 60 aminoasitli prohepsidin olarak hepatosit bazolateral membranından kana geçer (15). Prohormonun işlendiği yer tam olarak bilinmemektedir. Propeptid konvertazın kanda veya kapiller hücre membranında olduğu tahmin edilmektedir (20). Halen matür 20, 22 ve 25 aminoasitli hepsidin peptidlerinin serum konsantrasyonları hakkında kesin bilgi yoktur. Fakat kolay tespit edilen 60 amino asitli prohepsidin düzeyi Kulaksız ve ark'nın yaptığı çalışmada sağlıklı insanlarda ortalama 106 ng/ml olduğu tespit edilmiştir (21).

Hepsidin salınımının moleküler mekanizması halen belli değildir. Hepsidin promoter geni CCAAT/enhancerbinding protein ve hepatosit nükleer faktör 4 bağlantı noktaları içerdiği, CCAAT/enhancerbinding protein alfanın hepsidin mRNA sentezini arttırdığı hepatosit nükleer faktör 4'ün ise azalttığı gösterilmiştir (22).

İdrar hepsidin düzeyi ile hepatik hepsidin mRNA salınımı arasında doğru orantı olduğu, hepsidin seviyesi ile hepatik Fe depoları, hemoglobin seviyesi ve hepatik fonksiyonlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (23).

2.2.3 Hepsidin sentezinin düzenlenmesi

2.2.3.1 Demir ve oksijen tarafından hepsidin sentezinin düzenlenmesi

Farelerde deneysel olarak yapılan anemide hepsidin mRNA düzeylerinin azaldığı, insan HepG2 ve Hep3B hepatom hücrelerinde anemi olmadan hipoksi durumunda hepsidin kopyalanmasının azaldığı gösterilmiştir (24). Hepatik adenomaları olan hastalarda dirençli anemi ile birlikte hepsidin seviyesinin yüksek olduğu, adenom çıkartıldıktan sonra aneminin düzelmesiyle beraber hepsidin seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (25).

Aşırı Fe yüklenmesi durumlarında da hepsidini sentezi düzenlenmektedir. Diyetle veya transfüzyonla Fe verildiğinde hepsidin sentezinin arttığı gösterilmiştir (26). Hemokromatozisli hastalarda yapılan çalışmalarda hepsidin gen mRNA yokluğunda aşırı Fe birikimi olduğu gösterilmiştir (42).

2.2.3.2 İnflamasyonda düzenleme:

Fare, balık ve insanlarda, hepsidin sentezinin enfeksiyon ve inflamasyon durumunda önemli derecede arttığı gösterilmiştir (15). Epididimit ve sepsisi olan hastaların birinci gününde idrar hepsidin düzeyinin yüksek olduğu tedavi ile iyileşmenin olduğu günlerde bu düzeyin gittikçe azaldığı ve 25. günde ise tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu gösterilmiştir (27). Farelerde turbentin enjeksiyonu ile yapılan inflamasyon durumunda karaciğerde hepsidin mRNA düzeyinin altı kat arttığı, serum Fe'in iki kat azaldığı (24), levrek hepsidin geninin bakteriyemi durumunda arttığı gösterilmiştir (28). Tip 2 akut faz inflamasyon durumunda insan hepatosit kültürlerinde interlökin 6 (İL-6)'nın hepsidin seviyesini arttırdığı, interlökin-1 (İL-1) ve tümör nekrozis faktör- α 'nın ise etki etmediği, inflamasyon süresince hepsidin düzeylerinin yüksekliğiyle beraber serum Fe'inin düşük olduğu gösterilmiştir (26). Hepatosit kültürüne İL-6 antikoru eklendiğinde ise hepsidin seviyesinde artma olmadığı, İL-6 üretimi engellenen farelerde hepsidin mRNA'nın baskılandığı, İL-6 infüzyonu verilen insanlarda hepsidin salınımının arttığı bununla beraber belirgin bir şekilde serum Fe'inin ve transferin saturasyonunun düştüğü belirtilmiştir (26). Bunun yanında başka bir çalışmada hepsidin kopyalanmasının sadece İL-6 ile olmadığı İL-1 α ve İL-1 β ile olduğu, hatta İL-1'in İL-6'dan daha fazla hepsidini arttırdığı gösterilmiştir (29).

2.2.4 Hepsidin etkileri:

2.2.4.1 Antimikrobiyal etkisi:

İnsan hepsidininin, in vitro ortamda 10-30 μ M konsantrasyonda antibakteriyel etkisinin en fazla *E.coli*'de görüldüğü, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *C. albicans*, grup B Streptokok'da daha az etki ettiği, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı ise bu etkinin olmadığı gösterilmiştir (13). İn vivo olarak gram pozitif ve gram negatif enfeksiyon durumunda saatler içinde levrek karaciğerinde hepsidin gen kopyalanmasının arttığı, 24-48 saat içinde

bazal düzeyinin 4-5 katına çıktığı gösterilmiş ve levrekde antimikrobiale savunmada anahtar rol oynayabileceği, levrek ve insan hepsidinin yapısal olarak birbirine benzediği, bu nedenle benzer antimikrobiyal etkilerin insanda da olabileceği öne sürülmüştür (30). İdrar hepsidin konsantrasyonu genelde 10-100 ng/ml'dir ve enfeksiyon durumunda en azından on kat artabildiği saptanmıştır (27).

2.2.4.2 Demir düzenleyici etkisi:

Farelere aşırı Fe verildiğinde hepsidin üretiminin arttığını gösterilmesiyle ilk defa Fe metabolizmasında hepsidin etkili olduğu öne sürülmüştür (15). Transgenik fare modellerinde, hepsidin yokluğunda özellikle karaciğer ve pankreasda daha fazla Fe'in depolandığı ve kontrol grubuna göre serum Fe seviyesinin 1.7 oranında arttığı gösterilmiştir (14). Aşırı hepsidin üreten farelerin doğumdan birkaç saat sonra öldüğü, sadece mozaik transgenik farenin yaşadığı ve bunda da ciddi Fe eksikliğine bağlı anemi olduğu (31) ve farelere hepsidin enjekte edildikten sonra serum Fe düzeylerinde hızlı bir düşüşün olduğu gösterilmiştir (32).

Farelerde barsaklardan Fe emiliminde hepsidin etkilerini araştıran bir çalışmada hepsidin duodenumdan Fe emilimini düzenleyerek vücut Fe seviyesini kontrol ettiği gösterilmiştir (33).

2.2.5 Hepsidin etki mekanizması:

Diyetteki demir ferrik (Fe^{+3}) formda bulunur. Ferrik demirin emilim sırasında ferrikredüktaz enzimi (duodenal sitokrom B) tarafından ferröz (Fe^{+2}) forma dönüştürülür ve ferröz demir taşıyıcı dikatyonik metalik transporter (DMT1) tarafından hücre membranında ferroportine bağlanarak enterositin içine Fe alınır. Barsak hücrelerinde bir kısım Fe barsak ferritini olarak depo edilir (34). Fe eksikliği olan ratlarda duodenumda Fe taşıyıcıların salınımı ile ters olarak hepsidin salınımının olduğu, şayet hepsidin seviyesi düştüğünde DMT1 ve ferroportin yapımının arttığı, hepsidin seviyesi yükseldiğindeyse DMT1 ve ferroportin yapımının azaldığı gösterilmiştir (35). Doku kültürlerinde hepsidin ferroportine bağlandığı, bağlandıktan sonra ferroportinin hücre içine alındığı ve yıkıldığı, bunun sonucunda da hücre içine Fe alımının azaldığı, böylece Fe dengesinin

sağlanmasında hepsidin tarafından ferroportinin düzenlenmesi ilk basamak olduğu öne sürülmüştür (36) (Şekil 3).

