

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYALİZ HASTALARINDA HEPİDİN'İN DİĞER
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi
Dr. M. Mustafa DEMİRÇİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER

ELAZIĞ-2007

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İ. Halil BAHÇECİOĞLU _____

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

**Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER _____

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Bu tez; Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1390 no'lu proje ile desteklenmiştir.

TEŐEKKÖR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve öğretileri ile yetişmemde emeği bulunan tüm hocalarıma, rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım öğretim üyelerine, tez hocam Prof. Dr. Hüseyin ÇELİKER'e, yaşamımda destek kaynağım olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1- ÖZET	1
2- ABSTRACT	3
3- GİRİŞ	5
3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği	6
3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi	6
3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi	6
3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi	7
3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği	8
3.1.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi	9
3.1.5.1 Diyaliz	10
3.1.5.1.1 Hemodiyaliz	11
3.1.5.1.2 Periton Diyalizi	11
3.1.5.1.2.1 SAPD	11
3.1.5.1.2.2 APD	12
3.1.5.2 Renal transplantasyon	12
3.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon	12
3.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi	16
3.3.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinde r-HuEpo Tedavisi	18
3.3.2 r-HuEpo Başlangıç Dozu ve Veriliş Sıklığı	18
3.3.3 r-HuEpo İdame Dozu ve Veriliş Sıklığı	19
3.3.4 r-HuEpo Direnci	19
3.4 Kronik Böbrek Yetmezliği-Demir Eksikliği	19
3.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipervolemi	20
3.6 Hepsidin	21
4-GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi	23
4.2 Laboratuvar Analizi	23
4.3 İstatistiksel Analizler	24
5-BULGULAR	25
6-TARTIŞMA	31
7-KAYNAKLAR	39
8-ÖZGEÇMİŞ	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Türkiye’de 2003 yılında yeni tanı KBY nedenleri	6
Tablo 2: KBY klinik belirtileri.....	9
Tablo 3: Grupların demografik özellikleri ve bazı biyokimyasal parametreleri..	25
Tablo 4: Çalışma grupları arasında inflamasyon belirteçleri	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kronik inflamasyonun sistemik etkileri.....	15
Şekil 2: Çalışma gruplarında ortalama hepsidin düzeyleri	27
Şekil 3: Çalışma gruplarında ortalama CRP düzeyleri	28
Şekil 4: Çalışma gruplarında ortalama IL-1 düzeyleri.....	29
Şekil 5: Çalışma gruplarında ortalama IL-6 düzeyleri.....	29

KISALTMALAR LİSTESİ

AKB: arteryel kan basıncı	KB: kan basıncı
APD: aletli periton diyalizi	KBY: kronik böbrek yetmezliği
BNP: brain natriüretik peptit	KTO: kardiyotorasik oran
CRP: C reaktif proteini	NF-κB : Nükleer faktör kappa-B
DKB: diyastolik kan basıncı	PD: periton diyaliz
DM: diabetes mellitus	rHu Epo: rekombinant eritropoetin
EPO: eritropoetin	SAPD: sürekli ayaktan periton diyaliz
Fe: demir	SD: serum demir
GFR: glomerül filtrasyon hızı	SDBK: serum demir bağlama
Hb: hemoglobin	SDBY: son dönem böbrek yetmezliği
Hct: hemotokrit	SKB: sistolik kan basıncı
HD: hemodiyaliz	TG: trigliserid
HT: hipertansiyon	TKOL: total kolesterol
IFN: interferon	TNF : Tümör Nekroz Faktör
IL-1 : Interlökin-1	TSAT: transferrin saturasyonu
IL-6 : Interlökin-6	UF: ultrafiltrasyon

1- ÖZET

Diyaliz hastalarında üremi, hipervolemi, hipertansiyon ve uygulanan yöntemle bağılı etkenler inflamasyona yol açarak komplikasyonların gelişmesinde önemli rol alırlar. Hepsidin çoğunlukla karaciğerde sentezlenmekte ve inflamasyon durumunda sentezi artmaktadır. Kronik hastalık anemisinde önemli bir mediatör olan hepsidin fonksiyonel demir eksikliğine yol açarak anemiye neden olur. KBY’de hepsidin düzeyinin yüksek olması hepsidin renale ekskresyonunun azalması ve kronik inflamatuvar durumun olmasına bağılı olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında hepsidin, demir durumu ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak ve hipervoleminin hepsidin seviyeleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışma, hemodiyalize giren ve sıkı volüm kontrolü ile normotansiyon sağlanan normovolemik hasta grubu (n=20), hemodiyalize giren ve antihipertansif ilaçlarla normotansiyon sağlanan hipervolemik hasta grubu (n=19), periton diyalizi uygulanan hasta grubu (n=19) ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu (n=20) olmak üzere 4 gruptan oluşturuldu. Tüm gruplarda CRP, IL-1, IL-6, hepsidin, BNP, rutin biyokimya, tam kan sayımı, demir, SDBK ve ferritin değerleri bakıldı.

Hepsidin, CRP, IL-1 ve IL-6 düzeyleri diyaliz hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. Hepsidin, CRP, IL-1 ve IL-6 düzeyleri hipervolemik hemodiyaliz grubunda belirgin olarak yüksekti ($p<0.05$). Hasta gruplarında anemi saptandı ($p<0.001$). Hipervolemik hemodiyaliz hasta grubunda anemi daha belirgindi. SD ve TSAT düzeyleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında daha düşük olduğu görüldü. Kontrol grubu ile hasta grupları arasında albumin değerleri kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Hipervolemik diyaliz hasta grubunda albumin düzeyi diğer gruplara göre daha düşük tespit edildi ($p<0.05$).

İnflamasyon, KBY’nin bir çok komplikasyonu ile ilişkili önemli bir risk faktörüdür. KBY’li olgularda kronik inflamasyona bağılı olarak hepsidin, CRP gibi akut faz proteinlerinde ve IL-1, IL-6 gibi sitokinlerde artış olmaktadır.

Diyaliz hastalarında inflamasyona yol açan önemli nedenlerden biri volüm yüklenmesidir. Hipervolemik olan hastalarda hepsidin ve diğer inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek, Hb, Hct, SD, TSAT'nun ise daha düşük bulunması, artmış volüm yükünün komplikasyonlarla ilişkili inflamasyonun şiddetini artırdığını düşündürmektedir. KBY hastalarında arzu edilen yaşam kalitesinin sağlanabilmesi için sıkı volüm kontrolü uygulanarak gerçek kuru ağırlığa ulaşılması, etkin ve yeterli diyaliz yapılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, Diyaliz, İnflamasyon, Hepsidin, Sıkı volüm kontrolü

2- ABSTRACT

The Relation Of Hepcidin With Other Inflammation Markers In Dialyses Patients

The factors related to uremia, hypervolemi, hypertension and method of dialyses play an important role for improving complications by causing inflammation in dialysed patients. One of acute phase reactan called hepcidine mostly synthesised in liver and the synthesis of hepcidin increases in inflammation. Hepcidine causes anemia by way of functional iron deficiency and it is an important mediator in chronic illness anemia. It is considered that the high levels of hepcidine in chronic renal failure related to decreased renal excretion of hepcidine and chronic inflammation state.

In this study it is aimed to investigate the relation between the hepcidine, iron levels and inflammation in hemodialyses and periton dialyses and the effects of hypervolemia on hepcidine levels.

The study population was composed with for groups; normotensive, normovolemic patients with strict volume control and hemodialyses (n:20), normptensive with antihypertensive drugs and hypervolemic hemodialyses patients (n:19), periton dialyses patients (n:19), control group with healty volunTERS (n:20). Routine biochemical parametres, complete blood count, total iron, TIBC, ferritine, CRP, IL-1, IL-6, hepcidine and BNP levels were examined in all groups.

The inflammation markers; hepcidine, CRP, IL-1 and IL-6, were higher in all dialyses groups than control group. Hepcidine, CRP, IL-1 and IL-6 levels were signaficantly high in hypervolemic hemodialyses group($p<0.05$). Anemia was determined in all CRP groups ($p<0.001$). Anemia was more evident in hypervolemic hemodialyses group than normovolemic hemodialyses group and periton dialyses group. It is determined that serum iron and TSAT levels were lower in all dialyses patients than control group. ASlbumin level was higher in control group than all dialyses group ($p<0.001$). The level of albumin was lowest in hypervolemic hemodialyses patients ($p<0.05$).

Inflammation is a common problem and a risk factor related to many complications in CRF. Due to chronic inflammation the levels of acute phase reactants such as hepcidine, CRP and cytokines such as IL-1, IL-6 have increased in patients with CRF. Hypervolemia is one of an important reason of inflammation in dialyses patients. Higher levels of hepcidine and other inflammation markers, lower levels of Hb, Hct, serum iron and TSAT in hypervolemic patients suggested that increased volume load improved the severity of inflammation related with complications. It is necessary to reach real dry weight by strict volume control, effective and enough dialyses to supply the desired life quality in CRF patients.

Key Words: Chronic renal failure, Dialyses, Inflammation, Hepcidine, Strict volume control

3- GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nda ve nefron sayısında azalma ile karakterize, genellikle çok fazla belirti vermeden ve ilerleyici nefron fonksiyon kaybı sonucunda ortaya çıkan toplumda sık görülen, önemli bir sağlık problemidir.

KBY ağır üremi, sıvı elektrolit bozuklukları, metabolik ve endokrin bozukluklar, kronik inflamasyon ve anemi gibi oldukça geniş sistemleri etkileyen komplikasyonlarla seyreden ciddi hastalıktır. KBY'deki anemi genellikle normositer normokrom tipte olup azalmış eritropoetin (EPO) aktivitesi sonucunda yapım azlığı, dolaşan toksinler sonucu eritrositlerin ömürlerinin kısalması ve EPO'e kemik iliğinde duyarlılığın azalması gibi birçok faktöre bağlı olarak oluşmaktadır.

Diyaliz hastalarında demir eksikliği ve kronik inflamasyon birlikteliği genelleşmiş denecek kadar sık görülmektedir. Diyaliz hastalarında anemi önemli bir sorundur ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunur, hayat kalitesini ve yaşam süresini azaltır (1). Hepsidin bir akut faz proteindir ve kronik hastalık anemisinin anahtar mediyatörüdür. İnflamasyona bağlı anemilerde hepsidin ile serum ferritin değerleri arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (2-4).

Çalışmamızda, hemodiyaliz (HD) ve periton diyaliz (PD) hastalarında serum demir durumu, kronik inflamasyon belirteçleri ve hipervoleminin hepsidin seviyeleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Bu hastalarda anemi tedavisinde rekombinant eritropoetin (rHu Epo) ile önemli başarılar sağlanmıştır. Ancak bazı hastalarda rHu Epo verilmesine rağmen yanıt yetersiz olmaktadır. Bunun önemli sebebi demir eksikliği, demir eksikliği olmaksızın fonksiyonel kullanımında yetersizlik ve yaygın inflamasyondur (2,3). Başka klinik bir çalışmada HD hastalarında yüksek hepsidin seviyelerinin fonksiyonel demir eksikliği ve anemiden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (4).

KBY hastalarında hipervoleminin kardiyovasküler morbidite veya mortaliteye neden olduğu, başlıca inflamasyona neden olduğu ve normovolemi sağlanan hastalarda inflamasyon belirteçlerinin önemli derecede azaldığı bilinmektedir (5,6).

Çalışmamızda PD ve HD tedavisi altındaki KBY hastalarında sıkı volüm kontrolü ile normotansiyon-normovolemi sağlanan hastalara karşılık hipervolemik hastalarda; inflamasyon, demir durumu ve hepsidin seviyesi ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

3.1 Kronik Böbrek Yetmezliği

KBY böbrek parankiminde ve fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasarlanma olması sonucunda, glomerüler filtrasyon değerinde azalma, sıvı-solüt dengesininin ayarlanmasında yetersizlik, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanabilir (7).

3.1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojisi

Üremi sürecinde, altta yatan hastalıklara göre progresyon farklılıkları görülmekte, bazı hızlı ilerleyici glomerülo nefritlerde aylar içinde, diyabet (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi kronik hastalıklarda 20-30 yıl gibi uzamış bir sürecin sonunda KBY tablosu oturmaktadır. Türkiye Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt verileri raporlarında 2004 yılında KBY tanısı alan yeni hastaların sayısı 14902 olarak rapor edilmiştir (8).

