

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SERUM HEPsİDİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE
HEMODİYALİZİN ETKİSİ**

Dr. Hamdi OĞUZMAN

UZMANLIK TEZİ

Eylül 2017

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SERUM HEPsİDİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE
HEMODİYALİZİN ETKİSİ**

Dr. Hamdi OĞUZMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Buket KIN TEKÇE

Eylül 2017

Bu tez, BAP tarafından 2017.08.4.1179 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr. Buket KIN TEKÇE'ye, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime ve hayatıma büyük katkı yapan sayın hocam anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Güler BUĞDAYCI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Beraber görev yaptığım ve dostluğunu her zaman yanımda hissettiğim Uzm.Dr. Havva Yasemin ÇINPOLAT'a, beraber çalıştığımız tüm teknisyenlerimize ve personelimize teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince bana her zaman ikinci bir aile olan iyi ve kötü günlerimde destek olan tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma en içten gelen duygularıyla ve tüm samimiyetimle teşekkür ederim. Bugüne kadar gelmemde sonsuz desteklerini her zaman hissettiğim, bana her zaman güvenen ve destek olan anneme, babama ve tüm aileme en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hamdi OĞUZMAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demir Metabolizması	3
2.1.1. Demir Durumunun Değerlendirilmesi.....	6
2.1.2. Demir Metabolizmasında Böbreklerin Rolü.....	7
2.2. KBH’de Anemi Nedenleri.....	7
2.2.1. Eritropoetinin Rolü	8
2.2.2. Kısalmış Eritrosit Yaşam Süresi.....	10
2.2.3. Demir Kısıtlanması.....	10
2.2.4 Hepsidin Rolü	11
2.2.5. İnflamasyon ve Anemi İlişkisi.....	13
2.2.6. Diğer Nedenler.....	14
2.2.7. Aneminin Yönetilmesi.....	14
2.3. Hepsidin.....	16
2.3.1. Hepsidin Sentezi ve Yapısı.....	16
2.3.2. Hepsidin Kinetiği.....	17
2.3.3. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	18
2.3.4. Demir Durumuna Göre Düzenlenmesi	20
2.3.5. Eritropoetik Sinyallerle Düzenlenmesi.....	22
2.3.6. Hipoksi ile Düzenlenmesi.....	22
2.3.7. İnflamasyon ile Düzenlenmesi	22
2.3.8. Hepsidin Fonksiyonu	24
2.4. Hepsidin Hemodiyaliz İlişkisi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	50
KAYNAKLAR	52
TABLolar DİZİNİ	60
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	61
SİMGELER ve KISALTMALAR	62

ÖZET

Serum Hepsidin Düzeyleri Üzerine Hemodiyalizin Etkisi

Hepsidin, demir metabolizmasını düzenleyen temel moleküldür ve demir absorpsiyonunun ve transportunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Böbrek yetmezliğinde yükselen hepsidin düzeyleri renal anemi gelişmesine katkı yapmaktadır. Biz de çalışmamızda, hepsidinin hemodiyaliz hastalarındaki anemi ve inflamatuvar süreçle ilişkisini değerlendirmeyi ve diyalizin hepsidin düzeylerini nasıl etkilediğini incelemeyi amaçladık.

Bu çalışmada, hemodiyaliz ile hepsidin klirensi, 40 hastada tek bir diyaliz seansından sonra diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası hepsidin konsantrasyonları yarışmalı ELISA metoduyla ölçülerek araştırıldı. Ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve C-reaktif protein başta olmak üzere biyokimyasal belirteçler ve hemogram parametreleri ölçülerek diyaliz öncesi hepsidin düzeyi ile ilişkileri incelendi. Bununla beraber, hepsidin düzeyleri ile hastaların 6 aylık ferritin, demir, TDBK, hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerlerindeki değişim retrospektif olarak değerlendirildi.

Diyaliz işlemi ile dolaşımdaki hepsidin konsantrasyonunun anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı ($p=0.009$). Diyaliz öncesi hepsidin konsantrasyonu ortanca değeri (IQR): 330.05 (82.65-458.87) ve diyaliz sonrası hepsidin konsantrasyonu ortanca değeri (IQR): 250.19 (93.46-383.46) olduğu görüldü. Diyaliz sonrasındaki hepsidin değerlerinde diyaliz öncesi hepsidin değerlerine göre ortalama %9.88'lik bir azalma görüldü. Diyaliz öncesi hepsidin düzeyleri ile ferritin ($r=0.858$, $p<0.001$), TDBK ($r=-0.451$, $p=0.004$) ve MCV ($r=0.384$, $p=0.016$) arasında anlamlı ilişki bulundu. Hepsidin düzeyleri ile 1, 2 ve 6 aylık ferritin Δ değişim değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.443$, $p=0.014$, $r=0.508$, $p=0.004$ ve $r=0.398$, $p=0.032$).

Çalışmamızda diyaliz işlemi ile hepsidin düzeyinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Hepsidin düzeyleri ile ferritin, TDBK ve MCV arasında anlamlı ilişki

olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, hepsidinin hastaların eritropoez için kullanılabilir demir durumlarını göstermesi açısından önemli olduğunu göstermektedir. Ferritin düzeyindeki artışların baseline hepsidin düzeyleri ile pozitif korele olduğu ve hepsidin düzeyini belirleyen faktörlerden bir tanesinin de depo demir düzeyindeki değişiklikler olduğu ortaya koyulmuştur. Anemi sürecinde kullanılabilir demir miktarının azalmasına neden olan hepsidin molekülünün diyalizle uzaklaştırıldığının anlaşılmasının gelecekteki tedavileri yönlendirmek açısından önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hepsidin, hemodiyaliz, anemi, demir metabolizması



SUMMARY

Effect of Hemodialysis on Serum Heparin Levels

Heparin is the essential molecule that regulate iron metabolism and heparin plays an important role in the iron absorption and transport. Elevated levels of heparin in renal failure contribute to the development of renal anemia. In our study, we aimed to evaluate the association of the anemia and inflammatory process in hemodialysis patients and how dialysis affect heparin levels.

In this study, heparin clearance with hemodialysis was investigated in 40 patients by measuring concentrations of heparin by competitive ELISA method before and after hemodialysis in a single dialysis session. Hemogram parameters and biochemical markers including ferritin, iron, total iron binding capacity (TIBC) and C-reactive protein were measured and evaluated their relations with pre-dialysis heparin levels. In addition, the relationship between heparin levels and ferritin, iron, TIBC, hemoglobin and mean erythrocyte volume (MCV) change values in 6 months of patients were retrospectively evaluated.

Dialysis significantly decreased the concentration of circulating heparin ($p = 0.009$). Heparin concentration before dialysis was measured as median (IQR): 330.05 (82.65-458.87) and postdialysis heparin concentration median (IQR): 250.19 (93.46-383.46). Mean values of heparin after dialysis decreased by 9.88% compared to those before dialysis. There was a significant correlation between heparin levels before dialysis and ferritin ($r = 0.858$, $p < 0.001$), TIBC ($r = -0.451$, $p = 0.004$) and MCV ($r = 0.384$, $p = 0.016$). There was a significant correlation between heparin levels and 1, 2 and 6 months ferritin Δ change values ($r = 0.443$, $p = 0.014$, $r = 0.508$, $p = 0.004$ and $r = 0.398$, $p = 0.032$, respectively).

In our study, it was shown that heparin levels decreased significantly with dialysis treatment. There was a significant correlation between heparin levels and ferritin, TBC and MCV. These results show that heparin is important in showing patients iron status available for erythropoiesis. Increases in ferritin levels were found

to be positively correlated with baseline hepcidin levels and one of the factors determining hepcidin levels was found to be changes in iron store levels. We believe that understanding of the removal of the hepcidin molecule by dialysis, which leads to a reduction in the amount of iron available in the anemic period, is of importance in managing future treatment.

Key words: Hepcidin, hemodialysis, anemia and iron metabolism



1. GİRİŞ ve AMAC

Günümüzde, ülkemizde ve dünyada kronik böbrek hastalığı (KBH) gün geçtikçe sıklığı artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. KBH hastalarının sayısı başta diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarının artışı ile her geçen gün artmaktadır. KBH hastalarının büyük çoğunluğunda başlıca eritropoietin (EPO) eksikliği ve demir eksikliği gibi nedenlerden dolayı anemi ortaya çıkmaktadır (1). Bu anemi renal anemi olarak isimlendirilmektedir. Renal anemi rekombinant insan eritropoietini (rHuEPO) gibi ajanlarla başarılı olarak tedavi edilebilmesine karşın tedaviye dirençli vakalarla da sıklıkla karşılaşmaktadır (2). Renal anemi değerlendirilirken, aneminin şiddeti ile böbrek yetmezliği evresinin ilişkisini değerlendirmenin yanı sıra, demir eksikliği başta olmak üzere diğer anemi nedenlerinin araştırılması ve dışlanması hem tanısal açıdan hem de eritropoez uyarıcı ajanlarla yapılan tedaviye oluşan yanıt açısından önemlidir (3).

Hepsidin; üretimi hipoksi/anemi, demir durumu ve inflamasyon durumlarına göre düzenlenen, hepatositler tarafından sentezlenerek dolaşıma salınan son yıllarda tanımlanmış küçük bir peptiddir (4). Hepsidin düzeyindeki artışın duodenumdan demir absorpsiyonunu bloke ettiği ve karaciğer ile makrofajlardan demir salınımını durdurarak eritrositler ve retiküloendotelial sistem arasındaki döngüyü durdurduğu düşünülmektedir (5). Hepsidinin vücuttan uzaklaştırılması renal yolla gerçekleşmektedir ve KBH'nin ilerlemesi hepsidin düzeyinde artışa neden olmaktadır (6).

Hepsidin demir metabolizmasının başlıca düzenleyici molekülüdür (7). Hemodiyaliz (HD) hastalarında bulunan aneminin demir veya eritropoez stimüle edici ajanlarla (ESA) yapılan tedaviye verdiği yanıtın gösterilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (8-10). Hepsidin düzeyinin inflamasyon durumlarında arttığı gösterilmiştir (11). İnflamatuvar bir durum olarak kabul edilen KBH'de aneminin nedenlerinden bir tanesinin de hepsidin düzeylerindeki artış olduğu düşünülmektedir (12).

Literatürde hepsidin ve inflamasyon ilişkisi ile hepsidin ve anemi arasındaki ilişkiyi gösteren önemli miktarda yayın bulunmaktadır (13, 14). Çalışmamızın amacı, anemi tedavisinde ve takibinde kullanılabileceği, hastaların demir durumunu gösterebileceği ve demir metabolizmasının temel düzenleyici molekülü olduğu düşünülen hepsidin HD hastalarındaki anemi ve inflamatuvar süreçle ilişkisini incelemek ve henüz net olarak gösterilmemiş olan diyalizin hepsidin düzeylerini nasıl etkilediği değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

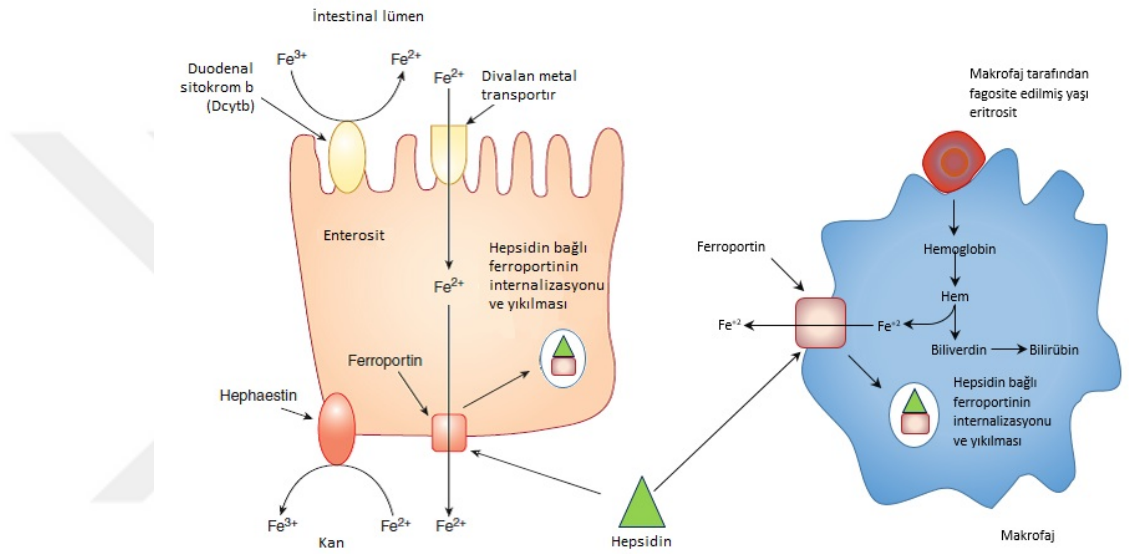
2.1. Demir Metabolizması

Kemik iliğinde sağlıklı eritrosit üretimi yeterli miktarda demir desteğini gerektirir. Bununla birlikte aşırı miktarda serbest demir bulunması serbest radikal oluşmasına sebebiyet vermekte ve hücre hasarına yol açabilmektedir. Serum ve hücrel demir depolarının düzenlenmesi için gelişmiş fizyolojik mekanizmalar, demirin plazmada yeterli ve çözünebilir halde kalmasına ve demirin hücre içine ve dışına taşınmasına olanak sağlar (12). Enzimatik olmayan reaksiyonla oksijen radikalleri oluşturan metal iyonları dolaşımında serbest olarak bulunmaz, prostetik grubu olduğu proteine bağlı olarak veya spesifik taşıyıcı ve depo proteinlere bağlı olarak bulunur. Demir transferrin, ferritin ve hemosiderine bağlanır (15). Ferritin neredeyse tüm hücrelerde bulunan hemoglobin (Hb) ve diğer hem proteinleri için demir deposu olarak görev yapan bir proteindir. Transferrin, demirin bir organdan diğerine taşınmasını sağlayan plazma proteinidir (16). Taşıyıcı proteinlere bağlanma demirin böbreklerden serbest şekilde filtre edilmesini önleyerek idrarla kaybını ve serbest radikal oluşmasını önler (15).

Diyetle alınan ferrik demir barsak lümeninde ferröz duruma indirgenir. Ferröz demir divalen metal iyon transportör-1 (DMT-1) vasıtasıyla enterositlere taşınır. Demir enterositlerde ya depolanır ya da ferroportin aracılığıyla dolaşıma taşınır. Ferröz demir burada hephaestin tarafından ferrik duruma okside edilir. Ferrik demir vücudun çeşitli bölümlerine taşınmak üzere transferrine bağlanır. Hücre yüzeylerinde yer alan transferrin reseptör-1 (TFR-1) reseptörleri aracılığı ile demir hücre içerisine alınır ve ferritine bağlanarak depolanır (15) (Şekil 2.1.).

Demirin proksimal duodenumdaki enterositler tarafından absorpsiyonu oldukça sıkı düzenlenmiş bir süreçtir. Diyetle alınan ferrik (Fe^{+3}) durumdaki inorganik demir fırçamsı kenar membran bağlı ferriredüktaz duodenal sitokrom b (Dcytb) tarafından ferröz (Fe^{+2}) duruma indirgenir. Demirin enterositlerin apikal membrandan transportu DMT-1 vasıtasıyla gerçekleştirilir. Bir kez enterositin içerisine girdiğinde demir ferritine bağlanarak depolanabilir. Demir eksportör proteini olan ferroportin veya demir düzenleyici protein 1 (IREG1 veya SLC40A1) vasıtasıyla bazolateral

membrandan dolaşıma geçebilir. Enterositlerde, makrofajlarda, hepatositlerde ve plasental sinsityotrofoblastlarda bulunan ferroportin, demirin hücrelerden dolaşıma geçmesini sağlayan proteindir. Seruloplazmin homologu bakır içeren ferroksidaz aktivitesi olan hephaestin dolaşıma verilmeden önce demiri Fe^{2+} 'den Fe^{3+} 'e okside eder. Demir plazmada taşıyıcı protein olan transferrine Fe^{3+} formunda bağlanarak taşınır (15).



Şekil 2.1. Demir metabolizması ve hepsidin demir metabolizmasındaki rolü. Hepsidin, enterosit ve makrofajların yüzeyinde eksprese edilen ferroportine bağlanarak demirin internalizasyonuna ve yıkılmasına neden olur. Bu durum da barsaktan demir absorpsiyonunu azaltır ve makrofajlardan demir serbestleşmesini inhibe ederek hipoferremiye yol açar. (Kennelly PJ, Murray RK, Jacob M, Varghese J. Plasma Proteins & Immunoglobulins. In: Rodwell V, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Editors. Harpers Illustrated Biochemistry. 30.Ed., McGraw-Hill Education. 2015; P:668-688.)