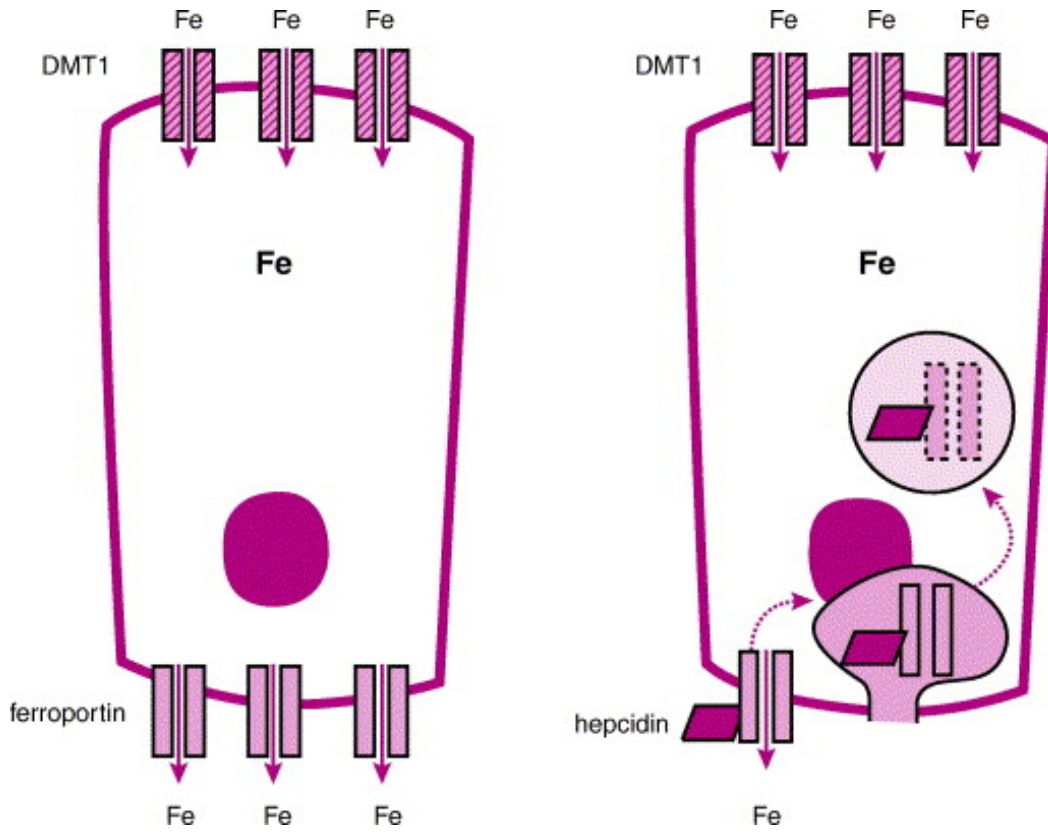
Hemokromatik farelerde yapılan çalışmada hepsidinin ferroportini baskılayarak incebarsakdan Fe emilimini ve makrofajlardan Fe salınımını azalttığı bunun sonucunda da serum demirinin azaldığı gösterilmiştir (37).

Makrofajdan salınan demirin düzenlenmesinde de enterositlerdeki benzer hepsidin ferroportin arası ilişki vardır. Hepsidin üretiminin fazla olduğu inflamasyon durumlarında Fe içeren makrofajların karakteristik olarak bulunması benzer mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Hepsidin varlığında ferroportin hücre içine alındığı, Fe salınımının engellendiği ve demirin makrofaj içinde biriktiği gösterilmiştir (38).

2.2.6 Hastalıklarda hepsidinin rolü

2.2.6.1 İnflamasyon anemisi:

HIV, tuberküloz, bakteriyel endokardit, osteomyelit gibi kronik enfeksiyonlarda ve günler içinde gelişebilen sepsiste inflamasyon anemisi ortak sonuçtur. Romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, multiple myelom ve diğer maligniteler gibi enfeksiyon dışı durumlarda da inflamasyon anemisi görülür. Genellikle anemi normositik normokromikdir, nadir olarakta hipokromik mikrositer olabilir. Bu anemi, serum Fe ve Fe bağlama kapasitesinin (transferrin) azalması, ferritinin artması, makrofajlarda ve monositlerde (39) Fe birikimi ve depolardan Fe hareketinin bozulması ile karakterizedir. Son çalışmalar göstermiştir ki sitokin aracılıklı hepsidin üretimi artarak inflamasyonda serum Fe düşüklüğüne sebep olmaktadır (26). Makrofajdan plazmaya verilen Fe, hepatositlerde depolanan Fe, diyetle alınan enterositlerdeki Fe hepsidin aracılıklı inhibisyonla serum Fe düşüklüğüne sebep olur. Çünkü transferindeki demirin çoğu kemik iliği içindir, hepsidin fazlalığı sonucundaki serum Fe düşüklüğü hemoglobin sentezi ve eritrosit üretimi için kullanılabilir Fe miktarını azaltır. Bu yüzden inflamasyon ve enfeksiyonda oluşan serum Fe düşüklüğüne bağlı yan etki olarak inflamasyon anemisi gelişir.



Şekil 3: Enterosit bazolateral membran üzerindeki ferroportin ve hepcidin arasındaki ilişkinin şematize edilmesi.

Klinik ve deneysel çalışmalarda hepsidin üretimini fazla olduğu durumlarda anemi olduğu gösterilmiştir. Hepsidin aşırı üretimi yapan transgenik farelerde (31) ve otonomik hepsidin üreten karaciğer tümörlerinde (25) ciddi anemi görülmüştür. Ayrıca enfeksiyon veya inflamasyona bağlı anemi ve serum Fe düşüklüğü durumlarında idrarda hepsidin salınımının arttığı, tip 2 akut faz cevabında İL-6 fazlalığı ile beraber hepsidin üretimini uyarıldığı ve anemi ile birlikteliği gösterilmiştir (27). Deneysel olarak İL-6 infüzyonu verilen sağlıklı gönüllülerde 2 saat içinde idrar hepsidin salınımının arttığı, serum demirinin azaldığı gösterilmiştir (26). Benzer şekilde sağlıklı insanlara lipopolisakkarit verilerek yapılan in vivo inflamasyon durumunda İL-6 ile birlikte hepsidin düzeyinin arttığı, bununla beraber serum demirinin düştüğü ve anemi geliştiği gösterilmiştir (40).

Yapılan in vitro çalışmada demirden bağımsız olarak düşük EPO düzeylerinde (<0.5 U/ml) eritrosit koloni formasyonunun engellendiği 1.0 U/ml düzeyinde bu engellenmenin olmadığı, 0.3 U/ml EPO konsantrasyonunda HCD57 eritrolösemik hücrelerde antiapoptotik protein pBad salınımının kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda da kronik hastalık anemisinde hepsidin Fe metabolizmasındaki etkilerin yanında eritroid progenitor hücre proliferasyonu ve eritrosit yaşam ömrü üzerinede etkileri olabileceğini öne sürmüşlerdir (41).

2.2.6.2 Herediter hemokromatozis

İnsanlarda ve diğer memelilerde fazla Fe'yi atacak herhangi bir mekanizma yoktur. Bu nedenle Fe dengesi yalnızca Fe alımının dengelenmesi ile yapılabilmektedir. Herediter hemokromatozis diyetle alınan demirin aşırı emilimi, transferin saturasyonu, ferritin ve diğer Fe bağlayan proteinlerin artması sonucunda vital organlarda Fe depolarının artması ile karakterizedir. Serbest Fe toksiktir ve reaktif oksijen üretiminin katalize etmesine neden olur. Hemokromatozis karaciğer yetmezliğine, kardiyomyopatiye, endokrin bezlerin zarar görmesine, ve eklem hasarlanmasına neden olur. Yaşlı erkekleri etkileyen HFE gendeki mutasyon sonucu otozomal resesif geçen en sık görülen Tip 1 formudur. Tip 3 benzer fenotipe sebep olur fakat transferrin reseptör 2'de mutasyon vardır. Genç erkek ve kadınları eşit etkileyen tip 2 juvenil hemokromatoziste hepsidin geni (HAMP) veya hemojuvelin genindeki mutasyon sonucunda otozomal resesif olan çok daha ciddi fenotip oluşur. Tip 4 de ise otozomal dominant olan ferroportindeki mutasyon

sonucunda diğer hemokromatozisten ayırd edilen özellik olarak hepatositte daha fazla kupffer hücrelerde Fe birikimi ile kendini gösterir (42).

Sık kan transfüzyonu sonucunda oluşan kazanılmış aşırı Fe yükünde idrarda hepsidin atılımı artmıştır (27). HLA bağımlı HFE gendeki mutasyonlar sonucu oluşan herediter hemokromatozis tip 1 formunda bu durum yoktur. Bu form yaşlıları etkiler ve düşük klinik geçişe sahiptir. Bu hastalık formunda yapılan birkaç çalışma göstermiştir ki Fe yüklenmesi olan hastalarda uygunsuz bir şekilde hepsidin düşük bulunmuştur (43, 44). Bundan başka HFE hemokromatozisli fare modelinde kusur düzeltildiğinde hepsidinin aşırı üretime geçtiği gösterilmiştir (45). Bu da hepsidinin normal düzenlenmesinde HFE genine ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir ve HFE mutasyonunun zararlı etkileri hepsidin eksikliğine sebep olmaktadır. Hepsidin eksikliği ve hemokromatozis arasındaki nedensel kavram juvenil hemokromatozise neden olan iki gen defektinin belirlenmesinde de desteklenmiştir. Bunlardan birincisi HAMP hepsidin geninin kendisi (16) ve yeni keşfedilen, membran proteini kodlayan hemojuvelindir (46). Bu defektlerin herhangi birinin olduğu hastalarda idrarda hepsidin yoktur veya çok az miktardadır. Herediter hemokromatozisin diğer formlarında ise hepsidinin rolü halen araştırılmaktadır.

2.2.6.3 Kronik böbrek yetmezliği ve hepsidin:

Böbrek fonksiyonlarında azalma ile birlikte prohepsidin düzeylerinin doğru orantılı arttığı tespit edilmiş ve bununla eritrosit indeksleri ve Fe durumu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (47).