3.1.2 Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıklar Türkiye’de ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Hemen her yerde ilk sırada diyabet, ikinci sırada hipertansiyon ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklara bağlı olmakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların %60-80’ini meydana getirmektedir. Türkiye’de KBY etiyolojisi Tablo 1’de özetlenmiştir (9).

Tablo 1: Türkiye’de 2003 yılında yeni tanı Kronik Böbrek Yetmezliği nedenleri

Etiyoloji	Hasta sayısı	%
Diyabetik nefropati	3396	22.78
Hipertansiyon-nefroskleroz	2491	16.71
Kronik glomerülo nefrit	2365	15.87
Ürolojik nedenler	1413	9.48
Kistik böbrek hastalıkları	418	2.80
Bilinen diğer nedenler	2100	14.09
Bilinmeyenler nedenler	2719	18.24
Toplam	14902	100.00

3.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği Patofizyolojisi

KBY'de altta yatan esas böbrek hastalığı ne olursa olsun son dönemde histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstrasellüler matriks artışı, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi görülür. Bu durum primer hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisyel nefrit durumları KBY ilerlemesine katkı yapan faktörler olarak saptanmıştır (7).

KBY'de vücutta biriken solütler molekül ağırlığına göre düşük (<300 dalton), orta (300-12.000 dalton) ve yüksek (>12.000 dalton) olmak üzere üç gruba ayrılır. Günümüzdeki bilgiler üremik semptomların çok sayıda küçük ve orta molekül ağırlıktaki solütlerce yapıldığı tahmin edilmektedir.

Glomerül filtrasyonu 35-50 ml/dakika altına inmesi ile bulgular görülmeye başlar. İlk bulgular genellikle gece idrara kalkma ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca, üremik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Bu değer 5-10 ml/dakikaya indiğinde son dönem böbrek yetmezliğinden söz edilir ve bu hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Diurnal ritim bozulur ve hastalarda gece idrara kalkma (noktüri) başlar. Klinik tabloların oluşumuna hastalıkların ve kişinin bireysel özellikleri yanında böbreklerin hasarlanma varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Sağlıklı durumdaki, hastalıktan etkilenmemiş nefronlar, filtrasyon miktarını arttırarak ciddi nefron hasarı/kaybı bulunan bir orguda glomerüler filtrasyon değerini ve kreatinini normale yakın korumaya çalışırlar. Bu süreç çoğu zaman uzun yıllar içine yayılmıştır ve giderek artan tuz ve sıvı retansiyonu sonucunda hipertansiyon meydana gelmektedir. Ortaya çıkan HT kardiyovasküler sistemde ilerleyici yapısal (endotel disfonksiyonu, intima-media değişiklikleri, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi), fonksiyonel (kalpte yüklenme, önceleri ejeksiyon fraksiyon artışı, daha sonra kalp yetmezliği, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, aritmi, miyokard infarktüsü) ve sistemik bozukluklara (inme, böbrek yetmezliğinin son safhaya

ilerlemesi, anemi, görmenin bozulması, nöropatiler, osteodistrofiler) yol açmaktadır.

HD hastalarında kardiyovasküler hastalıkların patogenezi temelinde sodyum ve sıvı retansiyonuna sekonder oluşan hipertansiyon, bozulan sol ventrikül sistolü ve vasküler endotel hasarı rol oynamaktadır. Ritz ve ark. (10) kronik diyaliz tedavisindeki diyabetli hastaların %96'sı, diyabetli olmayan hastaların %93'ü hipertansiyonlarının kontrolü için antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulduğunu rapor etmişlerdir. Sloand ve ark. (11) 96 kronik HD hastasının %67'sinin yüksek sistolik kan basıncı (>150 mmHg), yüksek diyastolik kan basıncı (>90 mmHg) olup hipertansiyonun kontrol edilemediğini rapor etmişlerdir.

İnterdiyalitik dönemde fazla alınan sıvının hemodiyaliz sırasında tam olarak uzaklaştırılmaması hemodiyaliz hastalarında sıklıkla inatçı hipertansiyona neden olmaktadır. Arttırılan tedavi süresi, yavaş ve tam sıvı uzaklaştırılmasına ve antihipertansif ilaçların verilmesine gerek kalmadan hastaların ortalama %98'inde yeterli kan basıncı kontrolü sağlanmasına imkân vermiştir (12).

3.1.4 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Hastaların ilk semptomları; halsizlik, idrara kalkma, nefes darlığı, çarpıntı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayaklar ve göz etrafında ödem en önemli belirtilerdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir. Tek belirti, geceleri sık idrara kalkma olabilir. Gece idrara kalkan bir hastada, başka bir neden yoksa bunun nedeni böbrek yetmezliği olabilir. KBY'de görülen klinik belirtiler Tablo 2'de sunulmuştur (13).

En hızlı ortaya çıkan bozukluk, atık maddelerin kanda birikmesidir. Bunun sonucu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikâyetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir. Böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si glomerülden filtre olur. Glomerül filtrasyon değerinin ölçülmesi en önemli tanı yöntemlerindedir ve normal değeri 70-145 ml/dakikadır. Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme ya da kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı kolaylıkla konur. İdrar

incelemesi, radyolojik yöntemler, kanın biyokimyasal incelemesi ve diğer laboratuvar incelemeleri böbrek yetmezliğinin nedenini anlamaya yöneliktir. KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntemlerden birisi, radyolojik yöntemle böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir (13).

Tablo 2: Kronik Böbrek Yetmeliği klinik belirtileri

Sıvı-Elektrolit bozukluğu	Hipervolemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperpotasemi
Sinir sistemi	Stupor, koma, uyku bozuklukları, polinöropati, kramp, yorgunluk
Gastrointestinal sistem	Hıçkırık, gastrit, ülser, kanama, kronik hepatit
Hematoloji	Anemi, kanama
İmmünoloji	Lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, ödem, kardiyomiyopati, aterosklerozis
Pulmoner sistem	Plevral sıvı, pulmoner ödem
Cilt	Kaşınıtı, geç yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, döküntü
Metabolik-endokrin	Glikoz intoleransı, hiperlipidemi, büyüme geriliği, impotans
Kemik	Hiperparatroidi, amiloidoz, D vitamini bozuklukları
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi

3.1.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi

Böbreklerin en önemli görevi, vücudumuzdaki zararlı ve atık maddeleri (üre, kreatinin, ürik asit gibi) süzerek vücuttan idrar yolu ile atmaktır. Diğer önemli görevleri, bazı minerallerin (tuz, potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum), suyun, glukozun ve proteinlerin dengede tutulmasını sağlamaktır. Değişik hormonlar salgılayarak tansiyonu dengede tutmak, kan yapımında ve D vitamininin kullanılmasında da önemli rolü vardır. Böbrek yetmezliği durumlarında, tüm bu dengeler bozulmaya başlar ama en hızlı ortaya çıkan bozukluk, atık maddelerin kanda birikmesidir. Bunun sonucu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikayetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir. Böbrek yetmezliği tedavisindeki amaç, bu zararlı maddeleri kandan uzaklaştırmak ve bozulmuş dengeleri yerine koymaktır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensi 10 ml/dak. altına

inince renal replasman tedavisine başlanmaktadır. Renal replasman tedavisine aşığdaki durumlarda başlanmalıdır:

- * Diüretiklere dirençli volüm yüklenmesi, akciğer ödemi
- * Antihipertansif tedaviye yeterli yanıt vermeyen hipertansiyon
- * Perikardit
- * Üremik ensefalopati
- * Üremik kanama diyatezi
- * İnatçı bulantı ve kusma
- * Plazma kreatinin klirensi 10 mg/dl.

Bu amaçla kullanılan 3 önemli tedavi yöntemi vardır;

1-Hemodiyaliz

2-Periton diyalizi

3-Böbrek transplantasyonu

3.1.5.1 Diyaliz

Vücutta birikmiş üre gibi zararlı maddelerin ve aşırı suyun bir membran aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. İlerlemiş böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılır. Diyaliz tedavisi, bozulmuş böbrek işlevlerinin bir kısmını düzenleyerek yaşamın devam etmesini sağlar. 30-40 yıl önce ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalar günler-haftalar içinde kaybedilirdi. Diyaliz teknolojisinde sağlanan gelişmeler, bu hastalarda önce yaşam süresini uzatmış, daha sonra yaşam kalitesinin artmasını sağlamıştır.

Yarı geçirgen bir membran aracılığı ile hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Diyaliz tedavisinin amacı, uygun sıvı ve solüt değişiminin diffüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Diffüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeni ile solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Ultrafiltrasyon ise, uygulanan basınç nedeni ile membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir. Sıvı transferine solüt transferide eşlik ettiğinden ultrafiltrasyon solüt değişimine de katkıda bulunur. Diyaliz iki şekilde yapılmaktadır (7).

3.1.5.1.1 Hemodiyaliz

HD, kanın vücut dışında bir makine aracılığıyla temizlenip (suni böbrek) vücuda geri verilmesi işlemidir. HD'de, kan vücut dışına alınıp, diyalizör olarak adlandırılan bir yapı içindeki sentetik bir yarı geçirgen membran vasıtasıyla diyalizat ile karşılaştırılmakta ve diyaliz işlemini takiben kan tekrar vücut içine alınmaktadır.

Normalde hastanelerin diyaliz ünitelerinde yapılır. Hastanın sağlık durumuna göre haftada 2-3 kez uygulanmalıdır. Her seans yaklaşık 4-5 saat sürmektedir. Hemodiyalizin gerçekleştirilmesi için küçük bir cerrahi operasyona ihtiyaç vardır. Yeterli kan akımının sağlanması için, hastanın arteriyel ve venöz damarı arasında bir pencere (arteriyovenöz fistül) yaratılmalı veya hastanın büyük bir toplardamarına geçici kateter konmalıdır. Bu operasyon hastaya yapılan hemodiyaliz işlemini hızlandırmak ve kolaylaştırmak için uygulanır ve damarların birleştirilmesi şeklinde gerçekleştirilir. HD atık maddeleri vücuttan hızla ve başarıyla uzaklaştırır (7,13).

3.1.5.1.2 Periton Diyalizi

Periton, karın boşluğunda bulunan organların etrafındaki zar için kullanılan tıbbi terimdir. Periton zarının (membran) insanlardaki yüzey alanı yaklaşık 2 m²'dir. Periton diyalizinde, hemodiyalizden farklı olarak özel bir membran yerine, periton membranı kullanılır. Son dönem böbrek yetmezliğinde giderek yaygınlaşan bir tedavi şeklidir. Periton diyalizi karın boşluğuna küçük bir ameliyat ile yerleştirilen ince, yumuşak, silikondan yapılmış kalıcı bir tüp (kateter) aracılığı ile yapılır. Periton diyalizi akut (geçici) ve kronik (kalıcı) şekilde uygulanır. Akut periton diyalizi genellikle 72 saat boyunca yapılır ve sonra kateter çıkarılarak sonlandırılır. Kronik (kalıcı) periton diyalizi hayat boyunca devam eder. Bu da iki şekilde uygulanır (7,13).

1-SAPD (sürekli ayaktan periton diyalizi)

2-APD (aletli periton diyalizi)

3.1.5.1.2.1 SAPD

Hastanın vücut yapısına göre çocuklarda 100-1000 ml yetişkin insanlarda 2000-2500 ml kadar özel periton diyaliz solüsyonu karın boşluğuna verilir.

Vücuda verilen solüsyon 4-6 saat kadar karın boşluğunda kaldıktan sonra yeni solüsyonla değiştirilir. Bu zaman süresince kanda bulunan üre, kreatinin gibi atık maddeler ve vücutta bulunan fazla sıvı, diyaliz solüsyonuna geçer. Karın boşluğuna diyaliz sıvısının verilmesi ve boşaltılması, yer çekimi ile gerçekleştirilir. Bu işleme "diyaliz torba değiştirme işlemi" denir. Diyaliz işlemi hasta tarafından günde 4-5 kez yapılır (7,13).

3.1.5.1.2.2 APD

Evde makine aracılığı ile uygulanan periton diyalizi işlemine APD denir. Bu tedavi biçiminde, hasta yatmadan önce set ve solüsyon torbalarını periton diyaliz makinesine yerleştirir ve makinesini önerildiği şekilde programlar. Kişi uyurken gece boyunca (8-10 saat), makine karın boşluğuna diyaliz sıvısını verir, bekletir ve boşaltır. Kişinin durumuna göre tedavide değişiklik yapılabilir (7,13).