Dolaşımdaki demirin tamamı iki demir atomu taşıyabilen bir serum glikoproteini olan transferrine bağlıdır. Transferrine bağlı olan demirin büyük çoğunluğu yüzeyinde TFR-1 eksprese eden eritroid prekürsörleri tarafından alınarak dolaşımdan uzaklaştırılır. TFR-1 ve demir kompleksi endositozla hücre içerisine alınır ve endozomlardaki asidik pH sayesinde demir serbestleştirilir. TFR-1 hücre membranına, apotransferrin ise dolaşıma geri dönerken, demir DMT-1 vasıtasıyla sitoplazmaya taşınır. Demir daha sonra hem biyosentezindeki son basamak olan protoporfirin-IX'a yerleştirilmek üzere mitokondriye taşınır. Demirin mitokondriye girebilmesi için mitoferrin olarak isimlendirilen spesifik bir demir taşıyıcısı gereklidir.

Dolaşımda eritropoez için gerekli olan demir konsantrasyonu; demirin duodenal absorpsiyonu, hepatositlerdeki demir depoları ve son olarak yaşlı eritrositlerin fagositozu ile dolaşıma geçen demir miktarı tarafından belirlenir (17).

Dolaşımdaki demirin fazlası hepatositlerde depolanır. Hepatositler TFR-1 ve DMT-1 eksprese etmesine rağmen bu proteinlerin mutasyonu veya hipotransferrinemi durumu demirin hepatositlere taşınmasını engellemez. Hepatositlerde demir ferritine bağlanarak depolanır. Dolaşımdaki demirin transferrin tarafından oksijen radikallerinden korunduğu gibi hücre içinde de ferritin tarafından oksijen radikallerinden korunur. Ferritin 24 L- veya H-alt ünitesinden oluşmuştur. H-alt üniteleri demiri apoferritine oldukça hızlı bir şekilde alabilen veya apoferritinden serbestleştirebilen ferroksohidraz aktivitesine sahiptir. Bir molekül ferritin 4500 demir atomu depolayabilir. Demir ihtiyacı olduğu zaman, hepatositlerden hücre membranındaki demir taşıyıcısı olan ferroportin aracılığı ile hücre dışına çıktığı varsayılmaktadır. Birçok hücre transferrin eksprese edebilmesine karşın bu molekülün dolaşımdaki ana kaynağı karaciğerdir (17).

Eritrositler kemik iliğinden dolaşıma geçtikten sonra normalde ortalama 120 günlük yaşam süresine sahiptir. Eritrositler parçalanıp içeriğindeki Hb serbestleştğinde vücudun birçok yerinde fakat özellikle de karaciğerdeki Kupffer hücreleri ile dalak ve kemik iliğindeki makrofajlar tarafından fagosite edilir (18). Lizozomlarda hem oksijenaz-1 hem de biliverdin, serbest demir ve karbonmonoksit oksidasyonunu katalizler. Serbest demir DMT-1 aracılığıyla sitoplazmaya taşınır. Burada ya ferritine sekestre edilerek depolanır ya da ferroportin aracılığı ile hücre dışına taşınır (19). Burada tekrar demirin oksidasyonu gerekli olduğundan serum seruloplazmini görev yapmaktadır. Dolaşımda demirin transferrine bağlanarak taşınması sağlanmaktadır.

Demir metabolizmasının düzenlenmesi neredeyse tamamen duodenumdan ve proksimal jejunumdan absorbe edilen miktarın düzenlenmesi ile kontrol edilir. Demir depoları oldukça sıkı bir şekilde korunur. Vücuttaki demir içeriğinin günlük olarak %0.1'inden azı deskuamasyon, minör travma ve kadınlarda menstruasyon ile

kaybedilir. Demir depoları günlük olarak kaybedilen demir miktarı ile eşit olacak şekilde demirin absorpsiyonu kontrol edilerek yenilenir. Klasik Batı tarzı diyetle günde 10-15 mg demir yer almaktadır. Normalde, erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda her gün yaklaşık olarak 1 mg, reproduktif dönemdeki kadınlarda ise yaklaşık olarak 3 mg demir absorbe edilir. Demir metabolizmasının düzenlenmesi oldukça komplekstir ve tamamen anlaşılammıştır. Birçok protein demir metabolizmasını etkilemektedir (16). Ancak yakın zamanda tanımlanan bir hormon olan hepsidinin demir homeostazisinin sağlanmasından sorumlu başlıca düzenleyici molekül olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (17).

Metabolizma için gerekli olan demir, duodenumdan absorpsiyonla, yaşlanmış eritrositlerin makrofajlarca fagosite edilerek dolaşıma tekrar dönmesiyle ve hepatositlerdeki depolarından dolaşıma geçmesiyle temin edilir. Ferroportin, demirin tüm bu kaynaklardan dolaşıma geçmesi için hücre dışına demirin geçişini sağlayan bilinen tek taşıyıcıdır. Ferroportin karaciğerden sentezlenen 25 aminoasitlik (aa) bir peptid hormon olan hepsidin tarafından kontrol edilir. Hepsidinin bağlanmasıyla ferroportin, lizin rezidülerine ubiquitin eklenerek endositozla lizozomlarda yıkılır ve böylece demirin kan dolaşımına girmesi inhibe edilir (20).

2.1.1. Demir Durumunun Değerlendirilmesi

KBH hastaları için demirin eritropoez için yeterli olup olmadığının incelenmesi oldukça komplekstir. İlk olarak demir depolarının durumu ortaya konmalıdır. Daha sonra bu depoların matür eritrosit yapımında kullanılmak üzere kemik iliğine ulaşılabilirliği değerlendirilmelidir. Klinik pratikte serum ferritini toplam vücut demir depolarının göstergesi olarak ve transferrin saturasyonu ise kemik iliğinin kullanabileceği demir miktarının göstergesi olarak kullanılır. Normalde transferrinin %33'ü demir ile doyurulmuştur, ancak bağırsak ve makrofaj gibi diğer absorpsiyon ve depo alanlarından plazmaya demir geçişi azaldığında bu oran da azalır. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır, akut ve inflamatuvar süreçlerde artmaktadır. Bu sebeple akut faz reaktanı olan serum ferritinin yorumlanması KBH veya son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gibi kronik inflamasyonun varlığında oldukça zordur. Serum ferritin konsantrasyonunun kararlı durumda hücre içi demir depolarından sızan

ferritin miktarını gösterdiği varsayılır ancak serum seviyeleri toplam demir depolarını doğru olarak yansıtmayabilir (12). Karaciğer hastalıkları (alkolizm, viral hepatit B veya C, nonalkolik karaciğer yağlanması), kalp hastalıkları, lenfoma, lösemi, meme kanseri ve nöroblastoma gibi birçok hastalıkta serum ferritin konsantrasyonu hepatoselüler hasardan dolayı artabilir (16). Demir eksikliği anemisinin incelenmesi için kullanılan laboratuvar testleri tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Demir eksikliği anemisinin incelenmesi için kullanılan laboratuvar testleri

Parametre	Normal	Negatif Demir Dengesi	Demir Eksikliğinde Eritropoez	Demir Eksikliği Anemisi
Serum ferritin (ug/dL)	50-100	Azalmış <20	Azalmış <15	Azalmış <15
Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) (ug/dL)	300-360	Hafif artmış >360	Artmış>380	Artmış >400
Serum demiri (ng/mL)	50-150	Normal	Azalmış <50	Azalmış <30
Transferrin satürasyonu (%)	30-50	Normal	Azalmış <20	Azalmış <10
Kırmızı kan hücresi (RBC) morfolojisi	Normal	Normal	Normal	Mikrositik Hipokromik

2.1.2. Demir Metabolizmasında Böbreklerin Rolü

Transferrin böbreklerin gelişmesinde ve tübüllerin diferansiyasyonunda yer alan esansiyel büyüme faktörlerinden bir tanesidir. Transferrinin filtrasyonu ve yeniden kazanımı tübüler metabolizma için gerekli demiri sağlar (21). Yapılan birçok in vitro ve in vivo çalışma sitoplazmada bulunan sitozolik proteinler olan demir düzenleyici proteinler (IRP) 1 ve 2'nin böbreklerin transferrin ve ferritin düzenlenmesindeki rolünü açığa çıkarmıştır (22). IRP 2 eksikliği mikrositik anemiye, yüksek ferritin düzeylerine ve EPO düzeylerinde artışa neden olur (23).

2.2. KBH'de Anemi Nedenleri

Anemi KBH'nin klinik ve laboratuvar belirtilerinden bir tanesidir. Dünya Sağlık Örgütü anemiyi erkeklerde Hb konsantrasyonunun 13 g/dL ve kadınlarda 12 g/dL düzeyinin altında olması olarak tanımlamaktadır (24). Böbrek fonksiyonları bozuldukça ve hastalarda KBH evresi ilerledikçe anemi insidansında ve prevalansında

artış olmaktadır. Anemi ve glomerüler filtrasyon arasında üstel bir ilişki vardır. Tipik olarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 0.5 mL/sn'nin veya diyabetik nefropatisi olanlarda 0.75 mL/sn'nin altına düştüğünde anemi gelişir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonlarının bozulması ve anemi arasındaki ilişki hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir. İleri böbrek hastalığına eşlik eden anemi genellikle normositik ve normokromik bir paterne sahiptir ve akantosit veya şistozit gelişimiyle ilişkilidir (25).

Anemi ve böbrek hastalığı ilişkisi 150 yıl kadar uzun bir süre önce Richard Bright tarafından gösterilmiştir. Yaklaşık 50 sene önce de EPO hormonunun eritropoezi düzenlediği ve EPO'nun böbrekler tarafında üretildiği gösterilmiştir (26). Naets ve ark. (27) sıçanlarda yaptıkları çalışmada plazma EPO düzeylerinin diğer anemik durumlara göre böbrek hastalığından kaynaklı anemilerde daha düşük olduğunu ve aneminin nedeninin EPO eksikliği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Anemi KBH'nin neredeyse evrensel bir komplikasyonudur. Hastaların yaşam kalitesinde ciddi ölçüde azalmaya neden olur ve çok sayıda istenmeyen klinik sonuçlara yol açar. rHuEPO veya epoetin kullanılmaya başlanmasından önce diyaliz hastaları sıklıkla kan transfüzyonuna ihtiyaç göstermekte ve bu da aşırı demir yüklenmesine, viral hepatit bulaş riskine ve başarılı transplantasyon şansını azaltan HLA sensitizasyonuna neden olmaktadır. 1980'lerin sonlarında rHuEPO kullanılmaya başlanması bu durumu tamamen değiştirdi (28).

2.2.1. Eritropoetin Rolü

EPO normalde renal korteksteki tübüler epitelyal hücreler ve peritübüler kapillerin yakınında bulunan interstisiyel fibroblastlar tarafından üretilir (29). Ayrıca, karaciğerdeki hepatositler ve perisinüzoidal hücrelerde EPO üretebilir.

Renal anemi genellikle lökopeni veya trombositopeninin olmadığı izole normokromik, normositer anemi şeklindedir. Renal anemide hem eritrosit yaşam süresi hem de eritrosit üretim hızı düşmüştür, ancak ikincisi daha ön plandadır. Normal kemik iliği önemli derecede eritropoez hızını artırma kapasitesine sahiptir ve KBH'de gözlemlenen azalmış eritrosit yaşam süresi normalde kolayca kompanse edilebilir.

Bununla beraber, EPO ile uyarılan kompensatuvar eritrosit üretim hızındaki artış KBH'de bozulmuştur. Diğer anemi tipleri için karakteristik olan kan oksijen içeriği ile EPO arasında olan üstel ilişki renal anemide görülmez. Renal anemide EPO düzeyleri normal aralıkta seyreder ancak eritrosit üretim hızında yeterli artışı sağlayamaz (1).

Anemi ile indüklenen ancak hemen göze çarpmayan kan oksijen içeriğindeki değişiklikler [1], çevrede azalmış oksijen konsantrasyonu [2] ve yüksek irtifa [3] oksijen bağımlı gen ekspresyon sistemi aracılığı ile EPO sekresyonunu stimüle eder (29, 30). Bu sürecin merkezinde hipoksi ile indüklenebilen faktörler (HIF) yer almaktadır. Bu ailenin en önemli iki üyesi HIF-1 ve HIF-2; oksijen ile düzenlenen α alt ünitesi (HIF-1 α veya HIF-2 α) ve β alt ünitelerinden oluşmaktadır. HIF-1 α ve HIF-2 α büyük ölçüde oksijenden bağımsızdır ancak yıkımları hücresel oksijen konsantrasyonları ile ilişkilidir. Substrat olarak moleküler oksijen gerektiren HIF- α 'nın spesifik prolin ve asparajil rezidülerinin hidroksilasyonu, HIF'in proteazomal yıkımını belirler ve transkripsiyonel aktivitesini engeller. EPO'nun yanı sıra, 100'den fazla HIF hedef geni tanımlanmıştır. HIF-1'den ziyade HIF-2, EPO üretiminin düzenlenmesinden esas sorumlu transkripsiyon faktörüdür (28).

EPO, primer olarak erken eritroid progenitör hücreler, burst-forming ünite-eritroid (BFU-e) ve koloni oluşturan ünite-eritroid (CFU-e) üzerinde bulunan homodimerik EPO reseptörlerine bağlanarak eritrosit üretimini stimüle eder. EPO'nun reseptörlerine bağlanması, progenitör hücreleri ve daha sonraki erken eritroblast oluşumunu apoptozisten kurtarır böylece hücrelerin eritrositlere bölünmesini ve olgunlaşmasını sağlar (31, 32).

Renal EPO üretiminin renal anemi patogeneziindeki rolü, özellikle anefrik bireylerde aneminin şiddetli olduğunun gözlemlenmesiyle ortaya çıkarılmıştır. Bununla beraber, hasta böbreklerde renal EPO üretiminin bozulma mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. SDBY olan hastalarda dahi EPO üretim kapasitesi anlamlı düzeyde korunmaktadır. Bu nedenle, KBH ve anemi hastaları gelişen hipoksi uyarılarına karşı EPO üretimini önemli ölçüde artırabilir. Burada esas sorun kronik

olarak azalmış Hb konsantrasyonlarına yanıt olarak EPO üretiminin gerçekleştirilememesidir (28).

2.2.2. Kısalmış Eritrosit Yaşam Süresi

KBH hastalarında eritrosit yaşam süresinin kısaldığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmasına karşın bu durumun KBH’de gelişen anemiye ne kadar katkıda bulunduğu net değildir. Üremik eritrositlerde prematür yıkımlara neden olabilen bazı anormallikler tanımlanmıştır. Eritrosit membranının iç tarafında yer alan bir fosfolipid olan fosfotidilserinin anormal eksternalizasyonu KBH’deki eritrofagositozis ve anemi ile ilişkili bulunmuştur. Üremik eritrositlerin osmotik uyarı ile frajilitesinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Üremik eritrositler oksidatif strese glutasyon eksikliğinden dolayı yeterli bir yanıt verememektedir. Karnitin eksikliği üremik eritrositlerin azalmış yaşam sürelerine katkıda bulunabilir. KBH’de eritrositlerde meydana gelen anormal kompleman birikmesi eritrositlerin dolaşımdan erken temizlenmesine neden olabilir. Tüm bu faktörlerden dolayı azalmış eritrosit yaşam süresi hastalar arasında farklılık gösterir ve kolaylıkla ölçülemez (1).

2.2.3. Demir Kısıtlanması

Kemik iliğindeki eritroblastların içerisine demirin yerleştirilmesini gerektiren süreç eritrositlerin matürasyonu için hız kısıtlayıcı basamaktır. Hb, oksijen bağlanması için bir Fe^{2+} iyonu ile birleşmeyi gerektiren dört hem grubundan oluşur. Her bir eritrosit yaklaşık 300 milyon Hb molekülü içerir ve vücuttaki demirin üçte ikisi eritroid kompartmanlarının içerisinde yer alır (33). Demir dolaşımında transferrine bağlı olarak taşınır ve eritroblastlara TFR ve reseptör aracılı endositoz ile transferrinin etkileşimi vasıtasıyla alınır (34). Sağlıklı bir bireyde normalde 4-5 g demir depolanmaktadır. Demir eksikliği; vücuttaki demir miktarının, kemik iliği, karaciğer ve dokuların metabolik süreçler için ihtiyaç duyduğu demirin yeterli biçimde sağlanamaması olarak tanımlanır. Normal koşullar altında, fizyolojik demir kaybı gıdalarla alınan demirin reabsorpsiyonu ile tamamen kompanse edilir, ancak demir eksikliğini indükleyebilecek birçok durumda fizyolojik demir kaybı artar. Demirin kısıtlanmış kullanımı; mutlak demir eksikliğine, EPO ile uyarılmış kemik iliği tarafından erişilebilir demir depolarının tüketilmesine bağlı fonksiyonel demir eksikliğine ya da

inflamasyona bağlı bozulmuş demir taşınmasına sekonder olarak gelişebilir (35). KBH'de demir eksikliği kısaca iki sınıfa ayrılabilir: İlki mutlak demir eksikliğidir; düşük demir depoları ve dolaşımdaki demirin düşük olmasıyla karakterizedir ve ikincisi fonksiyonel demir eksikliğidir; demir depoları normalken dolaşımda bulunan kullanılabilir demirin düşük olmasıyla karakterizedir. Her iki form da demir kısıtlı eritropoeze neden olabilir ve sadece KBH hastalarında anemi gelişmesinde kritik olmakla kalmaz ayrıca bu hasta popülasyonunda EPO rezistansının da önemli bir sebebidir (36).