Sağlıklı kontrol grubunda prohepsidin düzeyi 51.6 – 153.4 ng/ml (ortalama 106.2 ng/ml), herediter hemokromatozisli hastalarda 12.1 – 153.9 ng/ml (ortalama 70.2 ng/ml), ve HD hastalarında 31.1 – 471.3 ng/ml'dir (ortalama 148.1 ng/ml) (21). Başka bir çalışmada sağlıklı kontrol grubunda prohepsidin düzeyi 53.33 ± 17.81 ng/ml, HD hastalarında 205.7 ± 106.16 ng/ml tespit edilmiştir (48).

HD hastalarında prohepsidin düzeylerinin arttığı, diyaliz işleminin prohepsidin düzeyini arttırmadığı, parenteral Fe verildiğinde 4-48 saat içinde prohepsidin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Demir yüklenmesi olduğu durumlarda (satürasyon indeksi %45'in

üzerinde olanlarda) ise parenteral Fe verilmekle prohepsidin düzeyinin yükseldiği tespit edilmiş ve bunun HD giren hastalarda aşırı Fe birikimi olduğu hakkında fikir verebileceği öne sürülmüştür.

Prediyaliz hastalarında prohepsidin yüksekliği ile hemoglobin, hematokrit, serum demiri, transferin, ferritin arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (49).

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda prohepsidin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (48,50,51). Fakat HD hastalarında prohepsidin düzeyi ile anemi parametreleri arasında çelişkili bilgiler elde edilmiştir. Bunlar düzenli HD uygulanan hastalarda prohepsidin salınımının hematokrit ile pozitif korele olduğu, İL-6, ferritin, Fe Saturasyon indeksi, Fe bağlama kapasitesi ve EPO uygulaması ile bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (50). Buna zıt olarak başka bir çalışmada prohepsidin ile ferritin arasında pozitif bir korelasyon olduğu hematokrit, ile arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (51). HD hastalarının çoğunda düşük derecede karaciğer inflamasyonu olduğu, bununda prohepsidin seviyesini yükseltebileceği, EPO tedavisinin ise prohepsidin seviyesini etkileyebileceği belirtilmiştir (48).

Kütle spektrofotometrisi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise serum hepsidin 25 düzeyinin serum ferritini ve İL-6 düzeyleri ile birliktelik gösterdiği, HD'e giren hastalarda hepsidin 25'in biriktiği gösterilmiştir (52).

SAPD uygulanan hastalarda prohepsidin düzeyi hakkında bir bilgi bulunamadı.

Çalışmamızda HD hastaları ile SAPD hastalarının prohepsidin düzeyini kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla HD' e giren 40 hasta, SAPD uygulanan 40 hasta ve kontrol grubu olarak 38 sağlıklı kişiyi almayı planladık. Hastalarda prohepsidin seviyesini etkileyebilecek akut veya kronik inflamasyonu, malignitesi, akciğer ve karaciğer hastalığı, demir eksikliği dışında anemisi olanları ve demir eksikliği veya demir fazlalığı olanları çalışmaya dahil etmedik.

3. Gereç ve Yöntem :

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesinde en az üç aydır HD ve SAPD programında olan 18 yaş üstü 80 son dönem böbrek yetmezlikli hastalar ile herhangi bir hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet yönünden benzer 38 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Çalışmaya alınan 80 diyaliz hastasının 40'ı HD, 40'ı SAPD programındaydı. HD grubunun 19'u erkek, 21'i kadın, yaş ortalaması 51.3 ± 14.8 yıl, ortalama HD süresi 36.7 ± 17.6 aydı. SAPD grubunun 18'i erkek, 22'si kadın, yaş ortalaması 48.6 ± 11.8 yıl, ortalama SAPD süresi $40.4 \pm 20,8$ aydı. 38 kontrol grubunun 16'sı erkek, 22'si kadın, yaş ortalaması 51.1 ± 13.6 yılı.

Malignitesi, demir depo hastalığı, kronik karaciğer ve akciğer hastalığı, viral hepatiti, hamileliği, kronik veya akut inflamasyonu (sedimantasyon > 40 mm/saat ve CRP >10 mg/dl üzerinde olanlar), altı ay içerisinde herhangi bir kan kaybı, böbrek yetmezliği dışında anemi nedeni, vitamin B₁₂, folik asit eksikliği, incebarsak, mide, duodenum ameliyatı olanlar, son bir buçuk ayda kan transfüzyonu veya son 10 gün içinde parenteral demir tedavisi alanlar, serum ferritin değerleri 100 ng/ml altında veya 800 ng/ml üstünde olanlar ve 300Ü/kg/hf üstünde Epo tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hemodiyalize giren hastalara haftada 3 kez, 4 saat süreyle, 250-300 ml/dk kan akım hızında hemofan diyalizer (İdems, modifiye selulozik, 1.5m², düşük geçirgenlikli, semisentetik, ultrafiltrasyon katsayısı 7,2 olan hollov fiber, nonpirojen, etilen oksit ile sterilize edilmiş, tek kullanımlık) kullanılarak 500ml/dk diyalizat akım hızında, 34 mEq/L bikarbonat, 5 mmol/L asetat, 1,75 mmol/L kalsiyum, 140 mmol/L sodyum, 2 mmol/L potasyum, 0,5 mmol/L magnezyum içeren, 37⁰C ısıda diyalizat ile hemodiyaliz uygulandı. Üre azalma oranı %65 üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildi. Hemodiyaliz sırasında antikoagülasyon için standart doz heparin uygulandı.

Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalara günde 4 değişim 2000 cc ile ultrafiltrasyon durumuna göre çeşitli oranda dekstrozu (%1.36, %2.27, %3.86 Dekstroz,

Dianel, Eczacıbaşı-Baxter) solüsyonlar kullanıldı. Son üç ayda peritonit atağı geçirenler, ultrafiltrasyon yetersizliği olanlar çalışmaya alınmadı.

HD hastalarından hafta içi ilk seansdan önce, periton diyaliz hastalarından kontrol gününde ve sağlıklı kişilerde aç karnına kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinde glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), total kolesterol, trigliserid, parathormon, serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), transferin saturasyonu, ferritin, vitamin B₁₂, folik asit, sedimentasyon, C reaktif protein (CRP), hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), ortalama korpuskuler volüm (MCV), ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), beyaz küre, platelet ve prohepsidin parametreleri ölçüldü. Her 3 grupta kan örnekleri Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında 4⁰C'de santrifüj edilerek çalışıldı. Serum BUN, kreatinin, ürik asit, albumin, kalsiyum, fosfor, SD, SDBK, kolorimetrik ölçümlerle (Modular D/P, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), CRP, immünonefelometri ve yüksek hassasiyetli CRP ayırıcı (Behring Nephelometer BN-100, Dade Behring Marburg, Germany) ile ölçüldü. İntakt parathormon düzeyi, solid faz, iki yönlü, kemiluminessent enzim işaretli immünometrik ölçüm ile tayin edildi (Diagnostic Product Corporation, LA, CA, U.S.). Kemiluminessent mikropartikül enzim immün assey (CMIA) yöntemi, serum ferritin düzeyinin nicel ölçümü için kullanıldı (Architect, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, U.S.A.). Ölçüm ayarları, üretici ticari firmaların kullanım talimatları doğrultusunda yapıldı.

Prohepsidin kiti DRG instruments, Marburg, Germany firmasından temin edildi. Çalışma gününe kadar 4⁰C'de orijinal ambalajına herhangi bir değişiklik yapılmadan saklandı. Prohepsidin düzeyi bakmak için alınan kanlar 4⁰C'de 10 dakika süresince 2500 devir/dk santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Hemolitik, ikterik ve lipemik serumlar çalışmaya alınmadı. Serumlar -20⁰C'de kit temin edilene kadar bekletildi. Çalışma günü serumlar oda ısısında erimeye bırakıldı. Serum çözüldükten sonra prohepsidin düzeyi ELİZA yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 11.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanında normal dağılım gösteren niceliksel verilerin

karşılaştırılmasında student t testi ve one way anova, normal dağılım göstermeyen olgularda Kruskal Vallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korrelasyon analizi ile test edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. Bulgular:

Çalışmaya alınan grupların demografik özellikleri tablo 4.1’de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. HD ve SAPD grubunda yaş, cinsiyet ve diyaliz süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 4.1: Grupların demografik özellikleri.

parametreler	HD	SAPD	KONTROL	p*
	n = 40	n =40	n = 38	
Erkek/Kadın	18/22	19/21	16/22	p>0.05
Yaş (yıl)	48.6 ± 11.8	51.3 ± 14.8	51.1 ± 13.6	p>0.05
Diyaliz süresi (ay)	40.4 ± 20.8	36.7 ± 17.6	-	p>0.05