3.1.5.2 Renal transplantasyon

Bir başka insandan (yaşayan veya ölü) alınan böbreğin, böbrek fonksiyonlarını yitirmiş olan hasta insana, cerrahi operasyonla nakledilmesidir. Uygun böbrek bulma zorluğu ve özel sağlık sorunları dolayısıyla oldukça güç bir yöntemdir. Cerrahi operasyon 3-4 saat kadar sürmektedir. Nakledilen yeni böbrek normal böbreklerden daha aşağıda bir seviyeye yerleştirilir. Bu da ameliyatı basitleştirir. Bazen böbreklerin çalışmaya başlaması için bir kaç hafta geçmesi gerekebilir. Bu dönemde tedaviye diyaliz ile devam edilebilir.

Renal transplantasyon seçkin bir tedavi şeklidir. Çünkü gerek canlı vericiden gerekse kadavradan yapılan başarılı böbrek transplantasyonlarında diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarından bazıları değil, tamamı yerine getirilir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için sürekli diyaliz işlemlerinin oluşturduğu fiziksel ve patolojik zorluklar ortadan kalktığından dolayı, yaşam kalitesi daha iyidir. Canlı vericiden yapılan transplantasyonla 5 yıllık hasta yaşamı % 90-95 civarındadır (7,13).

3.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde İnflamasyon

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) kronik inflamatuvar bir durumdur. Serum C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), serum amiloid

A ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri inflamasyonun göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. SDBY hastalarının normal popülasyona göre 10 kat daha yüksek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir. HD hastalarının %35-60'ında inflamasyon bulgularına rastlanırken, bu oran prediyaliz hastalarında biraz daha düşüktür (14). Stenvinkel ve ark. (15) prediyaliz hastalarında CRP düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir.

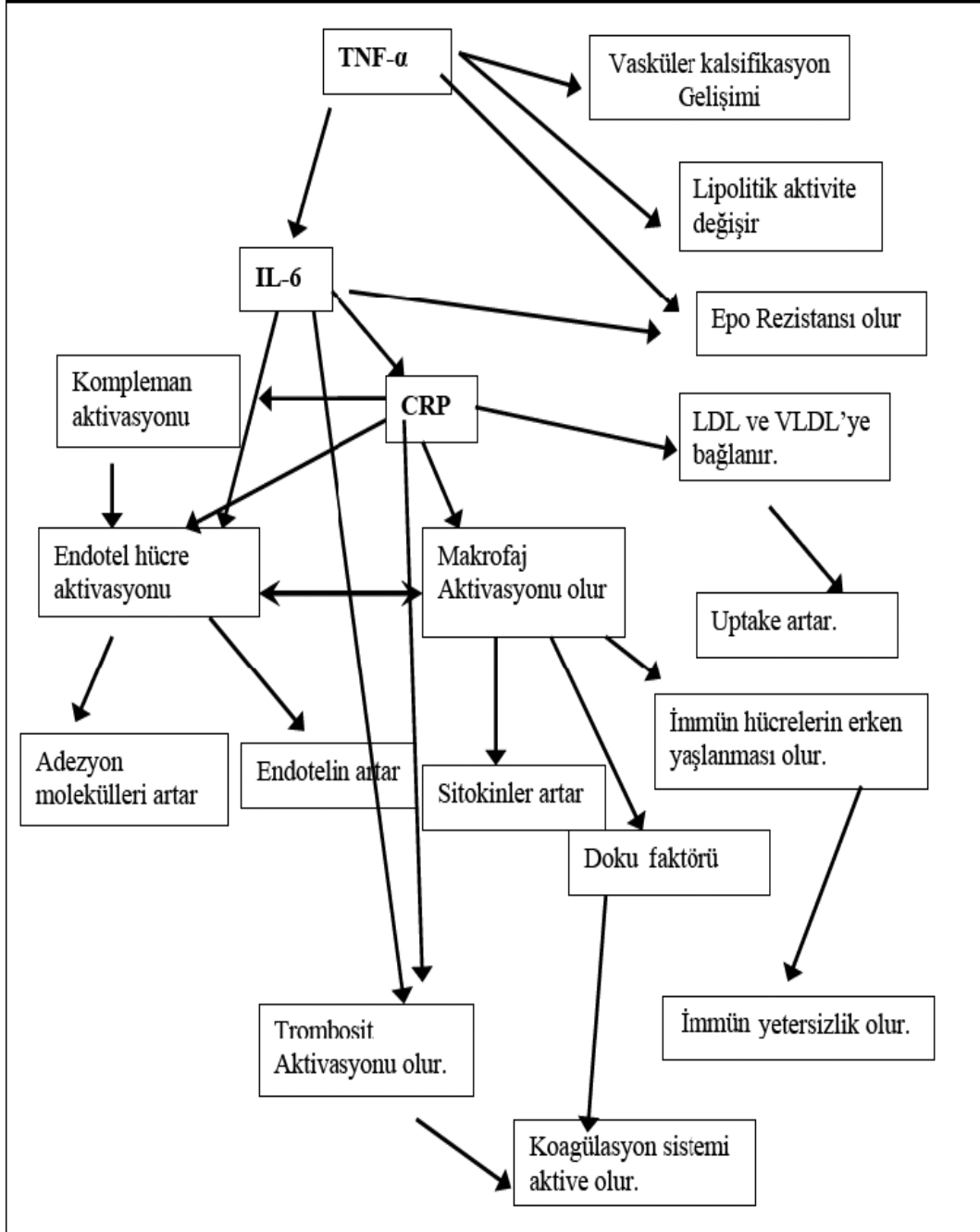
SDBY hastalarında görülen inflamasyonun ve artmış serum proinflamatuvar sitokin düzeylerinin çeşitli nedenleri vardır. SDBY hastalarında ağız boşluğu ve dişeti infeksiyonları gibi persistan infeksiyonların varlığı, sitokin klirensinde azalma, bunun yanında HD hastalarında greft ve fistül infeksiyonları, biyoyumsuz diyalizat ve membran kullanımı inflamasyona neden olurken, PD hastalarında ise peritonitler, kontamine diyalizattan endotoksine maruz kalma inflamasyona neden olmaktadır (16,17). Diyaliz esnasında kullanılan biyoyumsuz membranlar ve kontamine diyalizat sıvıları interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır. Sitokinlerin uyarısı ile oluşan reaktif oksijen ürünleri, sitokinlerin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B (NF- κ B)'yi aktive eder (18-20).

Artan serum pro-inflamatuvar sitokinlerinin ateş, iştahsızlık, bulantı-kusma, aterosklerotik plak gelişimi ve albümin sentezinin blokajı gibi birçok sistemik etkileri mevcuttur (Şekil 1) (21).

Hemodiyaliz hastalarında yükselmiş CRP ve hipoalbüminemi bağımsız ve güçlü iki mortalite göstergesidir. Albümin negatif akut faz reaktanıdır. Her ikisinde artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri, fibrinojen, solübl adezyon molekülleri ile ilişkilidir ve tümüde kötü durumu yansıtır. Bunları ilk tetikleyen ve akut faz yanıtına neden olan durumlar tam olarak anlaşılmamıştır (22). Hipoalbüminemi aynı zamanda ilerleyici sol ventrikül dilatasyonu, kalp yetmezliği ve kalp kapak hastalığı ile ilişkilidir. Malnütrisyon ve hipervolemiye bağlı olsa da belirgin hipoalbümineminin esas nedeni inflamasyondur. Son yapılan yayınlarda KBY hastalarında kronik inflamasyona yol açan ana nedenin volüm yüklenmesi olduğu ortaya konmuştur (23-26).

Malnütrisyon, inflamasyon ve aterosklerozun her biri, böbrek yetmezliği olan ve/veya renal replasman tedavisi alan hastalarda ayrı ayrı morbidite ve

mortalite nedenidir. Gerek prediyaliz gerekse diyaliz hastalarında malnütrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz sıklığı artmıştır. ilk kez 1998 yılında Bergström, inflamasyonun bir göstergesi olan CRP, SDBY hastalarında sağkalımın güçlü bir belirleyicisi olduğunu tespit etmiştir (27).



Şekil 1: Kronik inflamasyonun sistemik etkileri (21)

Serum albümin düzeyi ise SDBY hastalarının sonlanımlarının güçlü bir belirleyicisidir. İnflamasyon varlığında ise serum albümin düzeyi belirgin şekilde baskılanmaktadır. Bu da artmış inflamasyon bulguları taşıyan hastaların, daha düşük serum albümin düzeyine sahip olacağını belirtmektedir. Bu nedenle inflamasyon bulguları taşıyan hastaların sağkalımı inflamasyonunun şiddetiyle azalmaktadır. HD hastalarında serum CRP düzeyi 3.3 mg/L'den, 15.7mg/L'ye yükseldiğinde tüm hastalıklardan ölüme 4.6 kat, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde ise 5.5 kat artış olduğu gösterilmiştir (28). Ayrıca IL-1 ve TNF- α 'nın ketoasid dehidrogenazı uyararak kas katabolizmasını artırdığı, artmış proinflamatuvar sitokinlerin ubiquitin proteosome yolağı ile protein katabolizmasını artırarak kas yıkımına ve albümin sentezinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (29).

İnflamasyon bulguları taşıyan hastalarda EPO direncine sık rastlanmakta ve bu hastaların sağkalımının, inflamasyonun şiddeti ile azaldığı bildirilmektedir (30-32). Proinflamatuvar sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın eritropoezi inhibe ettiği bildirilmiştir (33).

3.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi

KBY hastalarında görülen medikal problemlerden biri de anemidir. Çünkü anemi sonucunda oksijen utilizasyonunda azalma, kardiyak dilatasyon, sol ventrikül hipertrofisi, kapiller deri perfüzyonunda ve pulmoner difüzyonda azalma ayrıca kognitif fonksiyonlarda, nokturnal penil tümesansta ve immün yanıtta bozulma gözlenir. Hastaların yaşam kalitesi bozulur (34,35).

Üremik toksinlere bağlı kemik iliği inhibisyonu, gizli kan kayıpları, hemoliz, alüminyum toksisitesi ve demir eksikliği gibi anemi yapabilen etkenlere rağmen böbrek yetmezliğinde aneminin en önemli nedeni EPO'in sentezinin azalmasıdır (36-38).

Hematopoez ile KBY arasındaki ilişki bir asırdan uzun süredir bilinmektedir. Ekim 1983'de EPO geni klonlanmıştır. Aralık 1985'te ilk defa bir hastada rekombinan EPO kullanılmıştır. Haziran 1986'da Seattle grubu ve Londra/Oxford grubu tarafından SDBY anemisini düzeltmede EPO etkili olduğu gösterilmiştir (39,40). Pluripotent kök hücre, IL-1 varlığında "committed" kök hücrelere (myeloid, lenfoid, eritroid ve megakaryoid serinin öncüllerine)

diferansiye olur. Eritroid seride bu farklılaşma için büyüme faktörleri gereklidir. Sonraki farklılaşma basamağında, özellikle "colony forming unit-erythroid" EPO'e ihtiyaç vardır. EPO, eritroid serinin geç öncül hücreleri için büyüme ve "survival" faktörü olarak etki eder ve apoptozislerini önler, bu hücrelerin daha geç diferansiasyon basamaklarına taşınmasını sağlar, sonuçta olgun eritrositler üretilir. Eritropoetin eritroid öncül hücrelerinin yüzeyindeki EPO reseptörleri aracılığıyla etkisini gösterir (39,41). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrekte EPO üretimi veya regülasyonundan sorumlu hücrelerin hasara uğramasıyla hipoproliferatif bir anemi meydana gelir. Aneminin derecesi KBY'nin ağırlığıyla paralellik gösterir (42).

Genellikle normokrom normositik bir anemi vardır. Beyaz küre sayısı genellikle normaldir. Trombositopeni görülebilir. Retikülosit sayısı aneminin derecesine oranla genellikle düşüktür. Kemik iliği sellülaritesi artmış, azalmış veya normal olabilir. Myeloid/eritroid oranında düşüş görülebilir. Kemik iliğinin eritroid aktivitesindeki artış, mevcut anemiyi kompanse etmede yetersiz kalır. Azalmış eritrosit kitlesine karşın, normal plazma hacmi vardır (43).

Üremik anemi, çoğunlukla azalmış eritropoez nedeniyle ortaya çıkar. Eritrosit yaşam süresinin kısalması daha az etkili bir faktördür. Relatif EPO eksikliği, üremik inhibitörler: (Parathormon, poliaminler, polar lipidler vs.) demir (Fe) eksikliği, folat eksikliği, alüminyum toksisitesi, miyelofibrozis azalmış ve deprese olmuş eritropoezin nedenleridir (39,42,44-46).