Diyaliz hastalarında demir kaybına neden olan temel faktör diyaliz esnasında aşırı miktarda kan kaybıdır, her HD'den sonra önemli miktarda kan diyaliz cihazı, diyaliz setleri ve iğnelerin içerisinde kalır. HD hastaları için genel olarak kabul edilen ortalama demir kaybı miktarı yıllık 1.5-2.0 g'dır (37). Günlük olarak demir alım miktarı 10 ile 15 mg'dır ve bu miktarın en fazla %20'si absorbe edilir. Bundan dolayı, gıdalar ile alınan demirin absorpsiyonu ile bu şekilde büyük miktardaki kayıplar kompanse edilemez. Demir desteği almayan HD hastalarında çok kolay bir şekilde negatif demir dengesi gelişir ve dokulardaki demir depoları tükenir (38).

EPO disregülasyonu ile eşzamanlı olarak demir depolarının eksikliği anemiye daha da kötüleştirebilir ve EPO tedavisine yanıt vermeyi azaltabilir (39). Bu nedenle demir kısıtlı eritropoez, KBH'de anemiye neden olan önemli nedenlerden bir tanesidir.

2.2.4 Hepsidin Rolü

Hepsidin konsantrasyonu KBH hastalarında genellikle artmıştır. İntestinal demir absorpsiyonunu ve demirin depo bölgelerinden (retiküloendotelyal sistem) salınmasını bloke ederek demir kısıtlı eritropoez gelişmesine neden olur ve KBH hastalarında anemi patogeneğinde belirgin bir rol oynar. Bu durum, KBH hayvan modellerinde azalan hepsidin konsantrasyonunun demir homeostazisinde ve anemide iyileşmeye yol açması ile de gösterilmiştir (40). Rezidüel böbrek fonksiyonu, demir depoları, eritropoez durumu ve inflamasyon durumlarının tamamının KBH'de gözlemlenen hepsidin konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, erişkin KBH hastalarında, serum hepsidin

konsantrasyonları ile GFR arasında ters bir ilişki gösterilmiştir ve diyaliz bağımlı hastalarda serum hepsidin düzeylerinin en yüksek seviyelere ulaştığı görülmüştür (41, 42). EPO ile uyarılmış eritroblastlar, hepatositler üzerine doğrudan etki eden ve hepsidin üretilmesinde azalmaya neden olan eritroferon üretir. KBH’de EPO eksikliği nedeniyle eritroblast sayısının azalması eritroferon üretilmesinde azalmaya neden olur ve bu da hepsidin üzerindeki baskılamasını ortadan kaldırarak hepsidin üretilmesinde artışa yol açar. Hepsidin konsantrasyonları HD hastalarında da yüksek bulunmuştur. EPO tedavisine başladıktan sonra hepsidin konsantrasyonunda azalma olmasına karşın IL-6 düzeyleri veya tedaviye karşı gelişen cevapla hepsidin konsantrasyonu arasında ilişkili bulunmamıştır (42).

Dolaşımdaki hepsidinin azalmış renal klirensinin ve artmış düzeylerde sistemik inflamasyonun, KBH’de artmış hepsidin konsantrasyonlarının altında yatan birincil mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar, eGFR ve inflamatuvar sitokinlerin KBH’de hepsidin konsantrasyonlarındaki değişkenliğinin yalnızca bir bölümünü açıkladığını göstermiştir. Bununla birlikte, hastaların demir depolarında meydana gelen değişiklikler, özellikle depo demiri gösteren ferritin düzeyleri, Hb düzeyinde oluşan değişiklikler gibi muhtemel diğer faktörlerin de hepsidin yükselmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, KBH hastalarında oldukça sık olarak görülen vitamin D eksikliğinin de KBH hastalarında hepsidin yüksekliğine neden olan faktörler arasında yer aldığını göstermektedir (36).

Diyaliz gerektirmeyen KBH hastalarında aneminin şiddeti ve progresyonu yüksek serum hepsidin konsantrasyonları ile ilişkili gözükmemektedir (43). EPO tedavisi kemik iliği yanıtı ile korele olan serum hepsidin konsantrasyonlarında azalmaya yol açar (44). KBH hastası olan çocuk ve erişkin hastalardaki serum hepsidin konsantrasyonu yüksekliği artmış ferritin ve/veya C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları ile evre 5 KBH arasında ilişki bulunmuştur (41). Yine serum hepsidin düzeyinin ölçümü HD hastalarında ve EPO tedavisi alan hastalarda kullanılmakta olan geleneksel parametrelere göre bir üstünlük gösterdiği gösterilememiştir (45).

2.2.5. İnflamasyon ve Anemi İlişkisi

Diyalizle ilişkili olan veya olmayan birçok faktör KBH hastalarında inflamasyon gelişmesine neden olmaktadır. Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori ve peritonitler bu hasta grubunda inflamasyon gelişmesine katkıda bulunabilir. Yine obezite HD hastalarında interlökin (IL)-6 düzeyini artırarak kronik inflamasyona katkıda bulunur. Dahası, yapılan birçok çalışmada gösterildiği gibi hem ileri seviyede olan hem de ileri seviyede olmayan böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın kronik inflamasyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. KBH hastalarında kalp fonksiyonları azaldıkça büyük miktarlarda pro-inflamatuar sitokin üretilir, kalp yükünün artması ve/veya konjestif kalp yetmezliği de inflamasyon ile ilişkili olabilir. Greftlerde pıhtı oluşması, diyaliz membranları ile kanın teması ve kateter enfeksiyonları gibi HD prosedürü ile ilişkili olan süreçlerin de inflamasyona katkı yaptığı bilinmektedir (46). KBH'nin endotel disfonksiyonuna ve platelet aktivasyonuna neden olan düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (47). HD hastalarında da artmış serum sitokin konsantrasyonları ve azalmış lenfosit ve CD4+ T hücre sayıları bulunmaktadır (48). KBH hastalarında malonildialdehit (MDA) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeyleri ile nükleer faktör kappa beta (NF- $\kappa\beta$) ekspresyonu sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (49). Serum CRP düzeyi inflamasyonun hematolojik sonuçlarını tahmin etmek için kullanılır (50). HD hastalarında, CRP düzeyindeki değişiklikler hastalık sürecinde meydana gelen değişikliklerin tahmin edilmesinde oldukça önemlidir.

Eritroid progenitörler, demir alımının ve hücre proliferasyonunun koordinasyonunun gerektiği bir süreçte eritrositlere dönüşürler (51). Eritroid progenitörler polikromatofilik faza olgunlaşırken kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde TFR-1 ekspresyonu artar. İnflamasyon sitokinleri EPO üretiminde azalmaya ve EPO'ya olan eritropoetik yanıtta bozulmaya neden olarak anemi gelişimini indükleyebilir. TNF- α , IL-1, IL-8, IL-12 ve INF- γ gibi sitokinler eritroid proliferasyonunu, sitokin ile indüklenen apoptozu, EPO reseptörlerinin down regülasyonunu; kök hücre faktörleri gibi diğer faktörlerin üretiminde bozulma ve progenitör hücreler üzerine toksik etki gibi birçok mekanizma ile bozabilmektedir (1).

IL-6, kronik hastalık anemisinde (KHA) en önemli inflamatuvar medyatör olarak görülmektedir. IL-6 hepsidinin karaciğerdeki üretiminin artmasına neden olmaktadır (28). Demir yüklenmesine ve inflamasyona bağlı olarak sentezi artan hepsidin molekülünün makrofajların yüzeyindeki ferroportine bağlanarak ferroportinin internalizasyonuna ve degradasyonuna neden olduğu ve demirin makrofajlar içerisinde hapsolmasına yol açarak hem sentezinde kullanılmasını engellediği ve anemi gelişmesine etki ettiği düşünülmektedir (51).

2.2.6. Diğer Nedenler

Renal hastalığı olan hastalarda, eritrositlerin azaltılmış intravasküler yaşam süresinin kandaki üremik toksinlerin birikiminin sonucunda ortaya çıkan kronik hemolize bağlı olduğu düşünülmektedir. Renal anemi patofizyolojisinde yer alan en önemli üremik toksinler, spermin, spermidin, putresin ve kadaverin gibi poliaminlerdir. Poliaminler, EPO ile etkileşimlerinden bağımsız olarak doğrudan toksik bir etki ile kemik iliğindeki eritroid hücrelerin proliferatif etkisini azaltan hücre büyümesi ve matürasyonuna müdahale eden organik katyonlardır (52). Ancak bununla birlikte, üremik toksinlerin anemi gelişmesindeki rolü tartışmalıdır.

Renal anemi vitamin B12 veya folik asit eksikliği ile şiddetlenebilir. Vitamin B12 eksikliği veya folik asit eksikliği diyaliz hastalarının %10'undan daha azında görülür. Bu hastalarda genellikle makrositik patern gösterirler. HD hastalarında, folik asitin diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilen bir molekül olmasından dolayı folik asit eksikliği meydana gelebilir. Serum folik asit seviyeleri diyalizden sonra düşme gösterir. Bu yüzden günlük olarak en az 50 µg folik asit alınması tavsiye edilir (53).

2.2.7. Aneminin Yönetilmesi

Gastrointestinal trakt, flebotomi ve diyaliz esnasında meydana gelen artmış kayıplar ve diyetle alınan demirin absorpsiyonunun bozulmasından dolayı meydana gelen negatif demir dengesi nedeniyle oral veya intravenöz (i.v.) ajanlarla demir desteği KBH ve HD hastalarında aneminin yönetilmesinde oldukça önemlidir (54). Kılavuzlar, i.v. preparatlarla karşılaştırıldığında ve güvenilirliği ile asgari maliyetleri göz önüne alındığında oral demir tedavisinin denenmesini önermektedir. İntravenöz

demir, demir depolarının artırılmasında, Hb düzeylerinin iyileştirilmesinde ve ESA'ların kullanımının azaltılmasında çok daha etkilidir; ancak daha yüksek maliyet ve daha fazla alerjik reaksiyon ile hipotansiyon gelişme riski taşır (55). Kılavuzlar, transferrin saturasyonu %30 veya daha az olduğunda ve ferritin düzeyleri 500 ng/mL'den daha az olduğunda demir desteğinin başlanmasını önermektedir. İntravenöz demir, demirin aşırı yüklenmesine katkıda bulunur, bununla birlikte, subklinik demir aşırı yüklenmesinin önemi belirsizdir (56).

Kan transfüzyonu, androjenler ve ESA'lar KBH ile ilişkili aneminin yönetilmesinde mevcut tedavi seçenekleridir. 1990'ların başında ESA'ların keşfedilmesinden bu yana, ESA, KHA'nın tedavisinde başlıca dayanak noktası olmuştur. 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda ESA kullanılması tavsiye edilen hastaların özellikleri aşağıdaki şekilde belirtilmiştir (57);

- Hb düzeyi ≤ 10 mg/dl,
- Demir durumu incelenmiş ve demir eksikliğinin doğrulanması,
- Diğer tedavi edilebilir anemi nedenlerinin dışlanması veya tedavi edilmesi,
- ESA kullanılmasının potansiyel risklerinin ve yararlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi,
- Aktif malignite hikâyesinin olmaması.

ESA dozu tedavinin başlangıcında yüksek olarak düzenlenmektedir (450 ünite/kg/hafta i.v. ESA veya 450 ünite/kg/hafta subkutan ESA) (58). Eğer 8 hafta sonra yanıt yetersiz olursa, Hb düzeyleri kan transfüzyonu gerektirmeyecek seviyeye gelene kadar doz her 4-8 haftada 50-100 ünite/kg kadar artırılmalıdır. Bununla beraber ESA, Hb düzeyleri 11 g/dL düzeylerine yaklaşınca kesilmelidir veya ara verilmelidir. KBH hastalarında veya SDBY olan hastalarında hedef Hb konsantrasyonları 10 ile 11.5 g/dL arasında olmalıdır. Çalışmalar bu aralığın yaşam kalitesini artıran ve istenmeyen yan etkileri sınırlayan optimal aralık olduğunu göstermektedir. ESA ile ilişkili majör yan etkiler trombozis, hipertansiyon riskinin artması, miyokard infarktüsü, inme ve saf kırmızı küre aplazisidir. Diğer taraftan bazı hastalar ESA'ya karşı dirençlidir. Bu direncin sebebi olarak yetersiz diyaliz, hiperparatiroidizm, beslenme yetersizliği

(vitamin B12, folik asit, vitamin C ve karnitin), anjiyotensin converting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri gösterilmiştir (59). Düşük Hb hedef değerlerine karşı yüksek Hb hedef değerlerinin olduğu 10452 KBH veya diyaliz hastasının olduğu 27 randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesi ve meta analizi yüksek Hb hedef değerlerinde daha yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite olduğunu göstermiştir (60).

2.3. Hepsidin

2.3.1. Hepsidin Sentezi ve Yapısı

İnsan hepsidini 25 aa'lık bir peptiddir. Hepatositler hepsidinin ana kaynağı olmasına karşın bakteri ile aktive edilmiş nötrofiller ve makrofajlarda hepsidinin üretildiği diğer yerlerdir (6). Bunun yanında hepsidinin böbrek tübülleri, kalp, retina, alveolar hücreler, pankreas β -adacıkları, adiposit ve beyin gibi diğer dokularda da düşük düzeylerde eksprese edildiği gösterilmiştir. Ancak diğer dokularda üretilen hepsidinin sistemik dolaşıma katkısı oldukça az düzeydedir ve anlamlı değildir (4). Bu durum demirin hücrede taşınmasının lokal düzeyde otokrin ve parakrin kontrolünü göstermesi açısından önemli olabilir. Biyoaktif hepsidin, merdiven benzeri bir yapıda 4 disülfid bağına oluşturan 8 sisteinin olduğu hairpin yapısındadır. İnsan hepsidin geni (HAMP; OMIM 606464), 25-aa matür hepsidinin hemen N-terminalinde olan furin bölünme bölgelerine sahip 84 aa preprohepsidin içerir (6). 84-aa'lık preprohepsidin N-terminalinde 24 aa'lık endoplazmik retikulum sinyal peptidi ve 35 aa'lık pro-bölgesi ile C-terminalinde 25-aa'lık matür hepsidin kısmını içerir. İdrarda 25-aa'lık peptidin yanında N-terminal ucundan kesilmiş 20- ve 22-aa'lık hepsidin formları da bulunur. Pankreas ekstraktlarındaki kalsiyum-bağımsız doku aktivitesinin hepsidin-25'in hepsidin-22'ye N-terminal trunkasyonuna neden olabileceğini ve dipeptidilpeptidazın hepsidin-22'nin hepsidin-20'ye dönüşme sürecine katılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (61). İlginç bir şekilde daha küçük hepsidin formları miyokard enfarktüsü, sepsis, KHA, metabolik sendrom ve KBH gibi hepsidin-25 konsantrasyonunun arttığı durumlarla ilişkilidir.

2.3.2. Hepsidin Kinetiği

Dolaşımdaki hepsidin α 2-makroglobuline yüksek affiniteyle, albümine ise düşük affiniteyle bağlanmaktadır. Teorik hesaplamalar göz önüne alındığında dolaşımdaki hepsidin %11 kadarı serbest olarak bulunmaktadır. Ancak hepsidin taşıyıcı moleküllere bağlanması fonksiyonel özellikleri nasıl etkilediği net olarak bilinmemektedir (4).