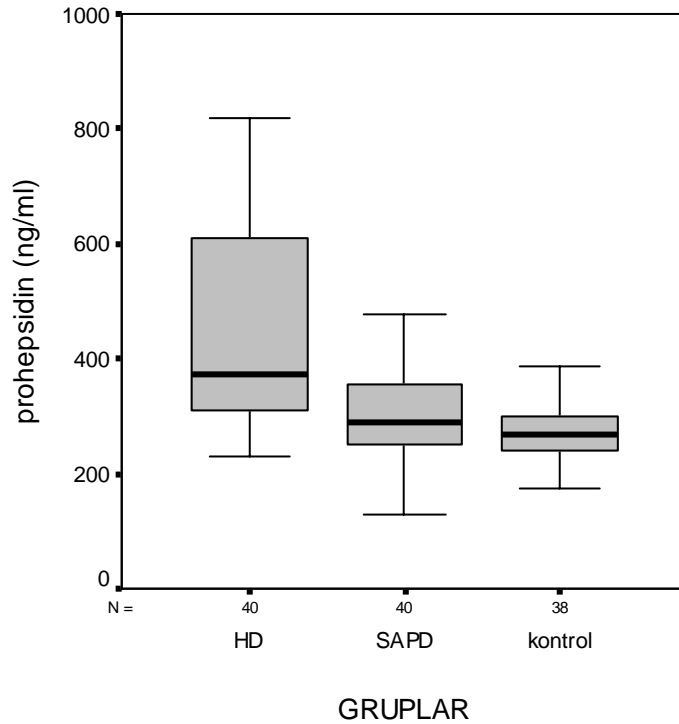
* Üç grup karşılaştırılma p değeri

Son dönem böbrek yetmezlik nedenleri HD ve SAPD grubunda ayrı ve birlikte olarak Tablo 4.2 de özetlenmiştir. HD hastalarının 8’inde (%20) diabetes mellitus (DM), 6’sında (%15) hipertansiyon (HT), 6’sında (%15) glomerulonefrit (GN), 8’inde (%20) tubulointerstisyel nefrit (TIN), 12’sinde (%30) bilinmeyen etiyolojik nedenler oluşturmaktaydı. SAPD hastalarının 13’ünde (%32.5) DM, 5’inde (%12.5) HT, 1’inde (%2.5) GN, 9’unda (%22.5) TIN, 10’nunda (%25) bilinmeyen, 2’sinde (%5) diğer etiyolojik nedenler oluşturmaktaydı. Etiyolojik nedenler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.2: Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri.

Etiyoloji	HD		SAPD		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
DM	8	20	13	32.5	21	26.25
HT	6	15	5	12.5	11	13.75
GN	6	15	1	2.5	7	8.75
TIN	8	20	9	22.5	17	21.25
Bilinmeyen	12	30	10	25	22	27.5
Diğer	0	0	2	5	2	2.5
TOPLAM	40	100	40	100	80	100

Prohepsidin düzeyleri HD grubunda 229.3 - 820.3 ng/ml (ortalama 433.3 ± 68.4 ng/ml), SAPD grubunda 130.2–724.9 ng/ml (ortalama 323.3 ± 125.2 ng/ml) ve kontrol grubunda 174.5 – 448.2 ng/ml (ortalama 272.6 ± 50.7 ng/ml) tespit edildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda serum prohepsidin düzeyleri her üç grup arasında anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.0001$). HD hastalarında SAPD hastalarına (433.3 ± 68.4 ng/ml, 323.3 ± 125.2 ng/ml, $p < 0.001$) ve kontrol grubuna göre (433.3 ± 68.4 ng/ml, 272.6 ± 50.7 ng/ml, $p < 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Serum prohepsidin düzeyi yönünden SAPD ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (323.3 ± 125.2 ng/ml, 272.6 ± 50.7 ng/ml $p > 0,05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Gruplarda prohepsidin düzeyi

Grupların tam kan sayımı parametreleri yönünden karşılaştırmaları tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Hemoglobin yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 10.7 ± 1.4 g/dl, SAPD ortalama 10.4 ± 1.4 g/dl, $p > 0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile kontrol (HD ortalama 10.7 ± 1.4 g/dl, kontrol ortalama 13.6 ± 1.1 g/dl, $p < 0.0001$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 10.4 ± 1.4 g/dl, kontrol

ortalama 13.6 ± 1.1 g/dl, $p < 0.0001$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Tablo 4.3: Grupların tam kan sayımı parametreleri yönünden karşılaştırılmaları.

Parametreler	HD	SAPD	Kontrol	p*
	n=40	n=40	n=38	
Hb gr/dl	10.7 ± 1.4	10.4 ± 1.4	13.6 ± 1.1	p<0.0001
Htc %	31.2 ± 4.3	30.1 ± 4.3	40.7 ± 3.5	p<0.0001
MCV fl	89.1 ± 4.8	88.3 ± 6.3	86.1 ± 5.0	p<0.045
MCHC g/dl	34.1 ± 1.2	34.3 ± 0.9	33.8 ± 0.6	p<0.015
Beyaz Küre K/mm³	7137.5 ± 1629.3	7907.5 ± 1568.1	6888.1 ± 1550.3	p<0.014
Trombosit K/mm³	228.6 ± 62.0	307.0 ± 79.7	235.9 ± 45.3	p<0.0001

* Üç grup karşılaştırılma p değeri

Hematokrit yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 31.2 ± 4.3 %, SAPD ortalama 30.1 ± 4.3 %, $p > 0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile kontrol (HD ortalama 31.22 ± 4.39 %, kontrol ortalama 40.7 ± 3.5 %, $p < 0.0001$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 30.1 ± 4.3 %, kontrol ortalama 40.7 ± 3.5 %, $p < 0.0001$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

MCV yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 89.1 ± 4.8 fl, SAPD ortalama 88.3 ± 6.3 fl, $p > 0.05$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 88.3 ± 6.3 fl, kontrol ortalama 86.1 ± 5.0 fl, $p > 0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). HD ile kontrol (HD ortalama 89.1 ± 4.8 fl kontrol ortalama 86.1 ± 5.0 fl, $p < 0.041$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

MCHC yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 34.1 ± 1.2 g/dl, SAPD ortalama 34.3 ± 0.9 g/dl, $p > 0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 34.3 ± 0.9 g/dl, kontrol ortalama 33.8 ± 0.6 g/dl, $p < 0.015$) ve HD ile kontrol (HD ortalama 34.1 ± 1.2 g/dl, kontrol ortalama 33.8 ± 0.6 g/dl, $p < 0.007$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Beyaz küre yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 7137.5 ± 1629.3 K/mm³, SAPD ortalama 7907.5 ± 1568.1 K/mm³, $p>0.05$) ve HD ile kontrol (HD ortalama 7137.5 ± 1629.3 K/mm³, kontrol ortalama 6888.1 ± 1550.3 K/mm³, $p>0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 7907.5 ± 1568.1 K/mm³, kontrol ortalama 6888.1 ± 1550.3 K/mm³, $p<0.015$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Trombosit yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile kontrol (HD ortalama 228.6 ± 62.0 K/mm³, kontrol ortalama 235.9 ± 45.3 K/mm³, $p>0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile SAPD (HD ortalama 228.6 ± 62.0 K/mm³, SAPD ortalama 307.0 ± 79.7 K/mm³, $p<0.0001$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 307.0 ± 79.7 K/mm³, kontrol ortalama 235.9 ± 45.3 K/mm³, $p<0.0001$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Grupların serum demir depoları yönünden karşılaştırmaları tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Serum demiri yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 72.5 ± 28.8 µg/dl, SAPD ortalama 66.2 ± 21.4 µg/dl, $p>0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile kontrol (HD ortalama 72.5 ± 28.8 µg/dl, kontrol ortalama 94.3 ± 31.6 µg/dl, $p<0.002$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 66.2 ± 21.4 µg/dl, kontrol ortalama 94.3 ± 31.6 µg/dl, $p<0.0001$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Tablo 4.4: Grupların serum demir depoları yönünden karşılaştırılmaları.

Parametreler	HD	SAPD	Kontrol	p*
	n=40	n=40	n=38	
Serum demiri µg/dl	72.5 ± 28.8	66.2 ± 21.4	94.3 ± 31.6	p<0.0001
SDBK µg/dl	210.3 ± 34.1	230.7 ± 39.9	335.6 ± 50.5	p<0.0001
Transferrin saturasyonu %	35.8 ± 12.0	29.7 ± 10.5	28.8 ± 10.1	p<0.01
Ferritin ng/ml	450.3 ± 202.3	281.5 ± 156.0	46.57 ± 29.5	p<0.0001

* Üç grup karşılaştırılma p değeri

SDBK yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 210.3 ± 34.1 µg/dl, SAPD ortalama 230.7 ± 39.9 µg/dl, $p > 0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile kontrol (HD ortalama 210.3 ± 34.1 µg/dl, kontrol ortalama 335.6 ± 50.5 µg/dl, $p < 0.0001$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 230.7 ± 39.9 µg/dl, kontrol ortalama 335.6 ± 50.5 µg/dl, $p < 0.0001$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Transferin saturasyonu yönünden grupların karşılaştırılmasında SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 29.7 ± 10.5 %, kontrol ortalama 28.8 ± 10.1 %, $p > 0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile kontrol (HD ortalama 35.8 ± 12.0 %, kontrol ortalama 28.8 ± 10.1 %, $p < 0.02$) ve SAPD ile HD (SAPD ortalama 29.7 ± 10.5 %, HD ortalama 35.8 ± 12.0 %, $p < 0.04$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Ferritin yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 450.3 ± 202.3 ng/ml, SAPD ortalama 281.5 ± 156.0 ng/ml, $p < 0.0001$), HD ile kontrol (HD ortalama 450.3 ± 202.3 ng/ml, kontrol ortalama 46.5 ± 29.5 ng/ml, $p < 0.0001$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 281.5 ± 156.0 ng/ml, kontrol ortalama 46.5 ± 29.5 ng/ml, $p < 0.0001$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ferritin düzeyi en yüksek HD grubunda. en düşük kontrol grubunda tespit edildi.