Üremik anemi için kritik klirens 25 ml/dk'dır. Bu düzeyin altında, kreatinin klirensindeki azalmalar ile hemoglobin (Hb) düzeyindeki azalmalar arasında önemli bir ilişki vardır. Üremik olmayan kişilerde görülen Hb, hematokrit (Hct) düzeyleri ile EPO düzeyi arasındaki ters ilişki üremik anemide görülmez. Üremide, EPO üretimindeki yetersizlikten kaynaklanan aneminin ağırlığıyla orantısız derecede düşük EPO düzeyleri vardır (4,11). Buna, EPO üreten hücrelerin hasara uğraması, transformasyona uğrayarak hormon yapma yeteneklerini kaybetmeleri, oksijene duyarlı EPO üretimini sağlayan sistemin KBY'nde çok daha az duyarlı oluşu, immünomodülatör sitokinler (IL-1, IL-6, TNF- α , γ -IFN), tübüler fonksiyonların azalması, eritrosit süspansiyonu transfüzyonları nedeniyle endojen EPO 'in baskılanması yol açabilir (39,45).

3.3.1 Kronik Böbrek Yetmezliğinde r-HuEpo Tedavisi

Anemisi olan her KBY hastalarında anemi ile ilgili gerekli testler yapıldıktan sonra uygun olan hastalara r-HuEpo tedavisi başlanmalıdır (36,47,48). Semptomu olmayan hastalarda tedaviye Hb 8.0 - 8.5 g/ dL'nin (Hct % 24) altında olduğunda başlanmalıdır. Anemi nedeniyle kalp yetmezliği ve angina pectoris gibi komorbid klinik durumlar ağırlaşmıyorsa tedaviye daha önce başlanmalıdır ve gerekirse bu hastalara kan transfüzyonu da yapılmalıdır (49,50). Hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi ve prediyaliz hastalarında r-HuEpo tedavisine demir durumu tayin edilip demir eksikliği olmadığı saptandıktan sonra başlanmalıdır. Demir eksikliği varsa önce gerekli olan demir miktarı verilmeli eğer buna rağmen anemi devam ederse r-HuEpo başlanmalıdır. Demir depoları normale r-HuEpo yanına idame demir tedavisi de eklenmelidir (51).

Rekombinan insan eritropoetini üç yolla uygulanabilmektedir. İntravenöz yol en eski ve en sık kullanılan yoldur. Damar girişinin olması nedeniyle hemodiyaliz hastalarında daha sık kullanılmaktadır. Bu yolla uygulandığında EPO 'in eliminasyon yarı ömrü daha kısadır. Yüksek pik değerleri daha kısa sürede sağlanır. Subkutan (sc) uygulama daha çok periton diyalizi ve prediyaliz dönemdeki hastalarda kullanılmaktadır. Bu yolda EPO daha yavaş absorbe olur ve yarı ömrü daha uzundur. Daha uzun sürede sağlanan daha düşük kan seviyeleri, fizyolojik ve daha güçlü bir eritropoetik etki sağlar. Bu şekilde rekombinan human eritropoetin (rHuEPO) dozu %40 oranında azaltılabilir ve maliyette önemli bir düşüş sağlanır. Ayrıca düşük doz sc uygulama ile Hct düzeylerinde yavaş ve kademeli bir yükselme sağlamak suretiyle ağır hipertansiyon gelişmesi de önlenebilir (41,45,49).

3.3.2 r-HuEpo Başlangıç Dozu ve Veriliş Sıklığı

Subkutan başlama dozu 75 Ü / kg / haftada olarak tercih edilmelidir. Doz haftada 2 - 3 kez uygulanacak şekilde bölünmelidir. İntravenöz başlama dozu 150 Ü / kg / hafta olarak tercih edilmelidir. Doz haftada 3 kez uygulanacak şekilde bölünmelidir. r-HuEpo diyaliz seansı sonunda verilmelidir. Hct değerinde çok hızlı artışın önlenmesi için haftalık doz artışı 1000 Ü olacak şekilde düzenlenmelidir veya 12.5-25 Ü/kg/ haftada artırılmalıdır. Bu total doz haftada 2-3 defaya bölünmelidir. Hct değerinde yavaş bir artış planlandığı için verilen doza

yanıt 4-6 hafta sonra tayin edilmelidir. 4 - 6 hafta içinde Hb değerinde 1 g / dL'den (Hct: % 3) az artış olursa doz artırımı yapılır. 4 hafta içinde veya daha kısa sürede Hb 1.5 g / dL'den (Hct : % 5) fazla artış olursa doz yarı yarıya azaltılmalıdır. Başlangıç döneminde Hb değeri 2 haftada bir takip edilmelidir. Hedef Hb değerine ulaşıldıktan ve hasta stabilize olduktan sonra ise 4 haftada bir takip edilmelidir (38,49).

3.3.3 r-HuEpo İdame Dozu ve Veriliş Sıklığı

Subkutan alan hastada hedef Hb değerine ulaşıldıktan sonra doz % 50 azaltılır. 12.5 - 25 Ü / kg / haftalık doz artırımı veya azaltılması ile hasta izlenir. Haftalık r-HuEpo ihtiyacı 4000 Ü'den az ise bu doz haftada bir kerede verilebilir. I.V alan hastada hedef Hb değerine ulaşıldıktan sonra doz % 50 azaltılır. Sonra 12.5 - 25 Ü / kg /haftalık doz artırımı veya azaltılması ile hasta izlenir. Haftalık doz, 3 kerede verilecek şekilde bölünmelidir (49).

3.3.4 r-HuEpo Direnci

rHuEpo uygulaması sırasında %3-17 oranında tedaviye cevap alınmamaktadır (52). EPO'e yanıt azlığından bahsedebilmek için; haftada 150 u/kg EPO 'e rağmen 12 hafta sonunda Hb'deki artış 2 g/dl'nin altında veya haftada 200 u/kg EPO 'e rağmen 4 hafta sonunda Hb'deki artış 1 g/dl'nin altında olmalıdır (53). EPO tedavisine direnç, standart tedavi dozundan daha düşük doz EPO kullanımı, altta yatan bir inflamasyon nedeniyle EPO'in inhibe edilmesi, alüminyum intoksikasyonu, sekonder hiperparatiroidizm, folik asit ve B12 vitamini yetersizliği, hemoliz, C vitamin ve demir eksikliği nedeniyle gelişmektedir (54).

3.4 Kronik Böbrek Yetmezliği-Demir Eksikliği

Yaşayan her hücre normal fonksiyonları ve metabolizması için Fe'e ihtiyaç duyar. Fe'in yaklaşık %30'u depo havuzlarında yer alır. Fonksiyonel Fe, total vücut Fe'inin %65'ini oluşturur ve büyük kısmı Hb yapısındadır. Her gün vücuttan tüm vücut Fe'inin sadece %0.02'si (1 mg) atılır. Normal bir diyetle günlük Fe alımı oldukça yüksek (15 mg) olduğu halde, absorbe edilen miktar ancak ihtiyacı karşılayacak kadardır. Absorbsiyon, demir eksikliği ve eritropoezin arttığı

durumlarda artar, Fe yüklenmesi olduğunda ise azalır. Erişkinlerde ve üremik olmayan kişilerde kronik kanama yoksa demir eksikliği zor gelişir.

Demir eksikliği tanısında en sık kullanılan iki tanısal test, serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu (TSAT)'dur. Üremik olmayan kişilerde depo Fe'nin en hassas göstergesi olan ve demir eksikliği tanısında güvenle kullanılan serum ferritin düzeyinin KBY hastalarında kullanımını kısıtlayan iki önemli faktör vardır. İlki; inflamasyon varlığında serum ferritin düzeyi, depo Fe düzeylerinden bağımsız olarak yükselir, SDBY olan hastalarda da sıklıkla gizli inflamasyon bulunduğundan, serum ferritini beklenenden yüksek bulunur. İkincisi; SDBY olan hastalarda Fe retikülo endotelial sistemde bloke edilme eğiliminde olduğundan yüksek bulunabilir ve gerçekte var olan demir eksikliğini göstermede yetersiz kalır (41,45,53,54).

Serum demiri dolaşımdaki transferrine bağlı olan Fe'i gösterir, direkt ölçüm olarak kullanılmaz, TSAT ile değerlendirilir. Üremik hastalarda malnutrisyondan dolayı Fe durumundan bağımsız olarak transferrinde ve bunun göstergesi olan total demir bağlama kapasitesi (TDBK)'nde azalma olur. Üremik olmayan kişilerde düzeyi %16'nın altında olduğunda demir eksikliğine işaret eden TSAT'nun, üremik hastaların pekçoğunda demir eksikliği olduğu halde daha yüksek düzeylerde bulunması ve demir eksikliğini göstermede yetersiz kalması bu nedenledir. SDBY olan hastalarda TSAT <%20 ise mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği olabilir (54).

3.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipervolemi

Hemodiyaliz tedavisi alan SDBY hastalarında sirkülatuar komplikasyonlardan kaçınmak için, optimal sınırlarda sıvı durumunun elde edilmesi kritik bir önem taşır. Bu hastaların kuru ağırlıklarının doğru biçimde belirlenmesindeki bir başarısızlık, kronik volüm yüklenmesi ile sonuçlanır ve tüm kardiyovasküler mortaliteye katkıda bulunur. Ayrıca iyi HD toleransı ve normal kan basıncı (KB) seviyeleri varlığında, üremik hastalarda gizli bir hipovolemi de gelişebilir (55). Bu yüzden hastaları, optimal bir sıvı durumuna getirmek için uygulanan diyaliz ile ilgili değerlendirmeler önem taşır. Sıvı durumunun değerlendirilmesi genellikle vücut ağırlığındaki değişiklik, konjesyon, ödem, KB ve göğüs radyografisinin klinik incelemesine göre yapılır. Bununla birlikte

yalnızca klinik alanlarda yapılan değerlendirmeler, HD hastalarında yeterli değildir. Bu yüzden sıvı durumunun değerlendirilmesinde brain natriüritik peptid (BNP) gibi biyokimyasal parametreler, biyoimpedans analizi (BIA) ve inferior vena cava çapı gibi daha objektif metodlar denenmiştir. Mitral akım ve pulmoner ven doppler spektrumunun da mevcut sıvı durumunu değerlendirmede tamamlayıcı potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (56).

KBY'de hipertansiyon sıklığı % 80 - 90'dır. Arteriyel kan basıncının ekstrasellüler sıvı volümüyle sıkı bir korelasyon gösterdiği, tuz kısıtlaması, diüretik tedavi, ultrafiltrasyon ile volüm fazlalığı giderildiğinde, kan basıncının normale döndüğü eskiden beri bilinmektedir (57,58).

KBY'de adeta bir kural olan ve hipertansiyona yol açan hipervolemi, bazen de normal, hatta düşük kan basıncıyla birlikte bulunabilir. Bu durumda, hipervolemi genellikle daha az ilgi çeker. KBY olgularında dikkatli bir kuru ağırlık takibi esastır. Kuru ağırlık, klasik olarak "ödem, ortostatik hipotansiyon ve taşikardinin olmadığı vücut ağırlığı" olarak tanımlanır. Ancak, ödem olmaksızın da sıvı fazlalığı ve hipertansiyon bulunabildiğinden, gerçek kuru ağırlığın belirlenmesi için daha güvenli ve daha objektif yöntemler gerekmektedir.

Telekardiyografideki kardiyotorasik oran (KTO), ekokardiyografik olarak Ölçülen vena kava çapı ve vena kava kollaps indeksi bu amaçla önerilenler arasındadır. Zucchelli ve arkadaşlarına göre, primer kardiyak hastalığı olmayan böbrek yetmezlikli olgularda 0.50'den daha büyük KTO hipervolemiye işaret etmektedir (59,60).

Pekçok diyaliz hastasında sıvı dengesinin iyi kontrol edilemediği, hastaların ender olmayarak aylar, hatta yıllarca hipervolemik kaldıkları bildirilmektedir (61,62). Oysa ki Charra ve ark. (63) yeterli diyaliz ve ultrafiltrasyon ile HD hastalarının % 98'inde ilaçsız Arteriyel kan basıncı kontrolü sağladıklarını yayınlamışlardır.