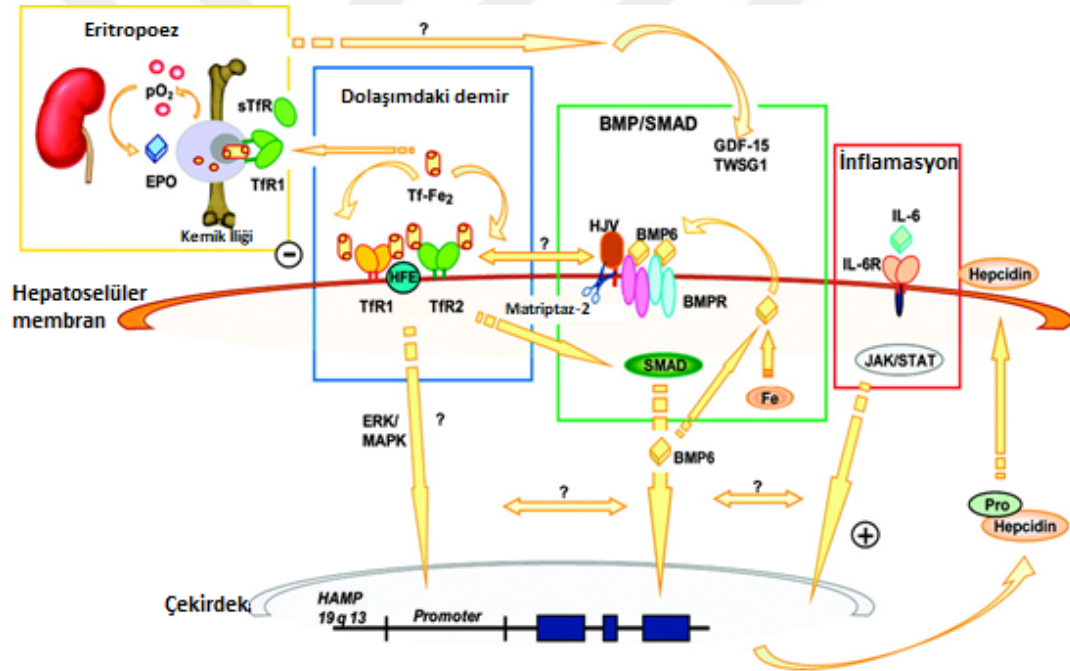
Hepsidin klirensinin, etki bölgesindeki ferroportin ile hücresel kodegradasyonu vasıtasıyla meydana geldiği ve böbrekler tarafından vücuttan atıldığı varsayılmaktadır. Düşük molekül ağırlığından ve küçük çapından dolayı serbest hepsidin glomerüler filtrata serbestçe geçtiği varsayılmaktadır. Ancak hepsidin fraksiyonel atılımının hem diğer küçük peptidlerde olduğu gibi reabsorbe edilmesinden hem de serbest Şekilde filtre edilmemesinden dolayı %0-5 gibi küçük düzeylerde olduğu hesaplanmıştır (62). Glomerüler disfonksiyonu olan hastalarda β 2-mikrogloblinde meydana gelen 20, 30 katlık artışla kıyaslandığında serum hepsidin konsantrasyonlarında 1 ila 6 katlık bir artış meydana gelmesinden dolayı hepsidin serbestçe filtre edilemediği düşünülmektedir (63, 64). Bu durumu açıklamak üzere iki mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki hepsidin α 2-makroglobuline ve diğer taşıyıcı proteinlere bağlanması serbestçe filtre edilmesini önlüyor olmasıdır. İkinci mekanizma ise azalmış renal filtrasyonu olan hastalarda dolaşımdaki artmış hepsidin konsantrasyonlarının, hepatik hepsidin üretiminde kompensatuar feedback azalmaya neden olmasıdır.

Nemeth ve ark.'ın (65) 2004'te yaptığı çalışmada, insanlarda demir alımının idrarda hepsidin düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 3 günlük oral demir alımının 24 saat sonrasında üriner hepsidin miktarında Şiddetli bir artış olduğu, sonrasında demir alımının devamına rağmen hepsidin atılımının normal değerlere düştüğü ortaya koyulmuştur. İdrardaki hepsidin yüksek değerlere ulaşması kandan hepsidin hızla uzaklaştırıldığını gösterirken, demir emilimindeki inhibitör etkisinin devam ettiği bulunmuştur (65).

Bazı durumlarda hepsidin renal tübüler reabsorpsiyondan kaçabilmektedir. Reabsorpsiyonunda yetersizlik olması; inflamasyon, demir aşırı yüklenmesi ve sıtma gibi idrarda hepsidin konsantrasyonunun yüksek olmasıyla ve tübüler disfonksiyonla ilişkili bazı demir metabolizması bozukluklarında rol oynayabilmektedir (66, 67). Ayrıca idrarda hepsidin konsantrasyonunun yüksek olmasının nedeni hepsidin lokal olarak böbrek tübüllerinde üretilmesinden kaynaklanabilmektedir (68).

2.3.3. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

Hepsidin ekspresyonunun düzenlenmesinde yer alan 4 tane fonksiyonel yol; demir durumu, eritropoetik aktivite, hipoksi ve inflamasyondur. Bu 4 yol birbirleri ile oldukça sıkı etkileşimler içerisindedir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Hepsidin sentezine etki eden faktörler. (Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepsidin in human iron disorders: diagnostic implications. Clin Chem, 2011; 57(12): 1650-1669.)

Hepsidin ekspresyonuna kemik morfogenetik protein (BMP) ve JAK2/STAT3 sinyal yolları aracılık eder. Patolojik olmayan koşullarda, vücuttaki demir düzeyleri hepsidin ekspresyonunu upregüle eder. Altta yatan mekanizmalar tam anlaşılmasına rağmen son çalışmalar hayvan modellerindeki BMP6, neogenin ve BMP reseptörlerinin (ActRIIA/ALK2/ALK3) yanı sıra insan ve hayvan

modellerindeki hemojüvelin (HJV), hemokromatozis demir proteini (HFE), TFR-2 ve matriptaz-2'nin (MT-2, TMPRSS6 geni tarafından kodlanır) de hepsidin ekspresyonunda önemli görevleri olduğunu göstermiştir (5).

İntakt BMP sinyali hepsidin ekspresyonu için esansiyeldir. BMP sinyal yolağı BMP'nin hücre yüzeyinde yer alan BMP reseptör kompleksine bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma reseptör kinazı sitoplazmik proteinler SMAD1, SMAD5 ve SMAD8'i fosforilleyerek aktifleştirir. Fosforile SMAD'lar daha sonra SMAD4 ile birlikte transkripsiyon faktör kompleksini oluşturur. Bu kompleks hepsidin gibi hedef genlerin transkripsiyonunu indüklemek üzere nükleusa geçer. Farelerde, SMAD4'ün veya BMP reseptörleri ALK2 veya ALK3'ün karaciğer-spesifik bozulması hepsidin ekspresyonunda belirgin azalmaya neden olarak demir aşırı yüklenmesine yol açmıştır (69). BMP6 ekspresyonu esas olarak karaciğerdeki nonparankimal hücrelerde özellikle de dolaşım ile yakın temasta olan sinüzoidal epitelyal hücrelerde tespit edilmiştir. Bundan dolayı karaciğer nonparankimal hücreleri hepatik hepsidin ekspresyonunun regülasyonunda önemli rol oynamaktadır.

Hepatik HJV BMP'nin güçlü bir koreseptörüdür. HJV glikozilfosfatidilinozitol bağlı membran proteindir. Karaciğerde HJV özellikle hepatositlerden eksprese edilir ve BMP sinyal yolağı vasıtasıyla hepsidin ekspresyonunu indükleyen BMP6 koreseptörü olarak davranır (70). Muhtemelen ALK2 veya ALK3 ile ActRIIA kombinasyonunu kullanarak bunu gerçekleştirir (71, 72). Homozigot veya heterozigot mutasyonları hepsidin ekspresyonunda belirgin azalmaya neden olur ve juvenil hemokromatozise yol açar. HJV^{-/-} farelerde, hepsidin ekspresyonu karaciğerdeki artmış BMP6 ekspresyonuna rağmen düşüktür bu da HJV'nin hepsidin BMP6 ile regülasyonunda önemli olduğunu gösterir (73).

Hepsidin HFE ve TFR-2 tarafından düzenlenmesi: HFE, TFR-2 ile etkileşim halindedir ve her iki molekül de hepatositlerden sentezlenir (74-76). Herediter hemokromatozis (HH), sıklıkla HFE'deki C282Y mutasyonundan kaynaklanır ancak *Tfr2*'deki mutasyonlar da HH'ye neden olmaktadır. Hfe^{-/-} veya Tfr2^{-/-} farelerde karaciğerde BMP6 ekspresyonu artmasına karşın, demir aşırı

yüklenmesi azalmış BMP sinyali ve hepsidin ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu sonuçlar HFE ve TFR-2'nin BMP6 ekspresyonunu doğrudan upregüle etmediğini gösterir. Ayrıca bu sonuçlar yüksek BMP6 ekspresyonunun HFE ve TFR-2'deki eksikliği kompanse edemediğini de gösterir (77). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada HFE ve TFR-2'nin HJV'yi bağladığı gösterilmiştir (78). Demir yüklü transferrinin TFR-2'yi geri dönüşüm yolağına sokarak stabilize etmesi ile bağlantılı olarak, HFE ve TFR-2'nin HJV ile etkileşime girmesi vasıtasıyla hepsidin ekspresyonunu regüle ettiği varsayılır (5).

MT2 hepsidin ekspresyonunun temel süpresörüdür. MT2 esas olarak karaciğerde eksprese edilen bir membran serin proteazdır (79). MT2 mutasyonları veya MT2'nin olmaması hepsidin ekspresyonunu artırır ve dirençli demir eksikliği anemisine neden olur (80). MT2, hepsidin ekspresyon regülasyonunun temel negatif düzenleyicisidir. MT2, bilinen tek substratı olan HJV ile etkileşime girer ve HJV'nin hepatositlerden serbestleşmesini sağlayarak HJV'nin BMP koreseptörü olarak davranmasını engeller ve hepsidin ekspresyonunu süprese eder (81, 82).

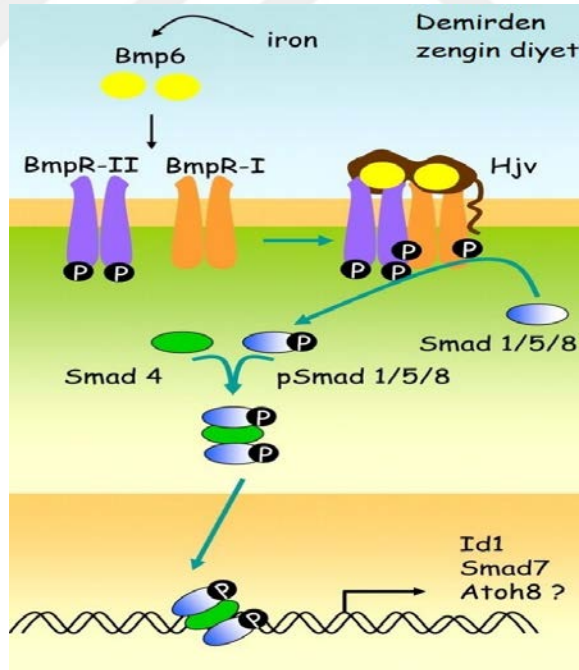
Birçok fizyolojik ve patolojik süreç hepsidin sentezini düzenler (82). Dolaşımdaki demir ihtiyacının arttığı durumlarda (özellikle eritropoetik aktivite) hepatoselüler hepsidin sentezinde bir azalma meydana gelir. Bunlar demir eksikliği, hipoksi, anemi ve artmış eritropoetik aktivite ile karakterize durumlardan oluşmaktadır. Hepsidin düzeyindeki azalma depo demirin serbestleşmesine ve diyetdeki demirin absorpsiyonunun artmasına sebep olur. Diğer taraftan, enfeksiyon ve inflamasyon hepsidin sentezinde artmaya neden olur. Bu artış eritropoez için kullanılması gereken demirin eksikliğine neden olur ve retiküloendotelyal demir sekestrasyonunun, intestinal demir absorpsiyonunun ve düşük demir konsantrasyonları ile karakterize KHA'nın altında yatan mekanizma olarak değerlendirilmektedir (4).

2.3.4. Demir Durumuna Göre Düzenlenmesi

Karaciğer demir depoları ve dolaşımdaki transferrin bağlı demirin (Tf-Fe²) her biri hepatosit hepsidin ekspresyonunu etkileyen farklı sinyaller oluştururlar ve

birbirinden bağımsız olarak değerlendirilirler (82, 83). Dolaşımdaki transferrin düzeyi TFR-1, TFR-2 ve HFE içeren hepatoselüler kompleks vasıtasıyla algılanır. TFR-2 ve HFE’de meydana gelen defektler ekstraselüler sinyal-regüle kinaz: mitojen-aktif protein kinaz (EPK/MAPK) yolağıyla ve/veya BMP/SMAD yolağı vasıtasıyla hepsidin konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Hücre içi demir depoları hepsidin ile BMP’ler özellikle de BMP6 vasıtasıyla iletişime geçer. Bu ekstraselüler sinyal molekülleri hepatoselüler BMP reseptörleri üzerine etki ederler ve intraselüler SMAD sinyal yolağını aktive ederek hepsidin transkripsiyonunu artırır. Düşük demir olduğu durumlarda membran bağlı HJV transmembran proteaz serin 6 (TMPRSS6) geni tarafından esas olarak karaciğerde eksprese edilen MT-2 vasıtasıyla yıkılır ve bu yıkım BMP sinyallerinin azalmasına yol açar (81, 84).

Ekspresyonu demir tarafından indüklenen BMP6, tip I ve II reseptörler ile koreseptörü hemojüveline bağlanır. Tip II reseptörün aktif kinaz kısımları tip I reseptörü fosforiller ve bu da SMAD reseptörlerini (SMAD1, SMAD5 ve SMAD8) fosforilleyerek SMAD sinyal yolağını aktive olmasını sağlar (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Demirin hepsidin sentezi üzerine etkisi. Demir tarafından ekspresyonu indüklenen BMP6 tip I ve II reseptörleri ile koreseptörü hemojüveline (Hjv) bağlanır. Ardından, tip II reseptörlerin aktif kinaz bölgeleri tip I reseptörleri fosforiller ve bu da SMAD’ları (SMAD1, SMAD5 ve SMAD8) fosforilleyerek SMAD sinyal yolağını aktive eder. Bu SMAD molekülleri ko-SMAD (SMAD4) ile etkileşime girerek nükleusa giden ve hedef genlerin (Id1, SMAD7 ve Atoh8) ekspresyonunu stimüle eden heteromerik bir kompleks oluşturur. (Kautz L, Meynard D, Monnier A, Darnaud V, Bouvet R,

Wang R-H, Deng C, Vaulont S, Mosser J, Coppin H. Iron regulates phosphorylation of Smad1/5/8 and gene expression of Bmp6, Smad7, Id1, and Atoh8 in the mouse liver. *Blood*, 2008; 112(4): 1503-1509.)

2.3.5. Eritropoetik Sinyallerle Düzenlenmesi

Eritropoez önemli miktarda demir gerektirir, dolayısıyla eritropoetik sinyallerle hepatik hepsidin süpresyonu fizyolojik olarak çok önemlidir. Bununla birlikte, eritropoezin hepsidini nasıl regüle ettiği net değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda eritropoez sırasında serbestleşen growth diferansiyasyon faktör-15 (GDF15) ve twisted gastrulation protein homolog-1 (TWSG1) gibi proteinlerin hepsidin sekresyonunu etkilediğini gösterilmiştir. Bu moleküller, transforming growth faktör (TGF)- β ailesinin üyeleridir ve muhtemelen BMP/SMAD yolağı aracılığı ile etki etmektedir. (4).

2.3.6. Hipoksi ile Düzenlenmesi

İn vivo yapılan çalışmalarda hipoksiye yanıt olarak hepsidin ekspresyonunda azalma olduğu belirtilmiştir (85). Bu etki kısmen hipoksinin EPO ekspresyonu ve dolayısıyla eritropoetik aktivite ve/veya hepatosit reseptörleri ile olan doğrudan etkileşimi ile ilişkilendirilebilir (86). Ayrıca hipoksiye yanıtta ortaya çıkan düşük hepsidin konsantrasyonları HIF-1'in karaciğere spesifik stabilizasyonu ve BMP/SMAD sinyal yolağı üzerindeki downstream etkileri ile de ilişkilidir (87). Artmış HIF aktivitesi, artmış MT aracılı HJV yıkılmasıyla ve dolayısıyla hepsidin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilidir (87). Dahası, sistemik hepsidin-ferroportin aksı ile demir regülasyonu enterosit hücrel demir hemostaz kontrol sistemi ile uyum içerisindedir. İntestinal HIF-2 α olmayan farelerde hepsidin sentezlenmesinde azalma olmasına karşın hem ferroportin hem de DMT-1 ekspresyonunda azalma vardır. Bu veriler hipoksik (demir eksikliği) durumlarında HIF-2 α ekspresyonunun artmış DMT-1 ve ferroportin vasıtasıyla intestinal demir absorpsiyonunu arttırdığını göstermektedir (88). Bu sonuçlar HIF-2 α ile indüklenen değişikliklerin demir transportu açısından hepsidin-ferroportin aksının etkilerine üstün geldiğini göstermektedir.