Gruplarının laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırmaları Tablo 4.5'de özetlenmiştir.

Total protein yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (HD ortalama 7.1 ± 0.4 g/dl, SAPD ortalama 6.7 ± 0.8 g/dl, $p > 0.0167$). HD ile kontrol (HD ortalama 7.1 ± 0.4 g/dl, kontrol ortalama 7.4 ± 0.3 g/dl, $p < 0.0001$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 6.7 ± 0.8 g/dl, kontrol ortalama 7.4 ± 0.3 g/dl, $p < 0.0001$) grubu arasında kontrol grubunda total protein düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 4.5: Gruplarının laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırmaları

Parametreler	HD	SAPD	Kontrol	p*
	n=40	n=40	n=38	
T.Protein g/dl	7.1 ± 0.4	6.7 ± 0.8	7.4 ± 0.3	p<0.0001
Albumin g/dl	4.1 ± 0.2	3.7 ± 0.5	4.4 ± 0.2	p<0.0001
ALT IU/L	14.0 ± 8.1	15.4 ± 7.9	21.1 ± 11.7	p<0.001
ALP IU/L	118.7 ± 69.9	99.7 ± 48.7	69.7 ± 16.7	p<0.0001
T.Kolesterol mg/dl	185.9 ± 49.2	207.0 ± 51.9	186.8 ± 31.4	p>0.05
Trigliserid mg/dl	198.4 ± 135.7	198.9 ± 128.0	142.7 ± 70.1	p>0.05
CRP mg/L	4.5 ± 1.5	4.8 ± 1.6	4.1 ± 1.6	p>0.05
Sedimantasyon mm/sa	26.6 ± 7.8	29.2 ± 5.6	11.0 ± 6.5	p<0.0001
VitB12 pg/ml	549.1 ± 469.8	447.4 ± 215.9	410.5 ± 153.4	p>0.05
Folik asit ng/ml	8.9 ± 5.6	10.3 ± 4.7	9.2 ± 5.1	p>0.05

* Üç grup karşılaştırılma p değeri

Albumin yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 4.1 ± 0.2 g/dl, SAPD ortalama 3.7 ± 0.5, p<0.0001), HD ile kontrol (HD ortalama 4.1 ± 0.2 g/dl, kontrol ortalama 4.4 ± 0.2 g/dl, p<0.0001) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 3.7 ± 0.5, kontrol ortalama 4.4 ± 0.2 g/dl, p<0.0001) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Albumin düzeyi en yüksek kontrol grubunda en düşük SAPD grubunda tespit edildi.

ALT yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 14.0 ± 8.1 IU/L, SAPD ortalama 15.4 ± 7.9 IU/L, p>0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile kontrol (HD ortalama 14.0 ± 8.1 IU/L, kontrol ortalama 21.1 ± 11.7 IU/L p<0.0001) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 15.4 ± 7.9 IU/L, kontrol ortalama 21.1 ± 11.7 IU/L p<0.005) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

ALP yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 118.7 ± 69.9 IU/L, SAPD ortalama 99.7 ± 48.7 IU/L, p>0.05) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile kontrol (HD ortalama 118.7 ± 69.9 IU/L, kontrol ortalama 69.7 ± 16.7 IU/L, p<0.0001) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 99.7 ± 48.7

IU/L, kontrol ortalama 69.7 ± 16.7 IU/L, $p < 0.001$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

HD, SAPD ve kontrol grupları arasında total kolesterol, trigliserid, vitamin B₁₂, folik asit ve CRP yönünden istatistiksel bir anlam saptanmadı ($p > 0.05$).

Sedimentasyon yönünden grupların karşılaştırılmasında HD ile SAPD (HD ortalama 26.6 ± 7.8 mm/sa, SAPD ortalama 29.2 ± 5.6 mm/sa, $p > 0.05$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. HD ile kontrol (HD ortalama 26.6 ± 7.8 mm/sa, kontrol ortalama 11.0 ± 6.5 mm/sa, $p < 0.0001$) ve SAPD ile kontrol (SAPD ortalama 29.2 ± 5.6 mm/sa, kontrol ortalama 11.0 ± 6.5 mm/sa, $p < 0.0001$) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Gruplardaki parametrelerin prohepsidin düzeyi arasındaki korelasyon tablo 4.6'da özetlenmiştir.

HD grubunda hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, beyaz küre, trombosit serum demiri, SDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, albumin, ALT, ALP, total kolesterol, trigliserid, vitamin B₁₂, folik asit, CRP, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon değeri ile prohepsidin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Glukoz ile pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.424$, $p = 0.006$). Fakat diyabeti olan hastalar dışlandığında bu korelasyon saptanmadı ($r = 0.175$, $p > 0.05$). Sekiz diyabetli hastada glukoz ile prohepsidin düzeyi arasında kuvvetli bir korelasyon saptandı ($r = 0.738$, $p = 0.034$).

SAPD grubunda hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, beyaz küre, trombosit serum demiri, SDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, albumin, ALT, ALP, total kolesterol, trigliserid, vitamin B₁₂, folik asit, CRP, glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon değeri ile prohepsidin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, beyaz küre, trombosit serum demiri, SDBK, transferrin saturasyonu, ferritin, albumin, ALT, ALP, total kolesterol,

trigliserid, vitamin B₁₂, folik asit, CRP, glukoz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, ürik asit, kalsiyum, fosfor, değeri ile prohepsidin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.6: Gruplardaki parametrelerin prohepsidin düzeyi arasındaki korelasyon

	HD		SAPD		KONTROL	
	r	p	r	p	r	p
Hb	-0.141	>0.05	-0.104	>0.05	0.052	>0.05
Htc	-0.125	>0.05	-0.126	>0.05	0.097	>0.05
MCV	-0.212	>0.05	0.076	>0.05	0.017	>0.05
MCHC	-0.010	>0.05	-0.106	>0.05	0.264	>0.05
Beyaz küre	0.470	>0.05	0.218	>0.05	0.021	>0.05
Trombosit	0.940	>0.05	0.021	>0.05	-0.190	>0.05
Serum demiri	-0.016	>0.05	0.805	>0.05	-0.219	>0.05
SDBK	-0.022	>0.05	0.126	>0.05	-0.185	>0.05
Transferrin saturasyonu	-0.114	>0.05	-0.008	>0.05	0.179	>0.05
Ferritin	-0.087	>0.05	0.030	>0.05	0.101	>0.05
Total protein	0.003	>0.05	-0.041	>0.05	0.370	0.022
Albumin	-0.229	>0.05	0.030	>0.05	0.022	>0.05
ALT	-0.201	>0.05	0.008	>0.05	0.064	>0.05
ALP	-0.240	>0.05	-0.065	>0.05	0.002	>0.05
T. Kolesterol	0.064	>0.05	-0.021	>0.05	-0.125	>0.05
Trigliserid	-0.100	>0.05	-0.178	>0.05	0.219	>0.05
Vit B12	0.017	>0.05	0.110	>0.05	0.022	>0.05
Folik asit	-0.071	>0.05	0.299	>0.05	0.033	>0.05
Sedimentasyon	0.214	>0.05	-0.198	>0.05	0.394	0.014
CRP	0.275	>0.05	0.056	>0.05	-0.002	>0.05
Glukoz	0.424	0.006	0.021	>0.05	-0.035	>0.05
BUN	0.026	>0.05	-0.028	>0.05	0.064	>0.05
Kreatinin	0.123	>0.05	-0.051	>0.05	0.010	>0.05
Ürik Asit	-0.146	>0.05	0.220	>0.05	-0.056	>0.05
Sodyum	-0.199	>0.05	0.155	>0.05	0.288	>0.05
Potasyum	0.221	>0.05	0.171	>0.05	0.265	>0.05
Kalsiyum	0.099	>0.05	0.052	>0.05	-0.289	>0.05
Fosfor	-0.119	>0.05	0.130	>0.05	0.220	>0.05
Paratiroid hormon	-0.285	>0.05	-0.130	>0.05		

Çalışmamızda HD grubunda 40 hastanın 9'unda (%22.5), SAPD grubunda 40 hastanın 5'inde (%12,5) Hb >12 gr/dl idi. Her iki grupta da Hb değeri 12 gr/dl üzerinde (HD grubunda ortalama prohepsidin düzeyi 448.3 ± 163.2 ng/ml, SAPD grubunda ortalama prohepsidin düzeyi 229.8 ± 111.3 ng/ml) ve altında (HD grubunda ortalama prohepsidin düzeyi 428.9 ± 172.3 ng/ml, SAPD grubunda ortalama prohepsidin düzeyi 326.7 ± 128.2 ng/ml) olanlarda prohepsidin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p >0.05).