3.6 Hepsidin

Hepsidin, ilk olarak 2001 yılında Park ve arkadaşları (64) tarafından insan idrarında katyonik antimikrobisidler araştırılırken saptanmıştır. Yine 2001 yılında Nicolas ve arkadaşları (65) tarafından demir metabolizması ile olan ilişkisi ortaya konulmuştur. İnsan kan ve idrarında, farklı amino asit içeriği olan ve farklı

moleküler ağırlıkta, üç hepsidin formu saptanmıştır . Prohepsidinden (84 aminoasid içerir) propeptid konvertaz ile 20, 22 ve 25 amino asid içeren bu hepsidin formları oluşmaktadır. Propeptid konvertaz, kan ve kapiller membran hücrelerinde yerleşmiştir. Çoğunlukla hepatositte üretilen hepsidinin az miktarlarda böbrekler, çizgili kas, kalp ve beyinde de üretildiği saptanmıştır. Normal şartlarda düşük hepsidin varlığında, oral alınan demir enterositler tarafından absorbe edilir ve ferroprotein/lreg 1 aracılığı ile kana geçer, kanda serbest demir transferine bağlı olarak dolaşır. Serum demir içeriği azaldığında, hepatosit ve makrofajlarda yer alan ferritin gibi depolardan demir salınır ve ferroprotein/lreg 1 aracılığı ile hücre dışına çıkarak kana karışabilir. Hepsidin fazlalığında, hepsidin ferroprotein/lreg 1 ile bağlanarak lizozomal degradasyona yol açar, sonuçta ise intestinal demir emilimini, hepatosit ve makrofajlarda yer alan depo demir salınımını azaltır. Fare hepsidin geninde, NF-κB bölgesi saptanmıştır (66). NF-κB'nin ise inflamasyonda etkin rol oynadığı bilinmektedir. Hepatositlerin iki majör akut faz yanıtı vardır. Bunlardan tip-1 IL-1α, IL-1β, TNF-α ve TNF-β tarafından indüklenen, sonucunda serum amiloid-A, CRP ve C3 düzeylerini artıran; tip-2 ise IL-6 benzeri sitokinler aracılığı ile indüklenen, sonucunda fibrinojen, haptoglobulin ve α1-antitripsin üretimini artıran akut faz yanıtlarıdır (67,68). Nemeth ve arkadaşları (68) yaptıkları çalışmalarında, hepsidin üretiminin IL-6 ile ilişkili, IL-1 ile ilişkisiz olduğunu, hepsidin üretiminin tip 2 akut faz yanıtı olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın aksine, Lee ve arkadaşları (69) ise IL-1' in hepsidin üretimini etkilediğini bildirmişlerdir.

4-GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde hemodiyalize giren ve sıkı volüm kontrolü ile normotansiyon sağlanan 20 hasta; Özel Çağrı Diyaliz Merkezi'nde hemodiyalize giren ve antihipertansif ilaçlarla normotansiyon sağlanan ve normovolemik olmadığı düşünülen 20 hasta, SAPD uygulanan 20 hasta ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Tüm diyaliz hastalarına ortalama 4-5 saat boyunca haftada üç kez, 250-300 ml/dk kan akım hızıyla sentetik polisülfon içerikli membranlar kullanılarak bikarbonatlı diyaliz uygulandı. Damar yolu için tüm hastalarda arteriyo-venöz fistül kullanıldı.

Kanama bozukluğu, enfeksiyon, malign hastalık ve şiddetli hiperparatiroidizm tablosu olan, anti-inflamatuvar ve antioksidan tedavi alan son 3 ayda kan transfüzyonu yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların diyaliz öncesi kan basınçları, kullandıkları antihipertansif ilaçlar ve KTO'ları hesaplanarak kaydedildi. Hipervolemik gruba KTO 1 % 50 den büyük, TA leri 130/85 mmHg üstü olanlar alındı.

Tüm gruplardaki olguların kan örnekleri, 9-16 saat açlığı izleyen, sabah 08⁰⁰ ile 09⁰⁰ saatleri arasında ve diyaliz öncesi alındı. Alınan kanlardan rutin biyokimya, tam kan sayımı, CRP, total demir, TDBK ve ferritin aynı gün hastane merkez laboratuvarında otoanalizör cihazlarda ve standart yöntemler ile çalışıldı; hepsidin, IL-6, IL-1 ve BNP analizleri için 5 ml kan ayrıldı. Ayrılan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar -20° C'de saklandı.

4.2 Laboratuvar Analizi

Kontrol ve hasta gruplarında biyokimyasal parametreler Olympus AU 600 (Olympus Optical Co Ltd, Japan) marka otoanalizörü kullanılarak yapıldı. Tam kan sayımı Beckman Coulter Gen's System 2, Miami, USA diyagnostik otoanalizör cihazı ile saptandı. Hepsidin, IL-1, IL-6 ve BNP düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı (Medgenix, Biosource International, Camarillo, USA).

Sonuçlar pg/ml olarak belirlendi. CRP ölçümü için nefelometri testi (Dade Behring, Marburg GmbH, Germany), BN 100 cihazında (Dade Behring, Liederbach, Germany) kullanıldı.

4.3 İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplarda elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 10.0 paket program kullanılarak yapıldı. Gruplarda demografik özelliklerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Gruplarda elde edilen biyokimyasal parametrelerin gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analiz (ANOVA) testi ve post ANOVA testleri Tukey B ve LSD testleri kullanıldı. Ayrıca iki grubun verilerinin karşılaştırılmasında Independent samples T test kullanıldı. $P < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi. Grup içindeki korelasyonları değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

5-BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 3’de sunulmuştur. Cinsiyet, yaş ve diyaliz süreleri arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 3: Grupların demografik özellikleri ve bazı biyokimyasal parametreleri

	Normo volemik (n=20)	Hiper volemik (n=19)	SAPD (n=19)	Kontrol (n=20)
Yaş (yıl)	53,25±20,2	54,84±15,2	42,32±11,8	49,15±10,3
Cinsiyet (E/K)	9/11	6/13	13/6	12/8
Diyaliz Süre (ay)	58.4±34.4	61.4±30.5	54,2±42,4	-
SKB (mmHg)	115,5±10,6	130,5±8,7	117±17.8	109,4±7,3
DKB (mmHg)	71.5±9,9	78,5±7,6	77.5±16.6	68,5±9,4
Hb (g/dl)	10,63±1,3	10,16±0,8	11,33±1,9	14,57±1,6*
Hct (%)	32,29±4,7	29,62±3,2	32,14±6,7	43,28±4,7*
SD (µ g/ml)	59,4±29,4	59,42±24,4	65,21±28,3	93,0±38,8 ^b
SDBK (µ g/ml)	233,1±49,8	214,79±55,0	265,21±32,2	227,4±48,4
TSAT(%)	26,43±11,7	29,31±18,8	24,34±9,4	47,16±28,0 ^b
Ferritin (mg/dl)	953,65±719,1	827,5±640,3	689,9±505,9	80,5±59,9 ^b
Albümin (g/dl)	3,92±0,3	3,68±0,4 ^a	3,94±0,4	4,02±0,4*
TKOL (mg/dl)	214,4±46,6	213,47±70,9	203,79±35,8	184,3±30,9
TG (mg/dl)	202,4±59,5	219,58±140,5	248,26±117,0	113,85±53,7 ^b
KTO (%)	44,57±2,6	53,79±3,7**	42,74±3,35	45,0±2,7
BNP (pg/ml)	5,53±2,4	8,78±4,8	4,12±1,9	0,86±0,2 ^b

* p<0.001, kontrol ile normovol, hipervol ve sapd arasında

** p<0.001, hipervol ile normovol, sapd ve kontrol arasında

^a p<0.05, hipervol ile sapd arasında

^b p<0.05, kontrol ile normovol, hipervol ve sapd arasında

Antihipertansif ilaç kullanarak normotansif olan HD hastalarının %55’i ACE inhibitörü ile birlikte diüretik, %35’i Kalsiyum antagonisti ve %10’u her iki ilacı birden kullanmaktaydı. Hasta grupları arasında kan basınçları istenilen düzeylerde olmasına karşın, normovolemik grupta daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05).

Htc ve Hb düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubu ile hasta grupları arasında hasta gruplarında daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (her birisi için; $p < 0.001$). Hasta grupları arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta gruplarına EPO kullanımı açısından bakıldığında normovolemik grupta 20 hastanın 7'si (ortalama 4000 IU/hafta), hipervolemik grubun ise 19 hastanın 12'si (ortalama 8000 IU/hafta) kullanmaktaydı.

Kontrol grubu ile hasta grupları arasında albumin değerleri kontrol grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). hipervolemik grubu ile SAPD grubu arasında albumin değeri SAPD grubunda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$), normovolemik ile hipervolemik grupları arasında ise farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$).

Gruplar trigliserid değerleri açısından kıyaslandığında, kontrol grubunda trigliserid değerleri hasta gruplarından daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Kolesterol düzeyleri açısından kıyaslandıklarında ise gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık olmadığı görülmektedir ($p > 0.05$).

Serum demir ve TSAT düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek olup, hasta grupları ile arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$). Hasta grupları kendi arasında değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Ferritin düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda daha düşük olup, kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$). Hasta grupları kendi arasında değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında KTO açısından bakıldığında, hipervolemik HD grubunda KTO daha yüksek olup normovolemik HD grubu ile arasında anlamlı farklılık görülürken ($p < 0.001$), normovolemik HD grubu ile SAPD ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.05$).

BNP değerleri incelendiğinde kontrol grubunda daha düşük ve hasta grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Hipervolemik grupta BNP değerleri daha yüksek olup diğer gruplardan anlamlı olarak farklıdır ($p < 0.001$). Normovolemik grup ile SAPD grubu arasında anlamlı

farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Gruplar arasında inflamasyon belirteçleri olarak hepsidin, CRP, IL-1 ve IL-6 düzeylerine bakıldı.

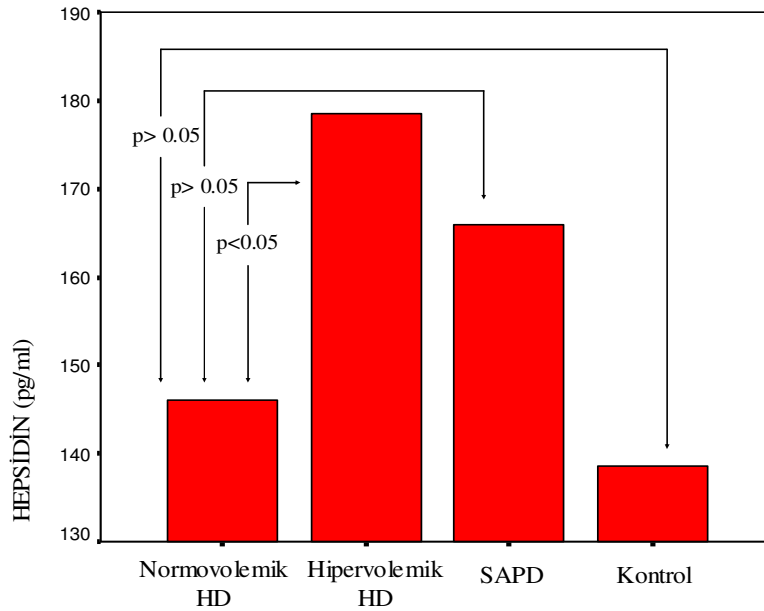
	normovol (n=20)	hipervol (n=19)	SAPD (n=20)	Kontrol (n=20)
Hepsidin (pg/ml)	146,09±38 ^a	178,5±30,5	165,8±55,5	138,6±34,6
IL-1 (pg/ml)	0,22±0,12	0,25±0,16	0,22±0,02	0,18±0,05
IL-6 (pg/ml)	9,56±6,15	12,78±8,7	6,11±4,4	2,71±1,4
CRP (mg/l)	3,68±1,07 ^b	6,04±2,7 ^c	5,31±2,6	3,51±1,2