2.3.7. İnflamasyon ile Düzenlenmesi

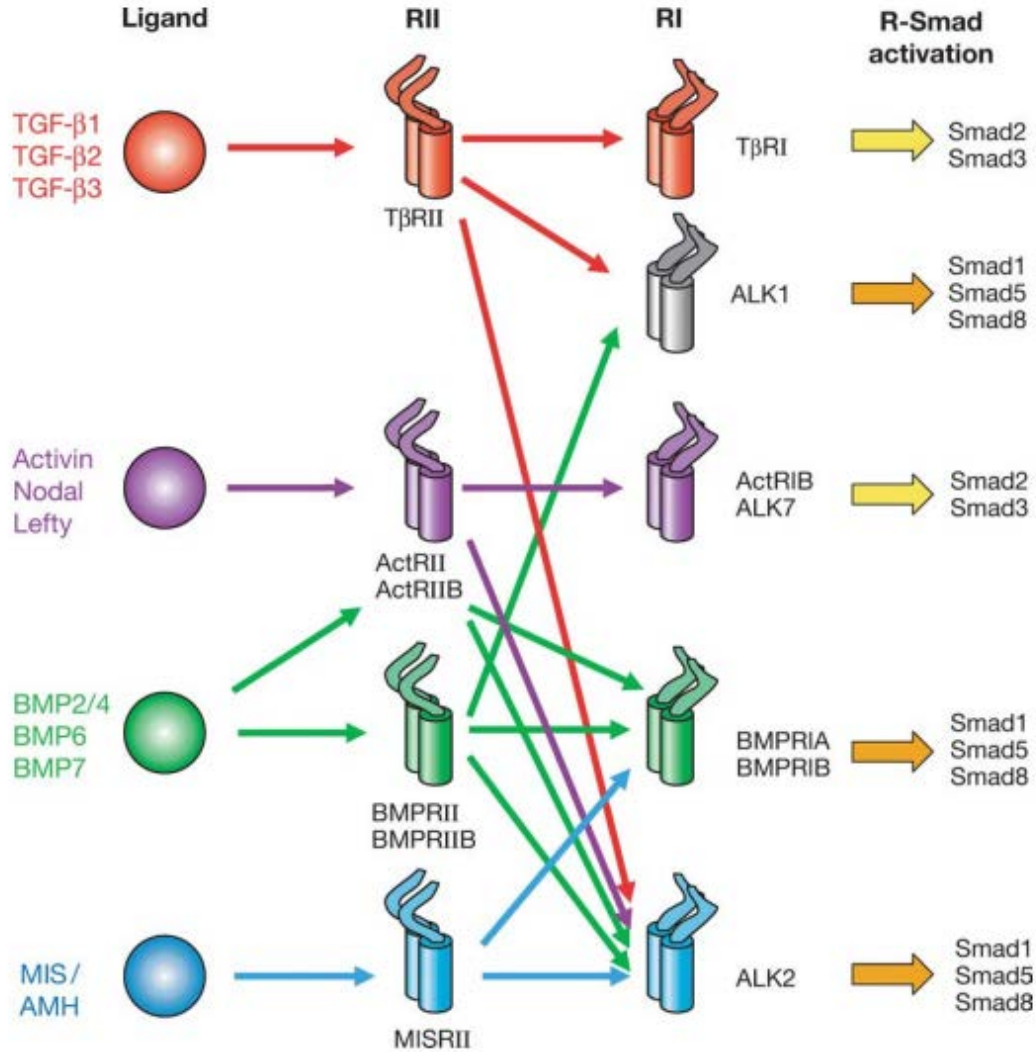
Enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar inflamasyon için karakteristik demir eksikliğine yol açan hepsidin üretiminde yoğun bir artışa neden olurlar (11). IL-

6 inflamasyon durumunda hepsidin ekspresyonunun artmasına primer olarak aracılık eder. IL-6'nın hepatoselüler reseptörü ile etkileşimi janus kinaz/sinyal transdüser ve transkripsiyon-3 aktivatör (JAK2/STAT3) yolağını aktive eder (65). Hepsidin ekspresyonu ayrıca oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi ile de artar. Bu stres yanıtı transkripsiyon faktörü cAMP yanıt-element-bağlanma-proteini-H ile veya stres-indüklenebilir transkripsiyon faktörleri CCAAT enhanser-bağlayıcı protein (C/EBP α) ve C/EBP homolog protein tarafından kontrol edilebilir (89, 90). Hem akut hem de kronik inflamatuvar uyarı hepsidin ekspresyonunu indükler. IL-6 veya LPS hepatositlerde hepsidin ekspresyonunu indükler.

Karaciğer-spesifik knockout SMAD4'ün IL-6 uygulanmasından sonra hepsidin yanıtında artışa neden olmadığı görülmüştür. Bu da inflamatuvar yolak ile hepsidin upregülasyonu için intakt BMP/SMAD sinyal yolağının bulunmasının zorunlu olduğunu göstermektedir (91). Yakın zamanda yapılan bir çalışma inflamasyonun ayrıca TGF- β süper ailesinden bir sitokin olan aktivin B'nin hepatik ekspresyonunu indüklediğini göstermiştir ve bunu da muhtemelen tip I BMP reseptörü aracılığı ile BMP sinyal yolağını aktive ederek hepsidin ekspresyonunu arttırarak gerçekleştirmektedir (92). Şekil 2.4.'de BMPRII'nin de dahil olduğu TGF reseptör süper ailesi ve ligandları gösterilmiştir. Hepsidin sentezini düzenleyen faktörler tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2 Hepsidin sentezini düzenleyen faktörler

Faktör	Etki
Azalmış GFR	Artmış hepsidin
Proinflamatuvar durum	Artmış hepsidin
Sık kan transfüzyonu ve/veya demir yüklenmesi	Artmış hepsidin
Demir eksikliği ve kan kaybı	Azalmış hepsidin
Hipoksi	Azalmış hepsidin
ESA uygulanması	Azalmış hepsidin



Şekil 2.4. TGF-β reseptör süper ailesi. TGF-β ligandları hücre yüzeyindeki RII-RI tetramerlerine spesifik kombinasyonlarla bağlanırlar. Ligandlar, RII ve RI her bir yolak için farklı renklendirilmiştir. Oluşan R-SMAD aktivasyonları sağda gösterilmiştir. (Feng X-H, Derynck R. Specificity and versatility in TGF-β signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005; 21: 659-693.)

2.3.8. Hepsidin Fonksiyonu

Hepsidin, diyetsel demir absorpsiyonunun ve hücrel demir salınımının major düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir. Düzenleyici fonksiyonunu makrofajlar, hepatositler ve enterositlerin bazolateral tarafında yer alan majör hücrel demir eksportörü ferroportinin fonksiyonunu ortadan kaldırarak gerçekleştirir. Kaplan grubu (93), hücre membranında bulunan indüklenebilir bir ferroportin-GFP füzyon yapısı eksprese eden hücre kültürü oluşturmuşlardır ve hepsidin bu hücreler üzerindeki etkisini açıklamışlardır. Hepsidin maruziyetinden 1 saat sonra ferroportin-GFP füzyonu internalize olur ve hemen sonra yıkılır. Radyoiodinize hepsidin spesifik

olarak ferroportin eksprese eden hücrelere bağlanırken, kontrol hücrelerine bağlanmaz ve işaretli olmayan hepsidin ile bağlanmak için yarışırken trunkate hepsidin-20 veya protegrin ile bağlanmak için yarışmaz. Bu nedenlerden dolayı, ferroportin yalnızca hepsidin ile düzenlenen bir demir eksportörü değil aynı zamanda hepsidinin kendisi için de bir reseptör olarak görev yapmaktadır ve hepsidinin ferroportine bağlanması direkt olarak ferroportinin endositozunu ve lizozomlar tarafından yıkılmasını indükler (93). Hepsidin, ferroportinin internalizasyonunu ve degradasyonunu indükler ve böylece hücre içi demir depolarında artmaya, diyetsel demir absorpsiyonunda azalmaya ve dolaşımdaki demir miktarında azalmaya neden olur (93-96). *In vivo*, hücrelerden demir transferinin tamamen ferroportine bağımlı olduğu Donovan ve ark. (97) tarafından gösterilmiştir.

Sistemik demir metabolizmasındaki rolüne ek olarak, hepsidin konak savunmasına da yardımcı olmaktadır. Hepsidin ilk olarak antimikrobiyal peptid olarak tanımlanmıştır (98, 99). *In vitro* çalışmalarda hepsidinin bakteriosidal etkileri gösterilse de bu etkiler dolaşımdaki hepsidin miktarından daha yüksek miktarda hepsidin gerektirir. Bu konsantrasyonlar enfekte makrofajlarda lokal olarak meydana gelebilir (100). Hepsidin ayrıca plazma demir konsantrasyonlarını düşürerek de konak savunmasına katkıda bulunmaktadır (101).

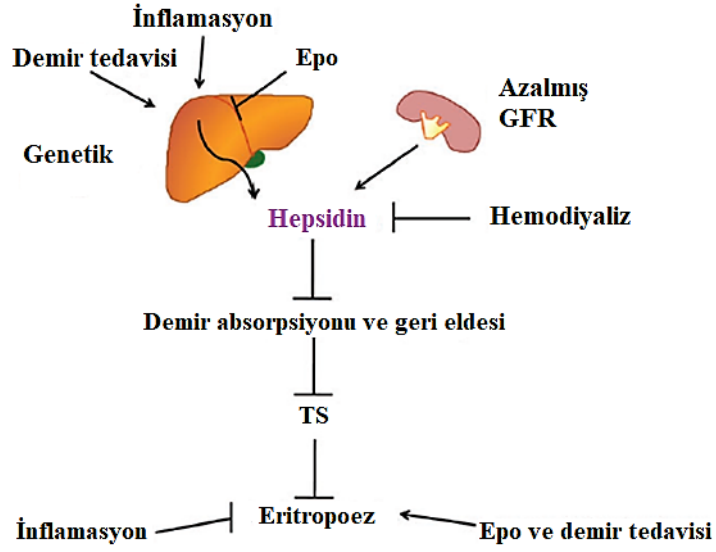
Hepsidin birçok hücre tipi tarafından üretilmektedir ve bu dokularda lokal etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Ferroportin ile lokal etkileşim sonucu, lokal hepsidin yakındaki hücreleri demir eksikliğinden koruyabilir, ekstraselüler oksidatif stresi önleyebilir, inflamatuvar yanıtları etkileyebilir ve/veya ekstraselüler patojenler için gerekli olan demiri tüketebilir (101-103).

2.4. Hepsidin Hemodiyaliz İlişkisi

HD hastaları, diyaliz cihazında kanın kalması, tekrarlayan flebotomiler ve düşük miktarda gastrointestinal kayıplardan kaynaklanan nedenlerle yıllık yaklaşık olarak 2 g demir kaybederler (1). Yapılan çalışmalarda HD hastalarında düşük dereceli inflamasyon olduğu gösterilmiştir (104). Demir eksikliği, hipoksi, demir yüklü transferrinin artması ve aktif eritropoez hepsidin sentezinde azalmaya neden olurken;

demir depolarının (ferritin) fazla olması ve inflamasyon hepsidin sentezini artıran faktörlerdir (105, 106). Mevcut çalışmaların neredeyse tamamında, HD hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre serum hepsidin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (107). Şimdiye kadar yayınlanan çok sayıdaki çalışma, hepsidinin HD hastalarında her zaman yüksek olduğu ve klinik etkilerinin beklenenden daha düşük olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmaların birçoğunda örneklerin sayısı, kontrollerin yetersiz olması ve klinik olarak hasta popülasyonunun heterojen olmasından dolayı bu çalışmaların optimal olmadığı açıktır. Elde edilen yeni veriler, hiperhepsidineminin HD hastalarının intrensek ve değişmez bir özelliği olması ile tutarlı değildir. Bu hastalarda şüphesiz, GFR’de şiddetli azalma, sık demir tedavisi ve inflamasyon da dahil olmak üzere çeşitli faktörler serum hepsidin artışına neden olmaktadır (108). Üremiden ziyade demir durumu HD hastalarında hepsidin düzeyinin ana belirleyicisi olarak gözükmektedir, serum ferritin düzeyi hemen hemen yayınlanan tüm çalışmalarda hepsidin hormon düzeyinin temel prediktörüdür (109-112). Bununla birlikte, hepsidinin diyaliz sırasında oldukça iyi temizlendiği ve hepsidinin HD hastalarında demir ile regülasyonunun oldukça korunmuş olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, hepsidin HD hastalarında sıklıkla artsa da, bireysel hasta bazında değerlendirildiğinde net sonuç, demir depoları, inflamatuvar durum, genetik faktörler, diyaliz tekniği ve halen bilinmeyen diğer faktörlere bağlı olarak hepsidin düzeyi oldukça değişkendir. HD hastalarında hepsidin düzeylerinin değişkenliği, klasik anemi tedavi hedefinin ötesinde önemli klinik ve terapötik etkilere sahip olabilir. Örneğin, artmış serum hepsidin seviyeleri, i.v. demir takviyesinin kesilmesini tetikleyen patolojik bir demir aşırı yükü ve bunun yanı sıra artmış kardiyovasküler komplikasyonlar hakkında uyarıcı olabilir (108). HD, inflamasyon, demir ve EPO tedavisi ile hepsidin ilişkisi şekil 2.5.’te gösterilmiştir.

Bazı çalışmalar, hepsidinin, i.v. demir tedavisinden sonra fonksiyonel demir eksikliği olan hastalarda meydana gelen Hb artışını tahmin edemediğini göstermiştir (105). Ancak, sürekli ve tekrarlayıcı bir şekilde normal veya düşük hepsidin düzeyleri olan HD hastaları ideal ve etkili demir tedavisi için uygun olabilir.



Şekil 2.5. HD, inflamasyon, demir ve EPO tedavisi ile hepsidin ilişkisi (Valenti L, Messa P, Pelusi S, Camprotrini N, Girelli D. Hepsidin levels in chronic hemodialysis patients: a critical evaluation. Clin Chem Lab Med, 2014; 52(5): 613-619.)

ESA'lara karşı direnç HD hastalarının önemli bir kısmında gözlenmiştir ve artmış kardiyovasküler morbidite ve tüm mortalite nedenleri ile ilişkili bulunmuştur. HD hastalarının %10'unda ESA tedavisine karşı yetersiz yanıt gözlenmiştir (113). Son yapılan klinik çalışmalarda ESA'ların kullanımı ile ilgili özellikle de düşük yanıt veren ve yüksek Hb düzeyi olan hastalarda ölüm, kardiyovasküler olaylar ve inme gibi nedenlerden dolayı güvenlik kaygıları artmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, hepsidin ile EPO direnci arasında negatif korelasyon bulunmuştur ve hepsidin CRP ile birlikte EPO direncinin gösterilmesinde önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan EPO'nun hepsidin ekspresyonunu down regüle ettiği ve böylece hepsidin inhibitör hormon olarak davrandığı gösterilmiştir (114). Bazı çalışmalarda ise hepsidin EPO direncinden ziyade demir yükünü ve EPO yanıtını yansıttığı gösterilmiştir (44).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Ocak 2017 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya AİBÜ Tıp Fakültesi HD Ünitesinde takip edilen 40 hasta; 16 kadın (yaş 58.6 ± 16.7), 24 erkek (yaş 66.4 ± 8.9) dahil edildi. Çalışma AİBÜ Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 08/12/2016, Karar no:225) ve tüm hastalardan çalışmaya katıldıklarına dair onam formu alındı.

Daha önce demir eksikliği dışında başka bir sebepten dolayı anemisi olanlar, son 4 ay içerisinde transfüzyon yapılmış olanlar, bilinen malignitesi olanlar, 18 yaşın altındaki ve 70 yaşın üzerindeki hastalar, aktif enfeksiyonu saptananlar, kalp yetmezliği ve ciddi endokrin hastalığı olanlar, son dönem karaciğer hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) olanlar ve son 4 ay içerisinde hastanede yatma veya antibiyotik kullanım öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin demografik verileri ve diğer gerekli bulgular, hastane bilgi sistemi veri tabanından ve kişiler ile yapılan görüşmelerden elde edildi. Elde edilen demografik veriler yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, hastanın tıbbi öyküsü ve ilaç kullanımını içermekteydi. Hastalardan diyaliz yönetmeliğine uygun olarak alınan diyaliz öncesi ve sonrası kanlar ile yine diyaliz yönetmeliğinde çalışılması istenilen parametreler değerlendirildi. Bu kapsamda hastalardan diyaliz öncesinde tam kan sayımı ölçümü ve diğer parametrelerin ölçümü için hemogram ve pıhtılaşma aktivatörü içeren jelli tüplere yaklaşık 8-10 ml kan örneği alındı. Diyaliz sonrası için ise sadece pıhtılaşma aktivatörü içeren jelli tüplere kan alımı gerçekleştirildi.