40 HD hastasından 30'u (%75) parenteral demir tedavisi alırken 10'u (%25) demir tedavisi almıyordu. 40 SAPD hastasından 36'sı (%90) oral demir tedavisi alırken 4'ü (%10) demir tedavisi almıyordu. Kontrol grubunun hiç biri parenteral veya oral demir tedavisi almıyordu. KBY hastalarını demir tedavi alım şekillerine göre değerlendirdiğimizde parenteral demir tedavisi alan grupta ortalama prohepsidin düzeyi 440.1 ± 175.6 ng/ml, oral demir tedavisi alan grupta ortalama prohepsidin düzeyi 333.7 ± 126.9 ng/ml, demir tedavisi almayan grupta 360.4 ± 155.6 ng/ml idi. Üç grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.02$). Grupların karşılaştırılmasında prohepsidin düzeyi parenteral demir tedavisi alanlarda oral demir tedavisi alanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.02$). Parenteral demir tedavisi alanlar ile demir tedavisi almayanlar arasında, oral demir tedavisi alanlar ile demir tedavisi almayanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). HD grubunda parenteral demir tedavisi alanlar (ortalama prohepsidin düzeyi 440.1 ± 175.6 ng/ml) ile demir tedavisi almayanlar arasında (ortalama prohepsidin düzeyi 412.6 ± 151.7 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). SAPD grubunda oral demir tedavisi alanlar (ortalama prohepsidin düzeyi 333.7 ± 126.9 ng/ml) ile demir tedavisi almayanlar (ortalama prohepsidin düzeyi 229.8 ± 56.6 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

40 HD hastasından 30'u (%75) subkutan EPO tedavisi alırken 10'u (%25) EPO tedavisi almıyordu. 40 SAPD hastasından 18'i (%45) subkutan EPO tedavisi alırken 22'si (%55) EPO tedavisi almıyordu. KBY hastalarının EPO tedavisi alanlarda ortalama prohepsidin düzeyi 402.0 ± 165.1 ng/ml, EPO tedavisi almayanlarda ortalama prohepsidin düzeyi 342.8 ± 140.4 ng/ml idi. Gruplar arasında prohepsidin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). HD grubunda EPO tedavisi alanlarda ortalama prohepsidin düzeyi 454.0 ± 175.4 ng/ml, EPO tedavisi almayanlarda ortalama prohepsidin düzeyi 371.1 ± 134.6 ng/ml idi. Gruplar arasında prohepsidin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). SAPD grubunda EPO tedavisi alanlarda ortalama prohepsidin düzeyi 329.9 ± 144.1 ng/ml, EPO tedavisi almayanlarda ortalama prohepsidin düzeyi 315.3 ± 101.0 ng/ml idi. Gruplar arasında prohepsidin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

KBY gruplarının laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırması tablo 4.7'de özetlenmiştir.

BUN, HD grubunda SAPD grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (ortalama 76.9 ± 13.9 mg/dl, ortalama 54.4 ± 19.1 mg/dl, $p < 0.0001$).

Potasyum HD grubunda (ortalama 5.0 ± 0.5 mEq/L) SAPD grubuna (ortalama 4.4 ± 0.7 mEq/L) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.0001$).

Tablo 4.7: KBY grubunda laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması.

Parametreler	HD	SAPD	p
	n=40	n=40	
Glukoz mg/dl	126.3 ± 62.3	122.9 ± 45.9	$p > 0.05$
BUN mg/dl	76.9 ± 13.9	54.4 ± 19.1	$p < 0.0001$
Kreatinin mg/dl	10.2 ± 2.5	10.0 ± 4.0	$p > 0.05$
Ürik asit mg/dl	6.5 ± 1.6	6.00 ± 0.8	$p > 0.05$
Sodyum mEq/l	137.1 ± 3.3	137.9 ± 3.6	$p > 0.05$
Potasyum mEq/l	5.0 ± 0.5	4.4 ± 0.7	$p < 0.0001$
Kalsiyum mg/dl	9.0 ± 0.7	9.0 ± 0.7	$p > 0.05$
Fosfor mg/dl	5.3 ± 1.2	4.8 ± 1.4	$p > 0.05$
Paratiroid hormon pg/ml	694.7 ± 511.6	360.2 ± 406.2	$p < 0.002$

Paratiroid hormon HD grubunda (ortalama 694.7 ± 511.6 pg/dl) SAPD grubuna (ortalama 360.2 ± 406.2 pg/ml) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.002$).

HD ve SAPD gruplar arasında glukoz, kreatinin, ürik asit, sodyum, kalsiyum, fosfor yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

5.Tartışma:

Anemi, KBH'ın erken dönemlerinde gelişir ve morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. Diyalize giren hastaların %90'ında EPO eksikliğine bağlı anemi gelişmektedir (4). Günümüzde anemide en önemli faktörün EPO eksikliği olduğu belirtilmektedir (5). Rekombinant insan EPO'nun keşfinden sonra anemi daha iyi tedavi edilir duruma gelmiştir. KBH anemisi tanısıyla EPO tedavisine başlamadan önce Fe depoları değerlendirilmelidir. KBH anemisi ön tanısıyla HD başlamadan önce değerlendirilen olguların %25-33'ünde Fe eksikliği varlığı gösterilmiştir (8). KBH olgularında mutlak Fe eksikliği tanısı için serum Fe düzeyinin düşük olması, transferrin saturasyonunun %20 ve serum ferritin düzeyinin 100 ng/mL'nin altında olması gerekmektedir. MCV düşük ve hipokrom eritrositlerin yüzde değeri artmış (>%10) olabilir (7).

Vücut Fe depolarının normal veya yüksek olmasına rağmen serum Fe ve transferin saturasyonunun düşük ve serum ferritin >500 µgr/L üzerinde (inflamatuvar veya enfeksiyöz durum olmaksızın) olması fonksiyonel Fe eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Fe eksikliği tespit edilen KBH olgularına Fe tedavisi başlanmalıdır. Eğer hasta henüz HD tedavisine başlamamışsa, oral yoldan ve günlük 100 mg elemental Fe sağlayacak şekilde planlanmalıdır. Eğer HD başlanacak ve EPO tedavisi uygulanacak ise günlük gereksinim elemental Fe olarak 200 mg'a kadar artabilir (5). Serum ferritin düzeyini 100 ng/mL, hem de transferrin saturasyonunu %20'nin üzerinde tutmak çoğu zaman oral Fe tedavisiyle mümkün olmadığından günümüzde nefrologların hemen hepsi intravenöz Fe tedavisini önermektedir (9). Parenteral demir verilmesine rağmen bazı vakalarda yeterli demir kullanımı ve aneminin düzeltilmesinde başarılı olunamamaktadır. Bu nedenle de demir metabolizmasını etkileyebilecek yeni mediatörler arayışı devam etmektedir. Bunlardan biride son zamanlarda tespit edilen hepsidindir.

Demir metabolizmasında ana rol aldığı düşünülen yeni bir molekül olan hepsidin diğer adıyla karaciğerden salınan antimikrobiyal peptid 20, 22 ve 25 aminoasit yapısında olup en fazla karaciğerden salınmaktadır. Demir emiliminde, makrofaj ve monositlerden demir salınımında hepsidin molekülünün ana rol oynadığı KBY dışında inflamasyon, Fe yüklenmesi, hepatoma gibi durumlarda düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Demir eksikliği ve hipoksi durumlarında hepsidin düzeyinin düştüğü gösterilmiştir.

KBY’de hepsidinin rolü hakkında kesin bir kanı olmamakla birlikte HD hastalarında düzeyinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. SAPD hastalarında hepsidin düzeyleri hakkında literatürde bir bilgi yoktur. Bizde çalışmamızda HD, SAPD ve sağlıklı kontrol grubunda prohepsidin düzeylerini belirlemek ve bu düzeye etki edebilecek parametreleri belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda prohepsidin düzeyi HD grubunda SAPD ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Yapılan çalışmalarda prohepsidin düzeyleri arasında değişik değerler bildirilmiştir. Bir çalışmada sağlıklı kontrol grubunda prohepsidin düzeyi 51.6–153.4 ng/ml (ortalama 106.2 ng/ml), herediter hemokromatozisli hastalarda 12.1–153.9 ng/ml (ortalama 70.2 ng/ml), ve HD hastalarında 31.1-471.3 ng/ml’dir. (ortalama 148.1 ng/ml) (21). Başka bir çalışmada sağlıklı kontrol grubunda prohepsidin düzeyi 53.3 ± 17.8 ng/ml HD hastalarında 205.7 ± 106.1 ng/ml (48), diğer bir çalışmada ise HD hastalarında prohepsidin düzeyi 230 ± 60 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda 171 ± 35 ng/ml bildirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Bu durum çevresel, genetiksel farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Prohepsidin düzeyini etkileyebilecek yaş cinsiyet ve KBY etiyolojisi gibi faktörler irdelendiğinde, gruplar arasında bu parametreler arasında fark olmadığı ve prohepsidin düzeyi ile bir ilişkisinin olmadığı görüldü.