Tablo 4: Çalışma grupları arasında inflamasyon belirteçleri

^a $p < 0.05$, normovolemik grup ile hipervolemik grup arasında

^b $p < 0.05$, normovolemik grup ile sapd grubu arasında

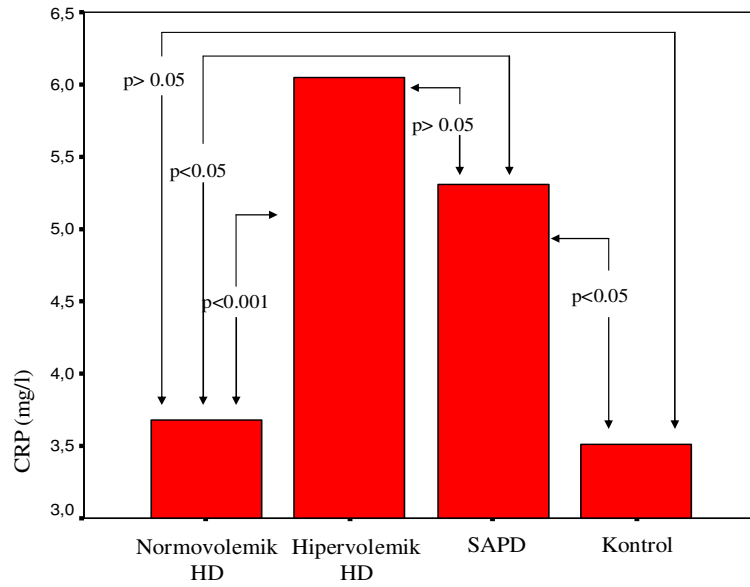
^c $p < 0.001$, normovolemik grup ile hipervolemik grup arasında



Şekil 2: Çalışma gruplarında ortalama hepsidin düzeyleri

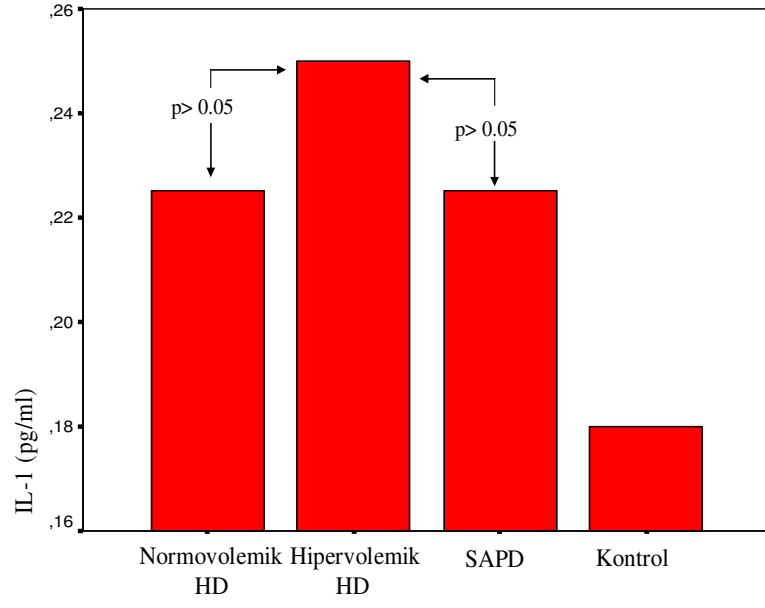
Hepsidin sonuçları açısından karşılaştırıldığında, hepsidin düzeyi hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak

anlamli farklilik goruldu ($p < 0.05$). Hipervolemik grupta hepsidin degeri daha yuksek ve normovolemik grup ile arasinda istatistiksel farklilik bulundu ($p < 0.05$), normovolemik grup ile SAPD ve kontrol gruplari arasinda anlamli farklilik bulunmadı ($p > 0.05$). Hipervolemik grup ile SAPD grubu arasinda anlamli farklilik gorulmezken ($p > 0.05$), kontrol grubunda hepsidin degeri daha dusuk ve istatistiksel olarak anlamli bulundu ($p < 0.05$).



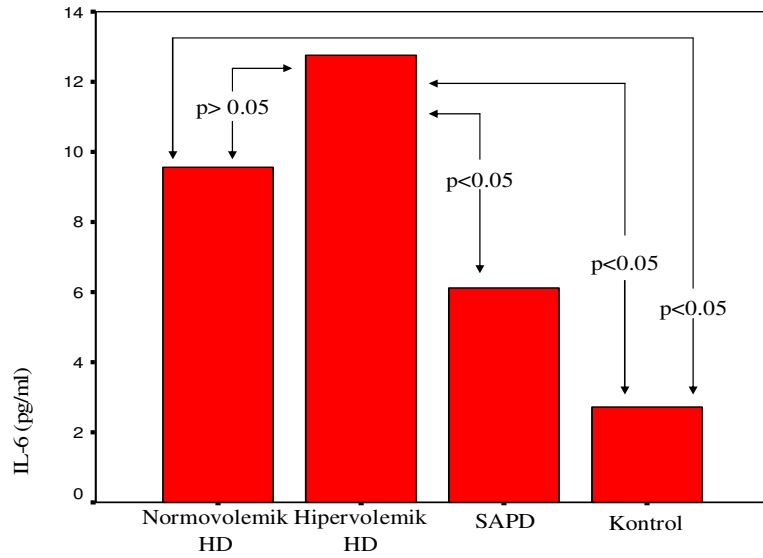
Şekil 3: Çalışma gruplarında ortalama CRP düzeyleri

Hasta grubu ile kontrol grubu CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda daha düşük gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamli farklilik gözlemlendi ($p < 0.001$). Gruplar kendi aralarında incelendiğinde, hipervolemik grupta diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Normovolemik grup ile hipervolemik ve SAPD arasında anlamli farklilik vardı (sırası ile $p < 0.001$, $p < 0.05$). Normovolemik grup kontrol grubu ile kıyaslandığında ise anlamli farklilik bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 4: Çalışma gruplarında ortalama IL-1 düzeyleri

Grupların IL-1 değerlerine bakıldığında, hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). IL-1 düzeyleri hipervolemik grupta diğer gruplara göre daha yüksek tespit edilmesine rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 5: Çalışma gruplarında ortalama IL-6 düzeyleri

IL-6 düzeyi hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek olup anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). Gruplar IL-6 sonuçları açısından kıyaslandığında, normovolemik grup ile hipervolemik grup arasında hipervolemik grupta IL-6 sonuçları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Normovolemik grup ile kontrol grubu kıyaslandığında ise normovolemik grupta değerler daha yüksek olup aralarında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$).

Hepsidin ile diğer parametreler ile yapılan korelasyon analizinde; hepsidin ferritin ($r = 0.36$, $p < 0.005$), kti ($r = 0.23$, $p < 0.05$), trigliserit ($r = 0.3$, $p < 0.05$), IL-1 ($r = 0.19$, $p = 0.38$), IL-6 ($r = 0.26$, $p = 0.1$), CRP ($r = 0.21$, $p = 0.06$), BNP ($r = 0.32$, $p < 0.005$) arasında pozitif korelasyon, Hb ($r = -0.35$, $p < 0.005$), Hct ($r = -0.33$, $p < 0.005$), SD ($r = -0.33$, $p = 0.23$), SDBK ($r = -0.08$, $p = 0.46$), TSAT ($r = -0.06$, $p = 0.59$), albumin ($r = -0.3$, $p < 0.05$) ile arasında ise negatif korelasyon bulundu.

6-TARTIŞMA

Kronik sistemik inflamasyon KBY hastalarında çok yaygın ve neredeyse genelleşmiş sıklıkta görülen bir komponenttir (70). KBY’de kronik inflamasyona yol açan bir çok neden tanımlanmış ve komplikasyonların temelinde kronik inflamasyonun yattığı ortaya konmuştur (71). KBY’de inflamatuvar cevap artışının nedeni, renal fonksiyon azalması ile birlikte artmış proinflamatuvar sitokinler, hipervolemi ile birlikte endotoksinemi, oksidatif stres yanında antioksidan sistem aktivitesinde azalmadır (16,17). Bir çok nedene bağlı olarak proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artış olmaktadır. Bunlar arasında azalmış rezidüel renal fonksiyon düzeyleri, diyalizde kullanılan materyallerin sitokinleri absorpsiyonu, hücrel ürünlerin farklılığı, farklı renal ve komorbid hastalıklarda kullanılan ilaçlar sayılabilir (72).

KBY’de hipervolemiye bağlı gelişen vasküler konjesyon gastrointestinal sistem permeabilitesinde değişikliğe yol açarak lipopolisakkarit gibi endotoksinler ve bakteri birikimine neden olur. Bu süreç sırayla monosit uyarılması ve proinflamatuvar sitokin salınımı şeklinde devam eder (73-75).

İnflamatuvar süreç sırasında makrofaj ve monositler tarafından IL-1, IL-6, TNF, TGF üretilmektedir. Bu sitokinler akut faz proteinlerin yapımını uyarır karaciğerde albümin sentezini baskırlar (76,77). Pozitif akut faz reaktanı olan CRP veya ferritin inflamasyonda yüksek, negatif akut faz reaktanı olan albümin veya transferrin ise düşük bulunur (78). Serum CRP, TNF- α , serum amiloid A ve IL-1 ve IL-6 düzeyleri inflamasyonun göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. KBY hastaları normal popülasyona göre daha yüksek serum proinflamatuvar sitokin düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir (14). KBY hastalarında inflamasyon patofizyolojisinde IL-6’nın önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (79).

Son yıllarda yapılmış olan bazı çalışmalarda gösterildiği gibi, KBY hastalarında kronik inflamasyona yol açan önemli faktörlerden biri de bu hastalarda hipertansiyon gelişimine neden olan ve antihipertansif tedavi verilmesine rağmen düzeltilmemiş hipervolemi olduğu ortaya konmuştur (23-26).

Hipervoleminin vücutta inflamasyona neden olup, endotel disfonksiyonuna yol açabileceği ilk kez konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir (80). Volüm fazlalığı, CRP ve IL-6 artışıyla vücutta inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyon sonucu açığa çıkan sitokinler, hastalarda malnütrisyona ve endotel hasarına bağlı hızlanmış ateroskleroza neden olmaktadır. Ayrıca hastalarda ortaya çıkan bu inflamasyona bağlı olarak oksidatif strese artış, kaslarda erime, albümin sentezinde azalma gibi bulgular ortaya çıkmaktadır (25,81,82).

Kuru ağırlıkları tolere edebilecekleri en düşük ağırlığa inecek şekilde, tuzsuz diyet ve ultrafiltrasyon yoluyla normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hasta grubu ile hipervolemik olup antihipertansif ilaçlarla normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hasta grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada sıkı volüm kontrolü uygulanan grupta inflamasyon belirteçlerinden CRP, TNF α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri ve oksidatif stres belirteç düzeyleri daha düşük bulunmuş ve ilaçla normotansiyon sağlanan hemodiyaliz hasta grubunda, kan basıncı düşürülse bile KBY hastalarında inflamasyonun önemli nedeni olan hipervolemi suçlanmıştır. Hipervolemide damar içi kan akım hızı yüksek seyretmesi ve buna bağlı damar endoteline olan akım stresinin endoteli olumsuz etkileyerek serbest oksijen radikallerinin üretimini artmış olabileceği ileri sürülmüştür (83).

Hepsidin çoğunlukla karaciğerde olmak üzere, böbrekler, kalp, iskelet kası ve beyinde sentezlenen, demir metabolizması ve inflamasyonla ilişkili önemli bir mediatördür (84). Tip II akut faz proteini olan hepsidinin (68) sentezi inflamasyonda veya aşırı demir yüklenmesinde büyük oranda artar. Transgenik fare modellerinden elde edilen kanıtlarda hepsidin ince bağırsaklarda demir emiliminde, plasentadan demir taşınmasında ve makrofajlardan demir açığa çıkmasında negatif düzenleyici olarak görev yapmaktadır (85).

IL-6'nın inflamasyon sırasında hepsidin sentezini başlatan anahtar sitokin olduğu, bununla beraber IL-1 ve TNF α 'nın hepsidin sentezine etkisi olmadığı bildirilmiştir (86).

KBY hastalarında hepsidin düzeylerinin yüksek olması kronik inflamatuvar durumun varlığına ve hepsidin ekskresyonunun azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (87).

Olgularımızda inflamasyon durumunu değerlendirmek için hepsidin, CRP, IL-1 ve IL-6 düzeylerini kullandık. Olgular benzer ırk, demografik yapı, yaş ve cinsiyet dağılımları gösteren hastalardan oluşturulmuştur. Çalışmamızda, hepsidin, CRP, IL-1ve IL-6 düzeyleri tüm diyaliz hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu bulgu kontrol grubuna karşılık KBY hastalarında kronik inflamasyon durumunun diğer yayınlardaki gibi neredeyse genelleşmiş olduğu ile uyumlu olarak saptandı.