Kan örnekleri AİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında rutin olarak $1500 \times g$ 'de, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmaktadır. Tam kan sayımı için örnekler 10 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra Cell Dyn 3700 (Abbott, IL, ABD) cihazında çalışılmaktadır. Hastaların aylık değerlendirilmesi amacıyla, demir durumunun gösterilmesi için: demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin; inflamasyonun gösterilmesi için: CRP; renal osteodistrofi için: intakt paratiroid hormon (iPTH) ve fosfor; ve diyaliz yeterliliğini değerlendirmek için: Kt/V_{üre}, kreatinin ve üre ile albümin, alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT),

glukoz, kalsiyum, potasyum, sodyum, protein ve ürik asit ölçümleri yapıldı. Demir, demir bağlama kapasitesi, CRP, fosfor, kreatinin, üre, albümin, ALP, ALT, glukoz, kalsiyum, potasyum, sodyum, total protein, ürik asit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) – kolesterol ve total kolesterol ölçümleri Architect c8000 (Abbott, IL, ABD) otoanalizöründe ve ferritin ile iPTH ölçümleri Architect i2000SR (Abbott, IL, ABD) cihazında üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmektedir.

Estimated GFR (eGFR), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü kullanılarak hesaplanmaktadır. TDBK, demir ve demir bağlama kapasitesi değerlerinin toplamı kullanılarak hesaplandı. Transferrin satürasyonu (TSAT); [(Demir değeri) / (TDBK değeri) x 100] formülü kullanılarak hesaplandı. $Kt/V_{\text{üre}}$, üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım hacmine bölünmesi ile elde edilir. K: İn vitro koşullarda üretici firmanın hesapladığı prospektüste belirtilen klirenstir. T: Diyaliz seansının dakika olarak süresidir. V: Ürenin dağılım hacmidir, kuru vücut ağırlığı esas alınarak % 55-60'ının total vücut sıvısı olduğundan hareketle hesap edilir. $Kt/V_{\text{üre}}$ değeri Daugirdas formülü kullanılarak hesaplandı (115). Delta değişim oranları (Δ) bir parametrenin iki farklı ölçümde hangi oranda değiştiğini göstermektedir ve [(İkinci ölçüm değeri) – (İlk ölçüm değeri) / (İlk ölçüm değeri) x 100] formülü kullanılarak hesaplandı.

Serum hepsidin ölçümleri için, HD başlangıcından hemen önce (Hepsidin_{DÖ}) ve HD işleminin hemen sonra (Hepsidin_{DS}) kan alımı gerçekleştirildi. Ortalama kan akım hızı (OKH) ve $Kt/V_{\text{üre}}$ değerleri 388.89 ± 29.13 mL/dk ve 1.64 ± 0.33 şeklindeydi. Ortalama ultrafiltrat miktarı 2890.28 ± 790.20 mL şeklindeydi. Hepsidin diyalizle değişim miktarını göstermek için, hepsidin azalma oranı [(Hepsidin_{DÖ} – Hepsidin_{DS}) / Hepsidin_{DÖ} x 100] formülü kullanılarak hesaplandı.

Hepsidin ölçümü için, pıhtılaşma aktivatörü içeren jelli tüplerdeki örneklerden serumları ayrıldı. Alikotlanan serumlar -80° C'de saklandı. Çalışma günü kademeli olarak çözdürülen serum örneklerinden aynı gün içerisinde hepsidin düzeyleri çalışıldı. Hepsidin ölçümleri ticari ELISA kiti kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda çalışıldı (Cusabio Biotech, Wuhan, PRC). Kitin ölçüm aralığı 12.5

ng/mL – 400 ng/mL idi. Lineer aralığı dışında sonuç veren örnekler dile edilerek tekrar çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (IQR) olarak ifade edildi. İki değişken arasında ortalamaların karşılaştırılması normal dağılım gösteren parametrelerde student-t testi ile normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki normal dağılım gösteren verilerde Pearson ve normal dağılım göstermeyen verilerde Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Çoklu değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi kullanıldı. Çoklu değişkenli stepwise regresyon analizinde normal dağılım göstermeyen verilerin logaritması alındıktan sonra analizi yapıldı. Diyaliz ncesi ve sonrası hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması hepsidin düzeyinin normal dağılım göstermemesinden dolayı Wilcoxon sıralı diziler testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastanemiz HD kliniğinde takip edilen ve çalışmamıza dahil edilen 40 hastanın demografik verileri tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri (Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde ifade edilmiştir)

Yaş	62.87 \pm 13.43	
Cinsiyet	Kadın	16
	Erkek	24
Boy	165.39 \pm 9.71	
Kilo	74.46 \pm 17.57	
BMI	26.22 \pm 7.00	
Diyabetes Mellitus (DM)	DM hastası olan	23
	DM hastası olmayan	17

Çalışılan biyokimyasal parametrelere ilişkin veriler tablo 4.2.’de gösterilmiştir.

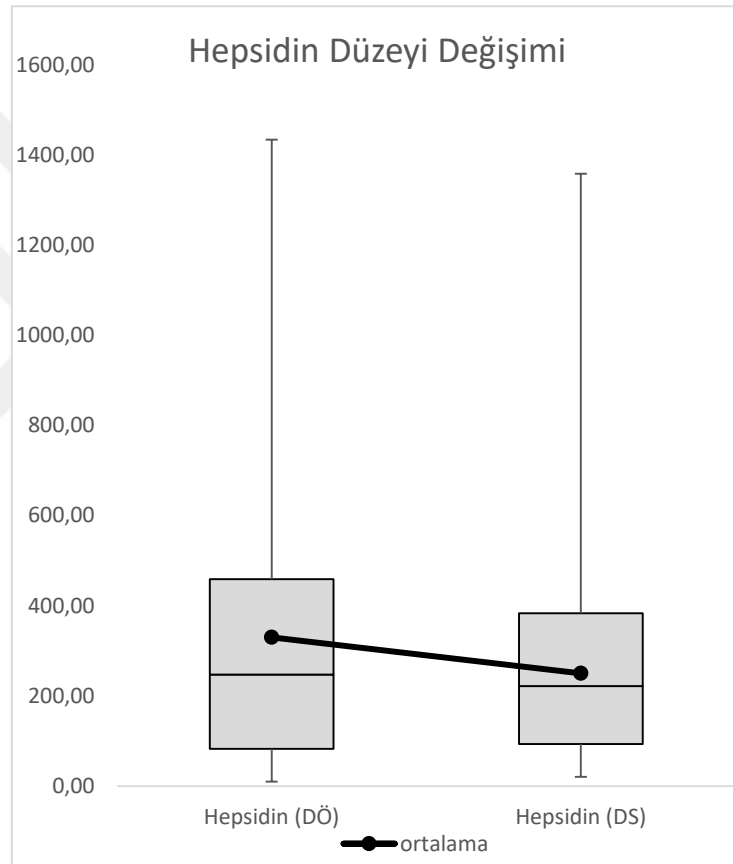
Serum hepsidin ölçümleri HD başlamadan hemen önce ve diyaliz işlemi tamamlandıktan hemen sonra alınan kanlardan gerçekleştirildi. Tüm hastalar, ortalama 4 saat boyunca 500 ml/dk diyalizat akımı olan Fresenius 4008 B (Bad Hamburg, Almanya) diyaliz cihazında işlem gördü. Ortalama kan akım hızı 388.57 \pm 29.6 mL/dk, ortalama Kt/V_{üre} 1.64 \pm 0.33 ve ortalama üre azalma oranı (URR) değeri %73 (%69-78) olarak hesaplandı. Ortalama ultrafiltrat miktarı 3000L (2100-3500) idi. Hepsidin azalma oranı; diyaliz başlangıcındaki hepsidin konsantrasyonundan diyalizin sonundaki hepsidin konsantrasyonu çıkarılarak başlangıçtaki hepsidin konsantrasyonuna oranlanması ile hesaplandı. Yaptığımız ölçümlerde HD işlemi ile hepsidin düzeyinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (hepsidin_{D0}: 330.05ng/mL (82.65-458.87), hepsidin_{DS}: 250.19 ng/mL (93.46-383.46), p=0.009). Diyaliz sonrasındaki hepsidin değerlerinde diyaliz öncesi hepsidin değerlerine göre ortalama %9.88’lik bir azalma görülmüştür. Hepsidin düzeyindeki değişimler şekil 4.1.’de gösterilmiştir. HD ile meydana gelen hepsidin düzeyindeki değişim Kt/V_{üre}, URR, kan akım hızı, ultrafiltrat miktarı, hastaların diyaliz öncesi ve sonrası ağırlıkları ile de ilişkileri incelenmiş ancak hiçbiri ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (Tablo 4.3.).

Tablo 4.2. Biyokimyasal parametre sonuçları (Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm SD, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (IQR) şeklinde gösterilmiştir).

Parametre	Sonuçlar	Parametre	Sonuçlar
Albümin (g/dL)	3.8 (3.4-4.0)	Kalsiyum (mg/dL)	8.00 (7.8-8.7)
ALP (U/L)	103 (74-149)	Kreatinin (Diyaliz sonrası) (mg/dL)	2.66 \pm 1.15
ALT (U/L)	10 (7-18)	Kreatinin (mg/dL) (Diyaliz öncesi)	7.55 \pm 2.64
Beyaz küre sayısı (WBC) (K/ μ L)	6.92 \pm 2.13	LDL Kolesterol (mg/dL)	96.69 \pm 29.92
CRP (mg/L)	8.0 (2.0-22.7)	MCV (fL)	89.2 (85.6-93.0)
Demir (μ g/dL)	61.13 \pm 24.55	Platelet (Plt) (K/ μ L)	212.48 \pm 64.50
Demir Bağlama (μ g/dL)	163.00 (112-184)	Potasyum (Diyaliz sonrası) (mmol/L)	3.41 \pm 0.41
eGFR	6.40 (4.93-8.07)	Potasyum (mmol/L) (Diyaliz öncesi)	4.83 \pm 0.73
Ferritin (ng/mL)	368.89 (94.43-512.48)	RBC (M/ μ L)	3.53 (3.26-3.90)
Fosfor (mg/dL)	4.50 \pm 1.26	Sodyum (mmol/L)	136.59 \pm 3.02
Globulin (g/dL)	2.7 (2.4-3.1)	TDBK (μ g/dL)	219.95 \pm 49.83
Glukoz (mg/dL)	120 (85-171)	Total Kolesterol (mg/dL)	165.82 \pm 38.69
Hb (g/dL)	10.66 \pm 1.66	Total Protein (g/dL)	6.41 \pm 0.65
HbA1c (%) (n=21)	7.63 \pm 2.09	Trigliserit (mg/dL)	132.0 (96.5-129.5)
HDL Kolesterol (mg/dL)	38.0 \pm 10.3	TSAT (%)	27.56 (19.32-34.05)
Hematokrit (Hct) (%)	31.85 \pm 5.02	Üre (Diyaliz sonrası) (mg/dL)	30 (26-46)
Hepsidin (Diyaliz öncesi) (ng/mL)	247.31 (73.79-473.13)	Üre (mg/dL) (Diyaliz öncesi)	131.31 \pm 37.28
Hepsidin (Diyaliz sonrası) (ng/mL)	221.94 (92.64-394.32)	Ürik Asit	5.9 (5.2-6.5)
iPTH (pg/mL)	322.65 (223.85-474.43)	VLDL Kolesterol (mg/dL)	26.4 (19.3-43.9)

Tablo 4.3. HD ile hepsidin değişimi ve diyaliz parametrelerinin ilişkisi

	Hepsidin Değişimi (%)	AğırlıkDö (kg)	AğırlıkDS (kg)	Kan Akım Hızı	Kt/Vüre	Ultrafiltrat (mL)	URR (%)
Ortalama ± SD	9.88	74.58 ± 17.16	73.75 ± 14.44	388.89 ± 29.13	1.65 ± 0.30	2890.28 ± 790.20	74 ± 6
r	-	-0.112	-0.168	0.029	0.079	0.073	0.025
p	-	0.480	0.530	0.871	0.658	0.677	0.896



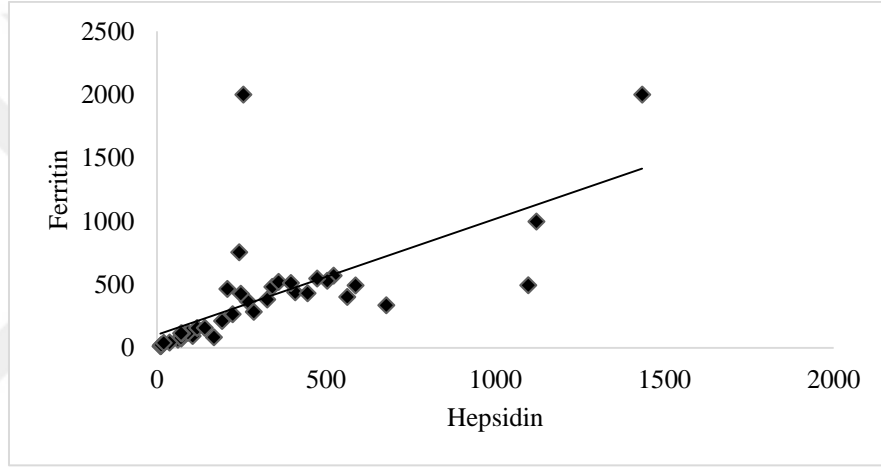
şekil 4.1. Diyaliz ile hepsidin değişimi grafiği. Kutu seviyeleri ikinci çeyreklik, ortanca ve üçüncü çeyrekliği göstermektedir. Hata çubukları birinci ve dördüncü çeyreklikleri göstermektedir. Diyaliz işlemi ile Hepsidin_{DÖ} ve Hepsidin_{DS} değerlerinde anlamlı değişim meydana gelmiştir. (Hepsidin_{DÖ} ortalama değeri: 330.05, Hepsidin_{DS} ortalama değeri: 250.19)

Diyaliz öncesi hepsidin düzeyinin demir metabolizması ve anemi parametreleri ile olan ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Hepsidin düzeyi; ferritin düzeyi, MCV ve TSAT ile pozitif korele, TDBK ile negatif korele

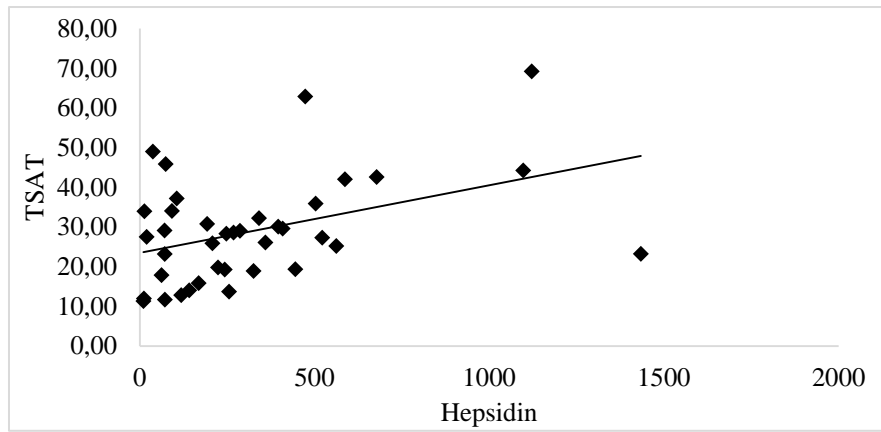
bulundu. Demir, Hb, Hct ve RBC değerleri ile ise anlamlı korelasyon bulunmadı. Sonuçlar tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Hepsidin ile ferritin, TDBK ve TSAT arasındaki ilişki sırasıyla şekil 4.2., 4.3., 4.4. ve 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hepsidin demir metabolizması ve anemi parametreleri ile olan ilişkisi

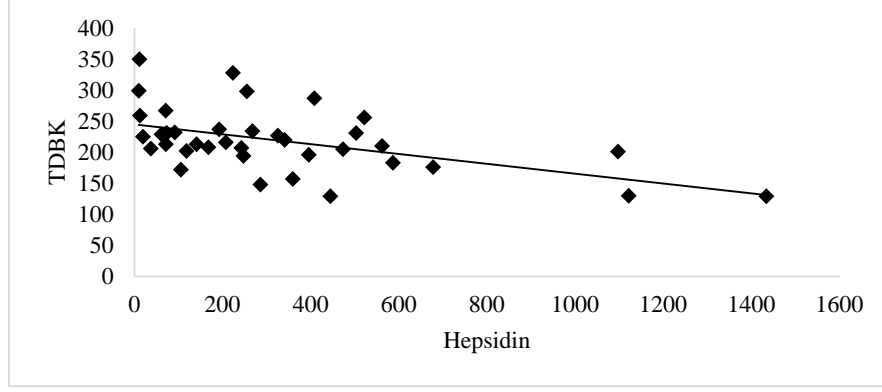
	Demir	Ferritin	Hb	Hct	MCV	RBC	TDBK	TSAT
Ortanca	62	376.04	10.9	32.85	89.3	3.54	218	27.45
r	0.184	0.858	-0.081	0.147	0.384	-0.213	-0.451	0.332
p	0.263	0.000*	0.626	0.370	0.016	0.194	0.004*	0.039*