Çalışmamızda HD ve SAPD grupları arasında Hb, Htc, değerleri yönünden fark yoktu. Kontrol grubu ile HD ve SAPD arasında Hb, Htc yönünden fark vardı. Anemiye bağlı prohepsidin düzeyinin yükseldiği düşünülebilir. Fakat SAPD ile kontrol grubu arasında prohepsidin düzeyi arasında anlamlı bir fark olmaması nedeniyle anemi ile ilişkili olamayacağı düşünüldü. Ayrıca gruplar içinde Hb ve Htc ile prohepsidin arasında bir korelasyon bulunmadı. Düzenli HD’e giren hastalarda yapılan çalışmalarda Hb ve Htc ile prohepsidin düzeyi arasında bir ilişki olmadığı (47,49) belirtilirken bunlara zıt olarak başka bir çalışmada prohepsidin düzeyi ile Htc arasında pozitif bir korelasyon olduğu (50), başka bir çalışmada negatif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (48,51). Çalışmamızın sonuçları Hb/Htc ile prohepsidin ilişkisinin olmadığını belirten yayınları desteklemektedir.

Serum depo demir parametreleri yönünden grupların karşılaştırılmasında anlamlı bir fark vardı. Serum demiri ve SDBK yönünden HD ve SAPD arasında bir fark yokken

kontrol grubunda HD ve SAPD grubuna göre daha yüksekti. Serum demiri ve SDBK yüksekliğine bağlı prohepsidin düzeyinin düşük olduğu düşünülebilir. Fakat SAPD ile kontrol grubu arasında prohepsidin düzeyi arasında bir fark olmaması nedeniyle prohepsidin yüksekliğinin serum demirine ve SDBK bağlı olmadığını düşündürmektedir. Nitekim de serum demiri ve SDBK ile prohepsidin düzeyi arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Yapılan bir çalışmada da serum demiri ile prohepsidin düzeyi arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (50).

Transferrin saturasyonu HD grubunda SAPD ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. HD grubunda prohepsidin yüksekliği transferrin saturasyon yüksekliğine bağlı olabilir. Çünkü demir fazlalığı durumunda serum prohepsidin düzeyi yükselmektedir. Fakat transferin saturasyonu ile prohepsidin düzeyi arasında gruplar içinde bir korelasyon bulunmaması bu hipotezi desteklememektedir.

Ferritin en yüksek HD grubunda en düşük kontrol grubunda tespit edildi. HD ile SAPD, HD ile kontrol ve SAPD ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardı. Ferritin yüksekliğine bağlı prohepsidin düzeyinin yükselebileceği düşünüldü. Fakat SAPD grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ferritin düzeyi olmasına rağmen prohepsidin düzeyi arasında bir fark yoktu. Ayrıca ferritin ile prohepsidin düzeyi arasında bir korelasyon tespit edilmedi. Yapılan çalışmalarda ferritin ile pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (48,51)

Albumin yönünden her üç grup arasında fark vardı. HD ile SAPD, HD ile kontrol ve SAPD ile kontrol grubu arasında fark vardı. En yüksek değer kontrol grubunda iken en düşük değer SAPD grubunda idi. Kontrol ve SAPD grubu arasında prohepsidin düzeyi arasında bir fark olmaması nedeniyle albumin ile prohepsidin arasında bir ilişki olmadığı düşünüldü. Albumin ile prohepsidin arasında KBY hastalarının tümü ve HD, SAPD hastaları tek tek değerlendirildiğinde bir korelasyon saptanmadı.

ALT ve ALP yönünden HD ve SAPD grupları arasında bir fark yokken HD ile kontrol ve SAPD ile kontrol grupları arasında bir fark vardı. Fakat HD ve SAPD grupları arasında prohepsidin düzeyinin farklı olması nedeniyle bu farkın ALT ve ALP'a bağlı olmadığı düşünüldü. Ayrıca ALT ve ALP ile prohepsidin arasında bir ilişki saptanmadı. Bir çalışmada hepatik fonksiyondaki değişikliklerde prohepsidin düzeyinin değişebileceği

gösterilmiştir (23). Çalışmamıza bu durumu etkileyebilecek kronik hepatitleri dahil etmediğimizden bu değişikliği tespit edemedik.

Gruplar arasında total kolesterol, trigliserid, Vitamin B₁₂ ve folik asit yönünden bir farklılık yoktu. Bu nedenle de prohepsidin düzeyini etkilemediği düşünüldü.

İnflamasyon durumlarında sedimantasyon ve CRP yüksekliği ile beraber prohepsidin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (15). Sedimantasyon yönünden HD ile kontrol ve SAPD ile kontrol arasında bir fark varken HD ile SAPD arasında bir fark yoktu. CRP düzeyi her üç grupta benzerdi. HD ile SAPD arasında prohepsidin düzeyi yönünden fark olması nedeniyle sedimantasyona bağlı prohepsidin düzey ilişkisi olmadığı düşünüldü. HD grubunda sedimantasyon yüksekliği heparinizasyon gibi tedavilerden etkilenmesiyle olabilir. Çalışmamıza inflamasyonu olan hastaları dahil etmediğimizden sedimantasyon ve CRP ile olan ilişkisini tespit edememiş olabiliriz.

HD ile SAPD grupları arasındaki prohepsidin düzeyi farkını açıklamak için gruplar arasındaki farklılıkları birer birer ele alıp değerlendirdik.

Gruplar arasında öne çıkan ilk fark diyaliz yöntemi farkıdır. HD hastalarında prohepsidin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer bulgu elde edildi. HD işleminin prohepsidin düzeyini etkileyip etkilemediği net değildir. Bir çalışmada HD işleminin prohepsidin düzeyini etkilemediği (49), başka bir çalışmada ise hepsidin düzeylerinin HD sonrası bazı hastalarda düştüğü bazılarında ise değişmediği belirtilmiştir (52). Periton diyaliz hastalarında serum prohepsidin düzeyi ve peritoneal yolla kaybı hakkında literatürde mevcut bir veri bulunamadı.

Gruplar arası diğer bir fark olarak demir tedavi yöntemi irdelendiğinde, çalışmamızda HD hastalarının %75'i parenteral demir alırken SAPD hastalarının %90'ı oral demir almaktaydı. KBY hastalarında parenteral demir, oral demir tedavisi alanlar ile demir tedavisi almayanlar arasında anlamlı bir fark vardı. Prohepsidin düzeyi parenteral demir alanlarda daha yüksekti. Parenteral demir tedavisine bağlı prohepsidin düzeyinin yükseldiği düşünüldü. Çalışmamızda özellikle HD hastaları parenteral demir kullanıldığı için hepsidinin etki ettiği incebarsak ferroportin yolu kullanılmamaktadır. Bu nedenle de HD hastalarında demir depoları yeterli olmasına rağmen belki de incebarsaktan uyarı

yapılamadığı için prohepsidin düzeyi yüksek seyretmesi olabileceği düşünüldü. Hasta grupları tek tek kendi içinde demir tedavisi şekline göre prohepsidin düzeyine baktığımızda ise parenteral veya oral demir alanlar ile demir tedavisi almayanlar arasında prohepsidin düzeyinin farklı olmadığı görüldü. Bu sonuçta HD hasta grubunda prohepsidin düzey yüksekliğinin daha çok diyaliz yöntem farkından dolayı olduğu düşünüldü. Parenteral demir HD hastalarında daha yoğun kullanılması nedeniyle parenteral demir prohepsidin ilişkisi yanıltıcı olabileceği düşünüldü. Demir tedavisi almayanların sayısının az olması nedeniyle bir fark çıkmamış olabileceği, daha büyük hasta grubunda bu etkinin çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda iki grup arasında üçüncü bir faktör olarak irdelendiğinde EPO kullanım oranı olduğu görüldü. HD hastalarının %75'i SAPD hastalarının %45'i subkutan EPO tedavisi almaktaydı. EPO tedavisi alanlar ile almayanlar arasında prohepsidin düzeyi arasında bir fark tespit edilmedi. EPO tedavisinin prohepsidin düzeyini etkilemediği düşünüldü. Yapılan çalışmalarda haftalık EPO dozu ile prohepsidin düzeyi arasında çelişkili bulgular mevcuttur. Bir çalışmada EPO dozu ile korrele olmadığı (50), başka bir çalışmada pozitif korrele olduğu gösterilmiştir (51). İn vitro yapılan bir çalışmada hepsidin düzeyi yüksek olduğunda eritropoez için daha fazla EPO ihtiyacının olduğu gösterilmiştir (41). HD hastalarında SAPD hastalarına göre prohepsidin düzeyinin yüksek olması nedeniyle aynı Hb değerine erişmek için daha fazla EPO dozu ve daha yüksek EPO kullanım oranını açıklıyor olabilir. HD hastalarında tespit ettiğimiz prohepsidin yüksekliği EPO ihtiyacını artırıyor olabilir. Bu ilişkiyi irdeleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda iki grup arasındaki diğer farklar ise BUN, potasyum ve paratroid hormon düzeyi HD grubunda SAPD grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Bu parametrelerin yüksek olması prohepsidin yükselmesine neden olabilir. Fakat bu parametreler ile prohepsidin arasında bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda HD grubunda glukoz ile prohepsidin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Fakat sekiz diyabetli hasta dışlandığında bu korelasyon saptanmadı. Sekiz diyabetli hastada prohepsidin düzeyi arasında kuvvetli bir korelasyon bulundu. Bunu daha iyi belirlemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Sonuç:

Prohepsidin düzeyi HD hastalarında SAPD hastalarına göre daha yüksek düzeyde olduğunu tespit ettik. Bu farkı açıklamak için yapılan değerlendirmede diyaliz yönteminin fark üzerinde etkili olduğu bulundu. Diğer olası etkileyebilecek sonuçlardan demir tedavi kullanım Şekli, EPO kullanım oranı ve ferritin düzeyi ileri çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

7. Kaynaklar.

1. San A, Ülkemizde hemodiyaliz tarihçesi, Hemodiyaliz El Kitabı, (Akpolat T, Utaş C) Kayseri, Anadolu yayıncılık, 350-9, 2001.
2. Karatan O, SAPD'nin Dünyadaki ve Türkiye'deki durumu ve tarihsel Gelişimi, Hemodiyaliz El Kitabı, (Akpolat T, Utaş C) Kayseri, Anadolu yayıncılık, 360-3, 2001.
3. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Nephrology, Dialysis and transplantation in Turkey, Registry 2004 (English), Publisher: Turkish Society of Nephrology, number of pages:91, 2004
4. Adamson JW, Eschbach JW: Erythropoietin for endstage renal disease. N Engl J Med 339:625-627, 1998
5. Himmelfarb J. Hematologic manifestations of renal failure. In: Greenberg A (ed), Primer on Kidney Disease. 3rd ed, Canada, pp 438-446, 2001
6. Anemia evaluation (Section I.) Nephrol Dial Transplant 19 (Suppl 2): ii2-ii5 2004
7. Eschbach JW. Anemia in chronic renal failure. (Johnson RJ, Feehally J. eds), Comprehensive Clinical Nephrology. 2nd ed, Mosby, Spain, pp 905-912, 2003
8. Hutchinson F, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage Renal disease. Am J Kidney Dis; 29:651-7, 1997.
9. Hörl HW, Cavill I, Macdougall IC, Schaefer RM, Sunder-Plassmann G. How to diagnose and correct iron deficiency during rHuEpo therapy. Nephrol Dial Transplant 11:246, 1996.
10. Kosch M, Bahner U, Bettger H, Matzkies F, Teschner M, Schaefer RM. A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose vs iron gluconate in hemodialysis patients treated with rHUEpo. Nephrol Dial Transplant 16:1239, 2001.

11. Fletes R, Lazarus M, Gage J, Chertow BM. Suspected iron dextran related adverse drug events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37:743-9, 2001.
12. Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity, *FEBS Letter* 480: 147–150, 2000.
13. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T, Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver, *Journal of Biological Chemistry* 276: 7806–10, 2001
14. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S... Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, July 17 98(15): 8780–5, 2001
15. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O.. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. Mar 16;276(11):7811-9, 2001
16. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis, *Nat Genet*. Jan;33(1):21-2, 2003.
17. Lou DQ, Nicolas G, Lesbordes JC, Viatte L, Grimber G, Szajnert MF, Kahn A, Vaulont S. Functional differences between hepcidin 1 and 2 in transgenic mice. *Blood*. Apr 1;103(7):2816-21, 2004
18. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis, *J Biol Chem*. Oct 4;277(40):37597-603, 2002

19. Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, Cetin Y, Stremmel W. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol.* Feb;184(2):361-70, 2005
20. Vyoral D, Petrak J. Hepcidin: A direct link between iron metabolism and immunity *Int J Biochem Cell Biol.* Sep;37(9):1768-73, 2005
21. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, Stremmel W. Pro-hepcidin: Expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and Renal anaemia. *Gut.* May;53(5):735-43, 2004.
22. Courselaud B, Pigeon C, Inoue Y, Inoue J, Gonzalez FJ, Leroyer P, Gilot D, Boudjema K, Guguen-Guillouzo C, Brissot P, Loreal O, Ilyin G. C/EBP β Regulates Hepatic Transcription of Hepcidin, an Antimicrobial Peptide and Regulator of Iron Metabolism *J Biol Chem.* Oct 25;277(43):41163-70, 2002.
23. Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, Ropert M, Jacquelinet S, Courselaud B, Ganz T, Brissot P, Loreal O. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function *Blood.* Jul 15;106(2):746-8, 2005.
24. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation, *J Clin Invest.* Oct;110(7):1037-44, 2002.
25. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC., Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease, *Blood.* Nov 15;100(10):3776-81, 2002.
26. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T, IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin, *J Clin Invest.* May;113(9):1271-6, 2004.

27. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein, *Blood*. Apr 1;101(7):2461-3, 2003.
28. Shike H, Lauth X, Westerman ME, Ostland VE, Carlberg JM, Van Olst JC, Shimizu C, Bulet P, Burns JC. Heparin is a novel antimicrobial peptide induced by bacterial challenge, *Eur J Biochem*. Apr;269(8):2232-7, 2002.
29. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of heparin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 8;102(6):1906-10, 2005.
30. Lauth X, Babon JJ, Stannard JA, Singh S, Nizet V, Carlberg JM, Ostland VE, Pennington MW, Norton RS, Westerman ME. Heparin Synthesis, Solution Structure, Antimicrobial Activities and Synergism, and in Vivo Hepatic Response to Bacterial Infections *J Biol Chem*. Mar 11;280(10):9272-82, 2005.
31. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, Siroto M, Sawadogo M, Kahn A, Vaulont S. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver heparin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 2;99(7):4596-601, 2002.
32. Rivera S, Liu L, Nemeth E, Gabayan V, Sorensen OE, Ganz T. Heparin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood*. Feb 15;105(4):1797-802, 2005.
33. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, Solanky N, Bahram S, Schumann K, Debnam ES, Srani SK. Effect of heparin on intestinal iron absorption in mice *Blood*. May 15;103(10):3940-4, 2004.
34. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. Apr 30;117(3):285-97, 2004.
35. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Vulpe CD, McKie AT, Trinder D, Anderson GJ. Heparin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats, *Gastroenterology*. Sep;123(3):835-44, 2002.

36. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. Dec 17;306(5704):2090-3, 2004.
37. Viatte L, Nicolas G, Lou DQ, Bennoun M, Lesbordes-Brion JC, Canonne-Hergaux F, Schonig K, Bujard H, Kahn A, Andrews NC, Vaulont S, Chronic hepcidin induction causes hyposideremia and alters the pattern of cellular iron accumulation in hemochromatotic mice *Blood*. Apr 1;107(7):2952-8, 2006.
38. Knutson MD, Oukka M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 1;102(5):1324-8, 2005.
39. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*. Jan 24; 2006.
40. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS *Blood*.;106: 1864-6, 2005.
41. Dallalio G, Law E, Means RT Jr. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood*. Apr 1;107(7):2702-4, 2006.
42. Pietrangelo, A Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease, *N Engl J Med*. Jun 3;350(23):2383-97, 2004.
43. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, Subramaniam VN, Powell LW, Anderson GJ, Ramm GA. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis, *Lancet*. Feb 22;361(9358):669-73, 2003.

44. Gehrke SG, Kulaksiz H, Herrmann T, Riedel HD, Bents K, Veltkamp C, Stremmel W., Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to serum transferrin saturation and non-transferrin-bound iron, *Blood*. Jul 1;102(1):371-6, 2003.
45. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Andrews NC, Vaulont S. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis, *Nat Genet*. May;34(1):97-101, 2003.
46. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radoski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg YP. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis, *Nat Genet*. Jan;36(1):77-82, 2004.
47. Taes YE, Wuyts B, Boelaert JR, De Vriese AS, Delanghe JR. Prohepcidin accumulates in renal insufficiency. *Clin Chem Lab Med*. Apr;42(4):387-9, 2004.
48. Małyszko J, Małyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is Hepcidin a Link between Anemia, Inflammation and Liver Function in Hemodialyzed Patients? *Am J Nephrol* Oct; 25(6) :586-590, 2005.
49. Slotki I. Intravenous iron supplementation in the anaemia of renal and cardiac failure—a double-edged sword? *Nephrol Dial Transplant*. Jul;20 Suppl 7:vii16-vii23, 2005.
50. Hsu SP, Chiang CK, Chien CT, Hung KY. Plasma Prohepcidin Positively Correlates with Hematocrit in Chronic Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. Feb 10;24(3):311-316, 2006.
51. Wiecek A, Wystrychowski A, Marcinkowski W. Relationship Between Serum Prohepcidin and Ferritin Concentrations in Hemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) *Nephrology*; 10 (Suppl.), A233–A342, 2005.

52. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H, Ishikawa I. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System(R). *Blood*. Apr 18; 2006.