B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (88,89). Plazma natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi KBY'nde de artış gösterdiği bilinmektedir. Üremi nedenli kronik diyaliz bağımlısı hastalarındaki yüksek plazma BNP düzeyi nedenleri; hücre dışı sıvı artışı, beraber seyreden kardiyak hastalık, azalmış renal natriüretik peptid klirensi olarak sayılabilir (90). Iwashima ve ark. (91) diyaliz hastalarında yüksek plazma BNP düzeylerinin sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu saptamış, ventriküler basınç ve gerime yanıt olarak ventriküler miyositlerden yüksek düzeyde salınan BNP düzeylerini, bu hastalardaki artmış sol ventrikül dolum yükü ve diastol sonu basınçları ile açıklamışlardır.

En az 1 yıldır diyaliz tedavisi gören 67 periton diyalizi hastası ile 27 hemodiyaliz hastası olmak üzere toplamda 94 hasta ve 27 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışmada plazma BNP konsantrasyonları periton diyalizi uygulayan hastalar ile hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş ve yüksek BNP düzeyinin diyaliz hastalarında artmış volüm yükü ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir (92).

Çalışmamızda da periton diyalizi uygulayan hasta grubu ile hemodiyaliz hasta gruplarında kontrol grubuna göre BNP düzeyi yüksek bulundu. Ayrıca hipervolemik hemodiyaliz hasta grubunda BNP düzeyi normovolemik diyaliz hasta grubu ve periton diyaliz hasta gruplarına göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Zucchelli ve arkadaşlarına (59) göre, primer kardiyak hastalığı olmayan böbrek yetmezlikli olgularda 0.50'den daha büyük kardiyotorasik oran (KTO)

hipervolemiye işaret etmektedir. Hipervolemik diyaliz hasta grubumuzda KTO \geq % 50 ve diğer gruplara göre anlamlı farklılık vardı. Ayrıca BNP düzeyi ile KTO arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Çalışmamız, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, KBY hastalarında görülen serum BNP düzeyi artışını desteklemekte ve yüksek BNP düzeyinin ve KTO'nun diyaliz hastalarında artmış volüm yükü ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

KBY hastalarında hipervolemi varlığında inflamasyon belirteçlerinde artış olduğu gösterilmiştir (6). Çalışmamızda hipervolemik grupta normovolemik gruba göre inflamasyon belirteçlerinden hepsidin, CRP, IL-1 ve IL-6 daha yüksek saptandı. Yapılan bir çalışmada CRP \geq 6 mg/l olan HD hastalarında hepsidin düzeyi, CRP \leq 6 mg/l olan hepsidin düzeyinden yüksek bulunmuş (93). Çalışmamızda da CRP düzeyi yüksek olan hipervolemik HD hastalarında hepsidin düzeyi daha yüksek ve hepsidin ile CRP arasında pozitif korelasyon bulundu.

Yılmaz ve arkadaşları (6), KBY hastalarında hipervoleminin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olduğu, başlıca inflamasyona neden olduğu ve sıkı sıvı volümü kontrolü ile normovolemi sağlanan hastalarda inflamasyon belirteçlerinin önemli derecede azaldığı sonucuna vardıklarını rapor etmişlerdir.

Çalışmamız sonuçları inflamasyon belirteçlerinden hepsidin, CRP, IL-1 ve IL-6 düzeylerinin hipervolemik grupta normovolemik gruba göre daha yüksek olması KBY hastalarında kronik inflamasyona yol açan ana nedenlerden birinin volüm yüklenmesi olduğunu ve diyaliz hastalarında tuz kısıtlaması ve yeterli ultrafiltrasyon yapılarak sıkı volüm kontrolü yapıldığında inflamasyon ve belirteçlerinde azalma olduğunu ve bu durumun kronik komplikasyonlarda düzelme, morbidite ve mortalitede azalmaya yol açacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızı destekler özellikte olan; hipervolemik olduğu kabul edilen 14 KBY hastasında volüm azaltılmasının klinik ve ekokardiyografik parametreler üzerine etkisi araştırılan bir çalışmada hastalara ultrafiltrasyon ve/veya diüretik tedavi uygulanmış. Hastalarda kilo kaybı ile birlikte kan basıncı normal, Hct ve serum albümininde ise belirgin artış görülmüş. Sol atrium, sol ventrikül ve vena kava çapları tüm olgularda azalmış ve KTO'nun belirgin olarak azaldığı

gözlenmiş. Ayrıca bu çalışmada normovoleminin sağlanmasıyla Hct ve albümin değerlerinde önemli artışlar olabileceğini bildirmişler (94).

Serum albümin düzeyi, inflamasyonun önemli bir indirekt göstergesidir. Düşük albümin düzeyleri diyaliz hastalarında önemli bir mortalite göstergesidir (23-26). Albümin sentezini baskılayan başlıca faktörler; metabolik asidoz varlığı, protein alımının azalması ve inflamasyondur (95,96). İnflamasyon varlığında albümin sentezinin hızlı ve etkin şekilde baskılandığı bilinmektedir. Bir çok çalışmada hipoalbuminemi KBY hastalarının serum proinflamatuvar sitokin ve akut faz protein düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum inflamasyon ve sitokin aracılığı ile albümin sentezinin blokajını göstermektedir (97-100). Böylece artmış inflamasyon bulguları taşıyan hastaların, daha düşük serum albümin düzeyine sahip olacağı sonucu ortaya çıkmaktadır. Serum albümin düzeyi ise KBY hastalarının morbidite ve mortalitelerinin güçlü bir belirleyicisidir (28).

Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta gruplarında albümin düzeyi daha düşük bulundu. İnflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olduğu özellikle hipervolemik diyaliz hasta grubunda albümin düzeyi diğer gruplara göre daha düşük ve albümin ile BNP, hepsidin, CRP, IL-1 ve IL-6 arasında negatif korelasyon bulundu. Bu bulgular artmış volüm yükünün daha fazla inflamasyona ve artmış inflamatuvar sitokin düzeyine neden olarak KBY prognozunda olumsuz yönde etkili olan hipoalbuminemiye neden olabileceğini düşündürmektedir.

Diyaliz hastalarında anemi önemli bir sorundur ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda bulunarak hayat kalitesi ve yaşam süresini azaltır (1). KBY hastalarında aneminin düzeltilmesi önemli bir tedavi hedefidir. Anemi mutlaka düzeltilmelidir ve gerektiği kadar demir ve EPO replasmanı yapılmalıdır.

Çalışmamızda hasta grupları ile kontrol grubunda Hb, Hct düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile hasta grupları arasında farklılık bulunmaktadır. Hb, Hct değerleri kontrol grubunda normal sınırlarda iken KBY hastalarının tüm gruplarında anemi saptandı. Normovolemik HD hasta grubu ve SAPD hastalarına göre hipervolemik HD hastalarında anemi göreceli olarak daha belirgindi.

Diyaliz hastalarında demir eksikliği ve kronik inflamasyon birlikteliği genelleşmiş denecek kadar sık görülmektedir (1). KBY hastalarında normal Fe homeostazını bozan üç mekanizma vardır: Bunlar kronik kan kaybı, demirin kullanılabilirliğinin azalması, yetersiz intestinal demir absorpsiyonudur (53,54). İnflamasyon, kronik hastalık anemisinin önemli bir mediyatörü olan hepsidin yapım artışına yol açar. Hepsidin aşırı üretimi, kronik hastalık anemisi ve inflamasyona bağlı aneminin patofizyolojisinde, hücrelerden dışarıya demir taşıyıcı protein olan ferroportini enterosit, makrofaj ve hepatositlerde azaltarak önemli bir anahtar rol oynar (101-103). Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisinde olduğu gibi demir depolarından ve makrofajlardan plazmaya demir aktarımı azaldığında TSAT düşer (104).

Sitokinler ve akut faz proteinleri kronik hastalık anemisinde demir hemostazının düzenlenmesinde de etkilidir. Akut faz reaktanı olarak bilinen hepsidin kronik hastalık anemisinde önemli bir mediyatördür (105). Yapılan klinik bir çalışmada HD hastalarında yüksek hepsidin seviyelerinin fonksiyonel demir eksikliği ve anemiden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (4). Başka bir çalışmada ise insanlarda IL-6 infüzyonu hepsidin artışı ile birlikte serum demir seviyesinde ve TSAT'da % 30'dan fazla düşüş ile sonuçlanmıştır (86). Bu bulgular çalışmamızı destekler nitelikte olup çalışmamızda hepsidin düzeyi ile IL-6 arasında pozitif korelasyon bulunduğu saptanmıştır.

KBY hastalarında fonksiyonel demir eksikliği yeterli demir depo varlığında eritropoetin tedavisi ile yeterli eritropoez sağlandığında karaciğer ve demir depolarından demir salınım yetersizliğinde olmaktadır. Bu hastalarda ferritin düzeyi normal ya da yüksek olurken TSAT'da azalma olur (106).

Ferritin demir için depo proteindir. Ayrıca ferritin transferrin ve transferrin reseptörü ile birlikte inflamasyona karşı hücrel defansı ayarlayan akut faz reaktanıdır (107,108). İnflamasyon varlığında serum ferritin düzeyi, depo demir düzeylerinden bağımsız olarak yükselir. KBY olan hastalarda da sıklıkla gizli inflamasyon bulunduğu için, serum ferritini beklenenden yüksek bulunur (108).

Hepsidin ekspresyonu serum ferritin düzeyi ile koreledir. Bu iki protein demir yüklenmesi durumunda ve inflamasyonda artarak serum demir düzeyini

azaltır. İnflamasyon anemisinde hepsidin 100 kat artış göstermektedir ve makrofajlarda demir sekestrasyonunda ve bu tür anemilerin tespitinde ölçülebilir. Hepsidin keşfi ve demir metabolizmasındaki rolünün tespiti, inflamasyon anemisinde yeni tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olabilir (85). İnflamasyona bağlı anemi tedavisinde ve eritropoetin tedavisine rezistans durumlarında hepsidin antagonistlerinin kullanılması makrofajlardan eritroblastlara demir taşınmasını kolaylaştırarak ilave demir ve eritropoetin tedavisi yerine kullanılabilir (109).

Periton diyaliz hastaları ile sağlıklı grup arasında yapılan bir çalışmada PD hastalarında ferritin ve hepsidin düzeyi yüksek tespit edilmiş. Aynı çalışmada hepsidin düzeyi ile ferritin, SD, TSAT, CRP, TNF α arasında pozitif korelasyon bulunmuş (111). Bu bulgular çalışmamızda elde edilen sonuçları destekler özelliktedir. Çalışmamızda SAPD grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inflamatuvar belirteçler (hepsidin, CRP, IL-1 ve IL-6) ve ferritin SAPD grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. Hepsidin çalışmamızda, ferritin, CRP, BNP, IL-1 ve IL-6 ile pozitif; Hb, Hct, SD, SDBK, TSAT, albümin ile negatif korele idi. Hepsidin ve ferritin düzeyleri hemodiyaliz ve periton diyaliz hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. SD ve TSAT düzeyleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında daha düşük olduğu görüldü. Bu bulgular yapılmış diğer çalışmalarda olduğu gibi KBY hastalarında önemli bir sorun olan anemi ile inflamasyonun birbirleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Proinflamatuvar sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın eritropoezi inhibe ettiği bildirilmiştir (33). İnflamasyon bulguları taşıyan hastalarda eritropoetin direncine sık rastlanmakta ve bu hastaların sağkalımının inflamasyonun şiddeti ile azaldığı bildirilmektedir (30-32). Başka bir çalışmada ise HD hastalarında hepsidin, CRP, ferritin ve eritropoetin ihtiyacı yüksek tespit edilmiş ve inflamasyonla ilişkili hepsidin yüksekliği, fonksiyonel demir eksikliği ve bunu takib eden eritropoetin direncine neden olduğu öne sürülmüştür (111).

Eritropoetin tedavisine direnç, standart tedavi dozundan daha düşük doz eritropoetin kullanımı, altta yatan bir inflamasyon nedeniyle eritropoetin inhibe edilmesi ve demir eksikliği nedeniyle gelişebilmektedir (54).

Çalışmamızda hipervolemik grupta eritropoetin kullanan hasta sayısı ve haftalık kullandıkları eritropoetin dozu normovolemik gruba göre daha fazla olmasına rağmen hipervolemik hasta grubu normovolemik hasta grubu ve eritropoetin ihtiyacı olmayan periton diyaliz hasta grubuna göre daha anemik olması inflamasyonun şiddeti, hematolojik parametrelerin düzelmesini olumsuz etkilemekte ve hastalarda ek komplikasyonlara neden olmaktadır.