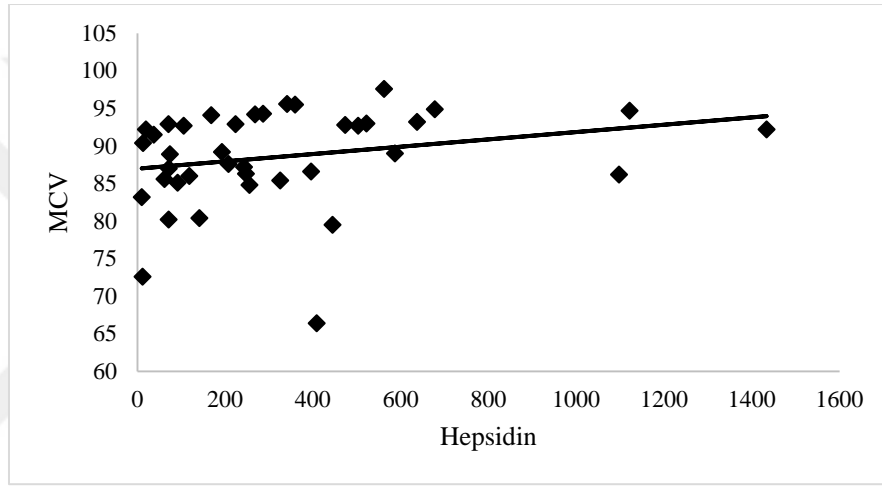
Şekil 4.2. Hepsidin₀ – Ferritin ilişkisi (r=0.858, p=0.000)



Şekil 4.3. Hepsidin₀ – TSAT ilişkisi (r=0.332, p=0.039)



Şekil 4.4. Hepsidin \bar{d} – TDBK ilişkisi ($r=-0.451$, $p=0.004$)



Şekil 4.5. Hepsidin \bar{d} – MCV ilişkisi ($r=0.384$, $p=0.016$)

Hastaların hemogram parametreleri, karaciğer enzimleri, serum lipidleri, glukoz ve böbrek fonksiyon testlerinin diyaliz öncesi hepsidin değerleri ile olan tek değişkenli ilişkileri tablo 4.5.'de gösterilmiştir. Karşılaştırmalar Pearson korelasyon analizi ile yapılmıştır. MCV hepsidin ile pozitif korelasyon gösterirken ($r=0.384$, $p=0.016$) eGFR, fosfor, kreatinin (DÖ), potasyum (DÖ), sodyum, üre (DÖ), ürik asit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit, VLDL kolesterol, kalsiyum, iPTH, albümin, ALT, ALP, globülin, glukoz, HbA1c, total protein, Hb, Hct, lökosit, platelet ve RBC ile hepsidin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.5. Hepsidin böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, lipid metabolizması, glukoz metabolizması, iPTH ve hemogram parametreleri ile olan ilişkileri

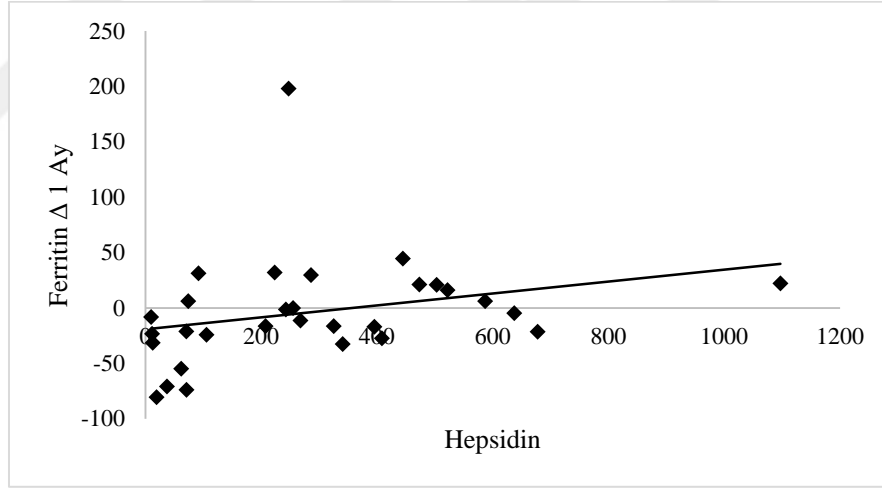
	eGFR	Fosfor	Kreatinin (DÖ)	Potasyum (DÖ)	Sodyum	Üre (DÖ)	Ürik Asit
r	0.168	-0.066	-0.222	0.171	0.223	-0.040	-0.116
p	0.31	0.69	0.17	0.30	0.17	0.81	0.48
	HDL Kolesterol	LDL Kolesterol	Total Kolesterol	Trigliserit	VLDL Kolesterol	iPTH	Kalsiyum
r	0.120	0.171	0.259	0.248	0.248	-0.208	0.079
p	0.51	0.34	0.15	0.16	0.16	0.24	0.63
	Albümin	ALT	ALP	Globülin	Glukoz	HbA1c	Total Protein
r	0.026	0.025	-0.119	-0.177	0.069	-0.194	-0.130
p	0.87	0.88	0.47	0.28	0.68	0.40	0.43
	Hb	Hct	Lökosit	MCV	Platelet	RBC	
r	-0.081	-0.147	-0.062	0.384	-0.141	-0.213	
p	0.63	0.37	0.71	0.016*	0.39	0.19	

Çalışmamızda ayrıca diyaliz öncesi hepsidin düzeylerinin demir, TDBK, ferritin, Hb, MCV ve RBC değerlerinde meydana gelen 1, 2 ve 6 aylık delta(Δ) değişim değerleri ile olan ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Hepsidin düzeyleri ile 1, 2 ve 6 aylık ferritin Δ değişim değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r= 0.443$, $p= 0.014$, $r= 0.508$, $p= 0.004$ ve $r=0.398$, $p=0.032$). İncelenen diğer parametreler ile hepsidin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Elde edilen veriler tablo 4.6.'da gösterilmiştir. Ferritin düzeyinde meydana gelen 1, 2 ve 6 aylık Δ değişim değerleri ile hepsidin düzeyinin ilişkisi sırasıyla şekil 4.6., 4.7., ve 4.8.'de gösterilmiştir.

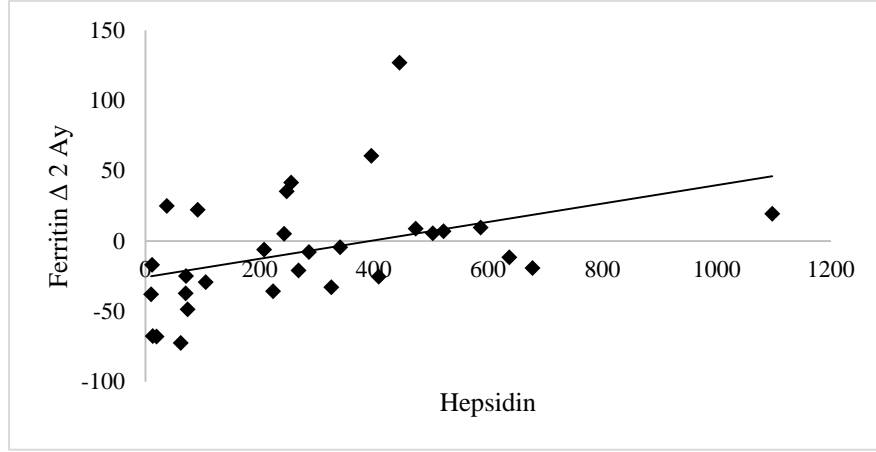
Normal dağılım göstermeyen CRP ve ferritin değerlerinin normal dağılım göstermesini sağlamak amacıyla log değerleri kullanılmıştır. Yaş, log CRP, demir, kreatinin, log ferritin, Hb, MCV ve TDBK'nin hepsidin düzeyinin belirlenmesine etkisi çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile incelenmiştir. Oluşturulan modelde log CRP, log ferritin ve TDBK'nin hepsidin düzeyine etki ettiği gösterilmiştir ($r= 0.896$). Çoklu değişkenli regresyon analizine ilişkin veriler tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Anemi parametrelerinde 1,2 ve 6 aylık Δ değişim değerlerinin hepsidin ile olan ilişkisi

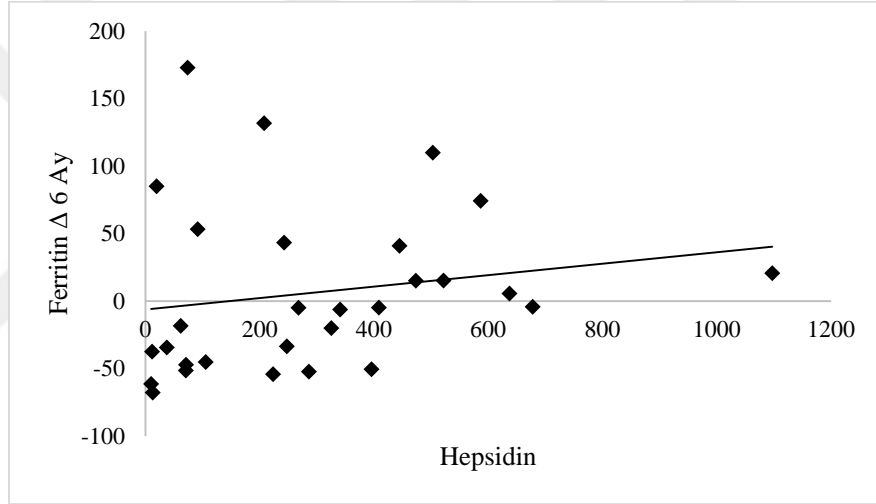
	Demir Δ 1	Demir Δ 2	Demir Δ 6	MCV Δ 1	MCV Δ 2	MCV Δ 6
Δ değeri (%) (ortalama)	9.37	10.17	29.20	-1.02	1.80	-4.20
r	0.070	0.178	-0.096	-0.022	-0.022	-0.022
P	0.713	0.346	0.620	0.907	0.648	0.135
	Ferritin Δ 1	Ferritin Δ 2	Ferritin Δ 6	RBC Δ 1	RBC Δ 2	RBC Δ 6
Δ değeri (%) (ortalama)	-3.62	-6.65	6.09	1.94	1.83	-2.22
r	0.443	0.508	0.398	-0.022	-0.022	-0.022
p	0.014*	0.004*	0.032*	0.517	0.321	0.619
	Hb Δ 1	Hb Δ 2	Hb Δ 6	TDBK Δ 1	TDBK Δ 2	TDBK Δ 6
Δ değeri (%) (ortalama)	1.07	0.24	0.94	18.12	21.09	6.15
r	-0.025	-0.046	0.141	0.155	0.135	0.048
P	0.897	0.807	0.458	0.413	0.475	0.804



Şekil 4.6. Hepsidin ile ferritin Δ 1 ay ilişkisi (Δ 1 ay, 1 ay 6nceki ferritin d6zeyine g6re % değişimi ifade etmektedir) ($r = 0.443$)



Şekil 4.7. Hepsidin ile ferritin $\Delta 2$ ay ilişkisi ($\Delta 2$ ay, 2 ay önceki ferritin düzeyine göre % değişimi ifade etmektedir) ($r = 0.508$)



Şekil 4.8. Hepsidin ile ferritin $\Delta 6$ ay ilişkisi ($\Delta 6$ ay, 6 ay önceki ferritin düzeyine göre % değişimi ifade etmektedir) ($r = 0.398$)

Tablo 4.7. Hepsidin düzeyine etki eden etmenler (Stepwise çoklu değişkenli regresyon analizi)

	$\beta \pm SE$	p
log Ferritin	0.825 ± 0.073	<0.001
TDBK	-0.007 ± 0.002	<0.001
log CRP	-0.198 ± 0.074	0.013

Hastaların son 6 aylık Hb verileri tablo 4.8.'da gösterilmiştir. Hastalar ferritin düzeylerine göre; >200 ng/mL olanlar yüksek grup ve <200 ng/mL düşük grup olacak şekilde gruplandırılmıştır (3). İki grup arasında son 6 aylık döneme ait Hb değerleri

paired t-test kullanılarak, hepsidin düzeyleri Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hepsidin düzeyleri yüksek grupta daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Son 6 aylık dönemde yüksek gruptaki ortalama Hb değerleri düşük gruba göre daha düşük olmakla beraber sadece 6 ay önceki Hb değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Aynı zamanda yüksek gruptaki hepsidin ve son 6 aylık Hb düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelenmiş ve 2, 3 ve 4 ay önceki Hb düzeyleri ile hepsidin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Düşük grupta hepsidin ile 6 aylık Hb düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmakla beraber negatif yönde bir eğilime sahip olduğu görülmektedir. Veriler tablo 4.8. ve tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.8. 6 aylık Hb verileri. Hastalar ferritin düzeyine göre yüksek (>200 ng/mL) ve düşük (<200 ng/mL) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hb yanında yazan rakamlar baseline Hb ölçümünden kaç ay önce ölçüm yapıldığını ifade etmektedir. Gruplar arasındaki hepsidin düzeyleri Mann-Whitney U ile Hb düzeyleri t-test ile karşılaştırılmıştır. * $p<0.001$ ve ** $p<0.05$

	Tüm hastalar		Yüksek Grup (Ferritin >200 ng/ml)		Düşük Grup (Ferritin <200 ng/ml)	
	N	Ortalama \pm SD	N	Ortalama \pm SD	N	Ortalama \pm SD
Hepsidin	39	247.31 (73.79-473.13)	24	401.96* (258.23-580.48)	15	70.97 (19.30-105.33)
Hb	39	10.65 \pm 1.66	24	10.27 \pm 1.55	15	11.28 \pm 1.68
Hb 1	30	10.67 \pm 1.37	19	10.37 \pm 1.36	11	11.20 \pm 1.28
Hb 2	30	10.79 \pm 1.27	19	10.51 \pm 1.19	11	11.27 \pm 1.31
Hb 3	30	10.66 \pm 1.44	19	10.16 \pm 1.12	11	11.53 \pm 1.55
Hb 4	30	10.80 \pm 1.30	19	10.40 \pm 1.05	11	11.51 \pm 1.44
Hb 5	30	10.66 \pm 1.38	19	10.39 \pm 1.34	11	11.12 \pm 1.39
Hb 6	30	10.70 \pm 1.30	19	10.32** \pm 0.86	11	11.37 \pm 1.67

Tablo 4.9. Hepsidin düzeyinin 6 aylık Hb değerleri ile olan ilişkisi

		Hb	Hb 1	Hb 2	Hb 3	Hb 4	Hb 5	Hb 6
Yüksek grup	r	0.357	0.400	0.583	0.529	0.564	0.386	0.320
	p	0.087	0.09	0.009*	0.020*	0.012*	0.103	0.181
Düşük grup	r	-0.71	-0.351	-0.424	-0.178	-0.455	-0.337	-0.379
	p	0.800	0.29	0.194	0.601	0.16	0.311	0.25

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda hepsidin düzeyinin HD ile nasıl değiştiğini ve hepsidin düzeyindeki değişimi hangi faktörlerin etkilediğini ve diyaliz öncesi hepsidin düzeylerinin başta demir metabolizması parametreleri olmak üzere, karaciğer enzimleri, lipid metabolizması, glukoz düzeyi, inflamasyon parametreleri, böbrek fonksiyon testleri ve iPTH ile olan ilişkisini inceledik. Çalışmamızda hepsidin düzeyinin HD ile anlamlı olarak azaldığını ve diyaliz öncesi hepsidin düzeyinin başta ferritin düzeyi olmak üzere, demir bağlama kapasitesi ve MCV ile ilişkili olduğunu gösterdik.