KBY olgularında anemi tedavisinin daha doğru bir yaklaşımla sağlanması, bu hastaların hem yaşam kalitesini hem yaşam süresini artırmaya yönelik tedavisinde en önemli boyutlardan biridir. Diyalizin ilk yılında aneminin erken tedavisinin mortaliteyi azalttığı konusunda prospektif epidemiyolojik kanıtlar mevcuttur (112).

Diyaliz hastalarında proinflamatuvar sitokinlerden bazılarının üretiminin artması veya diğer bir kısmının klirensinin azalması sonucu immünitinin zayıflamasına bağlı olarak mortalite riskinin artacağı ve bazı proinflamatuvar sitokinlerle birlikte immün parametrelerin iyileştirilmesinin ise sağ kalımı düzeltereği bildirilmiştir (113).

Sonuç olarak inflamasyon, KBY'li hastalarda sıkça karşılaşılan bir durum ve KBY'nin bir çok komplikasyonu ile ilişkili önemli bir risk faktörüdür. KBY'li olgularda kronik inflamasyona bağlı olarak hepsidin, CRP gibi akut faz proteinlerinde ve IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış olmaktadır. Diyaliz hastalarında inflamasyona yol açan önemli nedenlerden biri volüm yüklenmesidir. Hipervolemik olan hastalarda hepsidin ve diğer inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek bulunması, artmış volüm yükünün komplikasyonlarla ilişkili inflamasyonun şiddetini artırdığını düşündürmektedir. KBY hastalarında arzu edilen yaşam kalitesinin ve sağkalımın sağlanabilmesi için sıkı volüm kontrolü uygulanarak gerçek kuru ağırlığa ulaşılması yanında etkin ve yeterli diyaliz yapılmasının gerekli olduğu düşünüldü.

7-KAYNAKLAR

1. Wang W, Chan L. Chronic renal failure: Manifestations and pathogenesis. *Renal and electrolyte disorders*. 2003;456-468.
2. Targ DC, Huang TP, Chen TW, Yang WC. Erythropoietin hyporesponsiveness; from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl 69); 107-118.
3. Nissenson AR. Hyporesponsiveness to erythropoietin; overview. *Perit Dial Int* 1996; 16; 417-420.
4. Malysako 35, Hrysako T, Pawlak K. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients; *Am J Nephrol*. 2005; 25; 586-590.
5. Ortega O, Gallar P, Munoz M, Rodriguez I. et al. Association between C-reactive protein levels and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pre-dialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2004; 97; 125-30.
6. Yılmaz R, Kırkpantur A, Şahinler L. Ultrafiltrasyon ve hemodiyaliz sıklığının beyin natriüretik peptit ve CRP üzerine etkisi: Kardiyak fonksiyon bozukluğu, inflamasyon ve hipervolemi ilişkili mi? 22. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi Özet Kitabı, 2005: 8.
7. Akpolat T, Yalçın A. U. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Nefroloji El Kitabı*, Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (Editörler). Nobel Kitabevi, 2. baskı, 1999: 273-305.
8. Türk Nefroloji Derneği Merkez bilgileri dönem 2004, www.tsn.org.regisry 2004.pdf.
9. Türk Nefroloji Derneği Merkez bilgileri dönem 2003, www.tsn.org.regisry 2003.pdf.
10. Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ, Quellhorst E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* 1985; 7: 118-124.
11. Sloand JA, Shelly MA, Brien JM, Schiff MJ, Dhakal MP. Prevalence of hypertension (HTN) and adequacy of blood pressure (BP) control in hemodialysis (HD) patients (Pts) in the 90's. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1444.

12. Salem MM. Hypertension in hemodialysis population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 461-468.
13. Yenice M. Kronik Böbrek Yetmezliği. Arık N (Editör). Deniz matbaacılık, 1. baskı, 2001: 212-224.
14. Heimbürger O, Qureshi AR, Blaner WS. et al. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as marker of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start to dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 6: 1213-1225.
15. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F. et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-1911.
16. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of endstage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 1: 36-40.
17. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B. et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58: 417-424.
18. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J. et al. Influence of uremia and hemodialysis on circulation interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Kidney Int*, 1990; 37:116- 125.
19. Luger A, Kovarik J, Stummvoll HK. et al. Bloodmembran interaction in hemodialysis leads to increased cytokin production. *Kidney Int*, 1987; 32:84-88.
20. Lander H. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J*, 1997; 11:118- 124.
21. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G. et al. Malnutrition-Inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864-881.
22. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1549-57.
23. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 80: 99-102.

24. Yagi K. Assay of blood plasma or serum for lipid peroxide level and its clinical significance. *Methods in Enzymology* 1984; 105: 224-241.
25. Yeun JA, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 118-125.
26. Zimmermann J Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
27. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease and mortality: an integrated view of point. *Am J Kidney Dis* 1998;32: 834-841.
28. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A. et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
29. Mitch WE, Du J, Bailey JL, Price SR. Mechanisms causing muscle proteolysis in uremia: the influence of insulin and cytokines. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 216-219.
30. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80: 1639-1647.
31. Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney Int* 2001; 78: 67-72.
32. Bologa RM, Levine DM, Parker TS. et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107-114.
33. Jelkmann W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 1992; 50: 301-308.
34. Eschbach W: The future of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 : 96-109.
35. Moreno F, Valderrabano F, Aracil F, Perez R: Improvement of the quality of life of elderly patients on hemodialysis treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1993; 44 : 1413.
36. Erslev A and Besarab A: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622 – 630.

37. Valderrabano F: Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50: 1373 – 1391.
38. Muirhead N, Bargman J, Burgess E. et al: Evidencebased recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26 : 1-24.
39. Macdoughall IC, Eckardt KU. Haematological disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG(eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1998, 1935-1954.
40. Winearls CG. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:3-9.
41. Gahl GM, Eckardt KU. Erythropoietin 1997: A brief update. *Perit Dial Int* 1997;17:84-90.
42. McGonigle RJS, Wallin JD, Shadduk RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984;25:437-444.
43. Cotes PM, Pippard MJ, Reid CDL. et al. Characterization of the anaemia of chronic renal failure and the mode of its correction by a preparation of human erythropoietin (r-HuEPO). *Quarterly J Med* 1989;70:113-137.
44. Vanholder R. Uremic toxins. *Adv Nephrol* 1997;26:143-163.
45. Warady BA, Jabs K. New hormones in the therapeutic arsenal of chronic renal failure. *Ped Clin North Am* 1995;42:1551-1577.
46. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA. et al. Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998;78:23-27.
47. Caridad A, Maduell F, Siguenza F: Effect on renal function of subcutaneous rHuEPO administered once-a-week. *Kidney Int* 1993; 44: 1485.
48. Roth D, Smith R, Schulman G. et al: Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 777 – 784.
49. Koene R and Frenken L: Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why, and how?. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 35 – 42.

50. Jacobs C: Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why, and how?. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 43-47.
51. Nampoory M, Johnny K, Al-Hilali N, Seshadri M and Kanagasabhpathy A: Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anaemia in postrenal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 177 – 181.
52. Stevens J.M, Kurtz A.Eckardt KV, Vineatls C.G : Anamia in Chronic Renal failure. In Cameron S.Davison A.M Griinfeld J.P.Keer D.Eberhard (eds). *Oxford textbook of Clinical Neprology* . New-York 1992. 1344-1360.
53. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997;47:141-157.
54. Cappelini M.D, Bruntti C, Feo D.T: Uremia Inhibitors of Erythropoietin. *AmJ.Neprol* 1992; 12,9-13.
55. Jaeger JQ, Mehta RL: Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 392–403.
56. London GM, Pannier B, Guerin A. et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–2796
57. Zucchelli P. Management of hypertension in dialysis. *Int J Artificial Organs* 1980; 3: 78-84.
58. Blumberg A, Nelp WB, Hegstrom RM, Scribner BH. Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet* 1967; 2: 69-73.
59. Zucchelli P, Santoro A, Zuccala A. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 1988; 8: 163-168.
60. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH. et al. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of "dry weight" in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 563-568.
61. Shaldon S. Adequacy of long term hemodialysis. *Curr Opin Nephrol Hypcrtens* 1992; 1: 197-202.

62. Golf S, Lunde P, Abrahamsen AM, Oyri A. Effect of hydration state on cardiac function in patients on chronic haemodialysis. *Br Heart J* 1983; 49: 183-186.
63. Charra B, Calemard E, Ruffet M. et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41:1286- 1291.
64. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-10.
65. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I. et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8780-5.
66. Vyoral D, Petrak J. Heparin: a direct link between iron metabolism and immunity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37: 1768-73.
67. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
68. Nemeth E, Valore EV, Territo M. et al. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-3.
69. Lee P, Peng H, Gelbart T. et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad U S A.* 2005; 102: 1906-10.
70. Gordon SM. Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency or high-flux hemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *Int Soc Nephrol* 1992; 2: 1436-1444.
71. Alfonso M. Cueto-Manzano, Liliana González-Espinoza. et al. *Perit Dial Int* 2007; 27: 347-52.
72. Paul L. Kimmel, Terry M. Phillips, Samuel J. Simmens. Immunologic function and Survival in Hemodialysis Patients: *Kidney international* 1998; 54: 236-244.
73. Hasper D, Hummel, M, Kleber FX. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:761.

74. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K. et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999; 22:811.
75. Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlouros PA. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:188.
76. Gauldie J, Richards C, Harnish D. et al. Interferon- β_2 /B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7251–7255.
77. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH. et al. Study of the molecular mechanisms of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; 79: 1635–1641.
78. Streetz KL, Wustefeld T, Klein C. et al. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47:661.
79. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O. et al. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6. *Kidney Int* 2002; 61 Suppl 80:103.
80. Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 80: 99-102.
81. Sharma R, Bolger AP, Li W. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 188-193.
82. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
83. Günay İ. Hemodiyalizde Sıkı Volüm Kontrolü Ve İnflamasyon İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, 2006.
84. Kulaksız H, Gehrke SG, Janetzko A. et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary

- haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004; 53: 735–743.
85. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783- 8.
 86. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271–1276.
 87. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R. et al: Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. *Blood* 2006; 108: 1381– 1387.
 88. Friedl W, Mair J, Thomas S. et al. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
 89. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR. et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51.
 90. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA. et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1508- 1515.
 91. Iwashima Y, Horio T, Takami Y. et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:5.
 92. Güvenen G. Periton Diyalizli Hastalarda Serum Bnp Düzeyleri Ve Diyaliz Yeterlilik Kriterleri İlişkisinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Bölümü, 2005.
 93. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T. et al. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? *Am J Nephrol* 2005; 25: 586–590.
 94. Ercan O, Şahin A, Fulden P. ve ark. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1996; 2: 68-71.

95. Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2368-2376.
96. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995; 48: 510-516.
97. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ. et al. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 890-896.
98. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236-244.
99. Bistrian BR, Schwartz J, Istfan NW. Cytokines, muscle proteolysis, and the catabolic response to infection and inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 220-223.
100. Plata-Salaman CR. Cytokines and anorexia: a brief overview. *Semin Oncol* 1998; 25: 64-72.
101. Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F: Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood* 2005; 106: 3979–3984.
102. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090–2093.
103. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T: Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood* 2005; 106: 2196–2199.
104. Worwood M: Overview of iron metabolism at a molecular level. *J Intern Med* 1989; 226: 381–391.
105. Roy CN, Andrews NC: Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 107–111.
106. Nissenson AR: Achieving target hematocrit in dialysis patients: new concepts in iron management. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 907– 911.

107. Hintze KJ, Theil EC: DNA and mRNA elements with complementary responses to hemin, antioxidant inducers, and iron control ferritin-L expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15048–15052.
108. Torti FM, Torti SV: Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002; 99: 3505.
109. Jolanta M, Michal M: Heparin in Anemia and Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:15–30.
110. Brookes MJ, Sharma NK, Tselepis C, Iqbal TH: Serum pro-hepcidin: measuring active hepcidin or a non-functional precursor? *Gut* 2005; 54: 169–170.
111. Pertosa G, Simone S, Corciulo R. et al: Heparin serum levels, functional iron deficiency and erythropoietin hyporesponsiveness in hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 476A.
112. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP. et al. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40: 1153-1161.
113. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney International* 1998; 54: 236.

8-ÖZGEÇMİŞ

27.12.1976 tarihinde Muş'ta doğmuşum. İlk ve ortaöğrenimimi Muş'ta tamamladım. 2001 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2002 yılından beri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