Çalışmamızdan HD işleminin dolaşımdaki hepsidin konsantrasyonunu azalttığı yönünde sonuç elde edilmiştir (hepsidin_{DÖ}: 330.05 (IQR: 82.65-458.87) ve hepsidin_{DS}: 250.19 (IQR: 93.46-383.46), p=0.009). Diyaliz sonrasındaki hepsidin değerlerinde diyaliz öncesi hepsidin değerlerine göre ortalama %9.88'lik bir azalma görülmüştür. Bununla birlikte, hepsidin konsantrasyonundaki azalma ve üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım hacmine oranını gösteren Kt/V_{üre} değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (r=0.079, p=0.658). Çocuk ve erişkin HD hastalarında yapılan bir çalışmada benzer şekilde HD ile hepsidin dolaşımdaki miktarının azaldığı ve Kt/V_{üre} değeri ile hepsidin klirensi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (110). Hepsidin klirensinin Kt/V_{üre} ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (116). Weiss ve ark. (117) yaptıkları bir çalışmada diyaliz öncesi hepsidin düzeylerinin diyaliz işlemi ile azaldığını ve bu azalmanın düşük akımlı membranlara kıyasla yüksek akımlı membranlarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Yüksek doz HD işleminin üre harici küçük moleküllerin (asimetrik dimetiltarjinin, p-krezol sülfat, hippürat gibi) dolaşımdan temizlenmesi üzerine etkilerinin incelendiği HEMO çalışmasında Kt/V_{üre}'de oluşturulan artışın düşük moleküler ağırlıklı üremik maddeleri anlamlı düzeyde azaltmadığını göstermişlerdir. HEMO çalışmasında, diyaliz zamanının %30 oranında uzatılması ile üre konsantrasyonunda %10'luk bir azalma meydana gelmiş, bununla birlikte, üre harici diğer küçük moleküllerde ise ya üreye yakın ya da üreden daha az bir azalma meydana gelmiştir (118). Bu bulgu bizim çalışmamızda ortaya koyduğumuz Kt/V_{üre} değeri ile hepsidin klirensi arasında ilişki olmaması bulgusunun nedeni olabilir. Bu durum, bir

maddenin konsantrasyonunun diyaliz işlemi esnasında çok az bir seviyeye gelmesinden ve daha agresif diyaliz işlemi yapılmasının daha fazla madde temizleyemeyecek olmasından kaynaklanabilir. Dolayısıyla $Kt/V_{üre}$ 'de meydana gelen artış, madde konsantrasyonundaki azalma ile orantılı olmayabilmektedir. Diğer yandan dolaşımda hepsidinin tamamı serbest halde değildir. Bir kısmı da bağlı şekilde taşınmaktadır. Bu faktörde hepsidinin kinetiğinin üre gibi tüm hücre dışı kompartmanda serbestçe dağılabilen bir molekülün kinetiğine uymamasının sebebi olabilir. Hepsidin düzeyindeki azalmanın kan akım hızı, ultrafiltrat miktarı ve hastaların venöz basıncı ile de anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. Zaritsky ve ark. (110) yaptıkları çalışmada ultrafiltrat sıvısında hepsidin saptayamamışlardır. Bu durum, hepsidinin ultrafiltratta ölçülemeyecek kadar düşük olmasından kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalarda HD ile hepsidinin dolaşımdan temizlendiği anlaşılrsa da buna etki eden faktörler henüz tam olarak ortaya konmamıştır. HD hastalarında hepsidin kinetiğinin ortaya çıkarılması amacı ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anemi tedavisinin amacı azalmış Hb'den kaynaklanan semptomların düzelmesini sağlamaktır. Klinik olarak anemi kendisini yorgunluk, cilt solukluğu, palpasyonlar, taşikardi, anjina ve letarji gibi semptomlarla gösterir. KBH ve malignite ile ilişkili olan KHA'nın şiddetini azaltmak için yapılan birçok çalışmada aşırı hepsidin ekspresyonunun ortadan kaldırılmasına odaklanılmıştır. Bunlar gibi altta yatan hastalığın tedavisinin zor olduğu veya mümkün olmadığı durumlarda anemi tipik olarak ESA'lar ve parenteral demir ile tedavi edilir, ancak düşük riskleri olsa bile bu ajanların sınırlı etkinlikleri vardır ve etkinlikleri anemi tedavisinde arzu edilen düzeylerde değildir. Bu amaçla hepsidin düzenleyici moleküllerine karşı (BMP, Tfr2) hepsidin antagonisti ilaçlar geliştirilerek anemi tedavisinde bu ilaçların kullanılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla, direkt hepsidin inhibitörlerinin dolaşımdaki eritropoez için kullanılabilen demirin artırılmasında, aneminin düzeltilmesinde ve ESA'lara yanıtın artırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (40, 119, 120). Literatürden taradığımız kadarıyla hepsidin üzerine tek seans diyalizin etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (110, 116). Bu çalışmalarda hepsidin düzeyinin diyaliz işlemi ile anlamlı olarak azaldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarını destekleyecek şekilde HD işlemi ile hepsidin düzeyinde anlamlı azalma olduğunu

gösterdik. Ashby ve ark. (116) tarafından stabil HD hastalarında EPO ve hepsidin düzeylerinin incelendiği çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde diyaliz ile hepsidin konsantrasyonlarının azaldığını ve azalmış EPO ihtiyacı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızın sonuçlarında aynı zamanda diyaliz öncesi alınan kanlarda hepsidin ile ferritin düzeyi ve TSAT arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla; $r=0.858$, $p<0.001$ ve $r=0.332$ $p=0.039$) ve TDBK arasında anlamlı negatif korelasyon ($r=-0.451$, $p=0.004$) olduğu görülmektedir. Diyaliz öncesi hepsidin düzeyleri ile Hb konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r=-0.081$, $p=0.626$). Hepsidin ile Hb arasında negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (10, 121-123). Oral demir tedavisi alan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda da hepsidin düzeyinin zamanla arttığı ve hepsidin düzeyinin eritropoez için gerekli demir durumunu gösterdiğini belirtmişlerdir (124, 125). Sürekli EPO tedavisi uygulanan HD hastalarında yapılan çalışmada hepsidin ve ferritin düzeylerinin düştüğü ve düşük hepsidin düzeylerinin artan Hb konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (126). Tüm bu bilgiler bize hepsidin EPO tedavisinin yönlendirilmesinde yol gösterici bir belirteç olduğuna işaret etmektedir.

Ayrıca EPO tedavisi ile hepsidin konsantrasyonunda azalma meydana geldiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (126-129). Bu sonuçlar bize artmış hepsidin düzeyinin dolaşımda eritropoez için kullanılabilen demir miktarını etkilediğine ve diyaliz sonrası hepsidin düzeyinde meydana gelen azalmanın eritropoez için kullanılacak demir miktarında artışa sebep olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla aneminin iyileştirilmesinde hepsidin düzeylerinin azaltılmasının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hepsidin düzeyleri için henüz belirlenmiş bir cut-off değeri yoktur ancak bu sonuçlar bize diyaliz işlemi sonrası meydana gelen hepsidin konsantrasyonlarındaki değişikliklerin takip edilmesinin, hastaların anemi durumundaki değişikliklerin takibinden ziyade hastaların eritropoez için kullanılacak demir durumları hakkında bilgi vererek uygulanan demir ve ESA tedavilerinin doz ve zaman ayarlamasında yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan birçok çalışmada hepsidin ile ferritin, MCV TDBK, ve TSAT değerleri arasında bizim çalışmamızla aynı yönde bir ilişki gösterilmiştir (9, 122, 130, 131). Bazı çalışmalarda, ferritin ile MCV arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (132, 133). Bununla birlikte hepsidin ve MCV arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (134). Bu çalışmaların sonuçları ile birlikte çalışmamızın sonucuna göre hepsidin, ferritin ve MCV ile birlikte demir depo durumunun gösterilmesi açısından yararlı belirteçler olabilir. Bizim çalışmamız da bu bulguları desteklemektedir. Bununla beraber, hepsidin düzeylerinin; ferritin ve TSAT gibi hastaların demir durumunun değerlendirilmesinde pratikte kullanılan parametrelere ekstra bir katkı sağlayıp sağlamayacağını anlaşılmaması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda serum ferritin düzeyinin biyolojik varyasyonunun fazla olduğu gösterilmiştir (135, 136). Özellikle HD hastalarında demir eksikliği tedavisi ile ilgili klinik karar verilirken tek bir serum ferritin düzeyinin ölçümünün yeterli olmadığı belirtilmektedir (137). Biz de, çalışmamızda serum ferritin düzeyinde aylar içinde meydana gelen değişimlerin hepsidin düzeyini nasıl etkilediğini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla, diyaliz öncesi hepsidin düzeyleri ile ferritin 1, 2 ve 6 aylık delta değişim değerlerinin ilişkisini inceledik. Çalışmamızda ferritin düzeyindeki 1, 2 ve 6 aylık değişim değerleri ile hepsidin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (sırasıyla; $p=0.014$, $p=0.004$ ve $p=0.032$). HD hastalarında serum ferritin düzeylerinin analitik ve biyolojik varyasyonlarının incelendiği çalışmalarda serum ferritin düzeyinin büyük bir varyasyon gösterdiği ve HD hastalarının demir durumunun tek bir ferritin ölçümü ile yapılmaması gerektiği belirtilmiştir (135). Ferritin ile hepsidin arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren birçok çalışma olmasına karşın ferritin düzeyindeki değişimlerin hepsidin düzeyini nasıl etkilediğini gösteren bir çalışma literatürden taradığımız kadarı ile daha önce yapılmamıştır. Bu sonuçlar bize hepsidin düzeyinin ferritin düzeyindeki değişimlerden etkilenebileceğini, hastaların demir durumunun takibinde biyolojik varyasyonu çok yüksek olan ferritin yanında hepsidin düzeyi ölçümünün de hastaların kliniğinin takibinde ek katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Ferritin konsantrasyonları mutlak demir eksikliği anemisi tanısında (diyaliz bağımlı olmayan hastalarda <100 ng/mL, HD hastalarında <200 ng/dL) primer indeks olarak sıklıkla kullanılmaktadır (138). Ferritin düzeyi HD hastalarında demir tedavisinin başlanması ve kesilmesi için de kullanılmaktadır. Bu amaçla önerilen sınır değeri ferritin için 500 mg/dL'dir (138). Tanı ve tedavide önemli olan serum ferritin düzeyinin biyolojik varyasyonunun yüksek olmasından ve ölçümler arasında büyük farklılıklara neden olabilmesinden dolayı, ferritin düzeyinin yanı sıra ferritin düzeyindeki değişimleri de gösterebilen hepsidin düzeyinin ölçülmesi faydalı olabilir. Hepsidin ölçümünün yapılmadığı durumlarda ferritin delta değişim değerinin de HD hastalarında aneminin yönetilmesinde mutlaka değerlendirilmesi gerekli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Wagner ve ark. (139) diyabetik KBH hastalarında yaptıkları çalışmada artmış hepsidin düzeyinin bağımsız olarak yüksek ferritin düzeyleri, düşük EPO düzeyleri, bozulmuş böbrek fonksiyonları ve yüksek CRP değerleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Hepsidin düzeyinin KBH, böbrek transplant hastaları ve HD hastalarında incelendiği bir çalışmada hepsidin düzeylerinin trigliserit, albümin, kreatinin, üre konsantrasyonları ile rezidüel böbrek fonksiyonu ve hsCRP düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (140). HD ve KBH hastalarında yapılan bazı çalışmalarda ise hepsidin ile GFR arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (122, 130). Bizim çalışmamızda ise diyaliz öncesi alınan örneklerde hepsidin düzeyi ile albümin, kreatinin, trigliserit ve üre düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Kulaksiz ve ark. (68) karaciğerle birlikte böbreklerinde hepsidin sentezine katıldığını ancak bunun yanında hepsidin eliminasyonunda da yer aldığını belirtmişlerdir. KBH hastalarında bozulmuş böbrek fonksiyonları ve artmış serum kreatinin düzeylerinin hepsidin düzeyleri ile korele olmasının nedeninin hepsidin azalmış ekskresyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda sürekli diyaliz tedavisi gören hastalarda kreatininle birlikte hepsidin dolaşımından temizlenmesinin artması bu ikili arasındaki korelasyonun bozulmuş olmasına neden olabilir. Çalışmamızda diyaliz sonrası hepsidin ve kreatinin düzeylerinin anlamlı negatif korelasyon göstermesi bu düşüncüyü desteklemektedir ($r=-0.322$, $p=0.049$). KBH hastalarında yapılan çalışmalarda hepsidin ile inflamatuvar belirteçler ve eGFR arasındaki ilişki

oldukça tutarsızdır, bu da bize hepsidin düzeyine inflamasyon ve böbrek fonksiyonlarından başka etki eden faktörlerin olduğunu düşündürmektedir (42, 62, 141). Bunları ortaya koyabilmek amacı ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce yapılmış olan hem HD hastalarında hem de KBH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve DM gibi düşük dereceli inflamatuvar hastalıklarda hepsidin düzeyi ile inflamasyon belirteçlerin ilişkisinin incelendiği birçok çalışmada hepsidin düzeyi ile CRP düzeyi arasında bir ilişki olduğu görülmektedir (139, 142-144). Bununla birlikte, HD ve KBH hastalarında yapılan bazı çalışmalarda ise hepsidin ile CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (10, 122). Çalışmamızda ise tek değişkenli analiz ile CRP ve hepsidin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik ancak hepsidin seviyesinin yaş, CRP, demir, ferritin, Hb, MCV ve TDBK değerleri ile olan ilişkilerini çoklu değişkenli stepwise regresyon analizi ile incelediğimizde elde ettiğimiz modelde hepsidin düzeyinin belirlenmesinde en fazla ferritin etkili olmakla birlikte modele CRP ve TDBK düzeyleri eklendikçe hepsidin düzeyinin belirlenme gücünün arttığı görülmüştür. Bu sonuçlar bize hepsidin düzeyine etki eden birçok faktör olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda, inflamasyon durumunda konsantrasyonu değişebilen bir diğer molekül olan albümin ile baseline hepsidin değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.86$). HD hastalarında yapılan bazı çalışmalarda hepsidin ile albümin değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği, 4. Evre KBH hastalarında yapılan bir çalışmada negatif korelasyon gösterdiği, bazı çalışmalarda ise korelasyon göstermediği görülmektedir (10, 145, 146). Özellikle inflamasyon durumunda azalması beklenen albümin düzeyleri birçok faktörden etkilenebilmektedir. Aynı şekilde hepsidin düzeyine başta hastaların demir durumları ve inflamasyon olmak üzere etki eden birçok faktör bulunmaktadır. Çalışmalarda incelenen popülasyonların demir durumları, inflamasyon durumları, vücut sıvı dengeleri gibi hepsidin ve albümin konsantrasyonları üzerinde etkili olan koşulların aynı olmamasından dolayı çalışmalar arasında hepsidin ve albümin ilişkisi farklılık göstermiş olabilir. Çalışmamızın ve diğer çalışmaların sonuçları dikkate alındığında hepsidin ekspresyonuna etki eden faktörlerin birbiri ile etkileşim halinde oldukları görülmektedir. Hepsidin düzeyini azaltan etkenler: dolaşımdaki demirin düşük olması, TDBK ve TSAT'nin yüksek olması; hepsidin

düzyini artıran etkenler: ferritin düzeyinin fazla olması ve inflamasyonun artmasıdır. Agonist ve antagonist mekanizmaların şiddeti ile orantılı olarak hepsidin düzeyinin belirlendiği düşünölmektedir.

KDIGO 2012'de belirtildiği üzere HD hastalarında ferritin düzeyi >200 µg/dL'nin üzerinde olması eritropoez için yeterli demir deposu olduğunu ve demir tedavisinde ulaşılmaması gereken ferritin seviyesini göstermektedir (3). Çalışmamızda, ferritin düzeyi 200 µg/dL'nin üzerinde olan tüm hastalarda hepsidin düzeyinin hastaların 2, 3 ve 4 ay önceki Hb düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada ferritin düzeyi yüksek olan KBH hastalarında hepsidin ile Hb arasında negatif ilişki, başka bir çalışmada ferritin düzeyine bakılmaksızın hepsidin ile Hb arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (121-123). Demir infüzyonu uygulanan KBH hastalarında, hepsidin ve Hb düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, hepsidin düzeyi yüksek olan hastalarda Hb artış hızı daha az olmakla birlikte hepsidin düzeyine bakılmaksızın tüm hastalarda Hb değerlerinde anlamlı bir artış meydana geldiği gösterilmiştir (131). EPO tedavisinin etkilerinin incelendiği, hem KBH hem de konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada, eş zamanlı ölçölen hepsidin ve retikölosit sayıları arasında korelasyon olmadığı, hepsidin ve Hb'nin negatif korele olduğu ve 2 haftalık retikölosit değişiminin baseline hepsidin düzeyi ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (44). HD hastalarında yapılan bazı çalışmalarda ise hepsidin ile Hb arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (45, 147). Ek olarak mutlak demir eksikliği olan hastalarda hepsidin ile Hb düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (122). Bizim çalışmamızda ise demir depoları yeterli olan hastalarda eş zamanlı ölçölen hepsidin düzeyi ile Hb düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, bununla birlikte, bu hastalarda hepsidin düzeyi ile hastaların 2, 3 ve 4 ay önceki Hb düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Hepsidin, demir emilimini inhibe eder, makrofajlardan demir salınımını engeller ve eritropoez için demir kullanımını engeller. Yüksek ferritin düzeyleri aşırı demir yükünü gösterir ancak eritropoez için gerekli demiri göstermeyebilir. Çalışmamızda gösterdiğimiz hepsidin ile 2, 3 ve 4 ay önceki Hb düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon hastaların eritropoez için gerekli kemik iliği demir depolarının yeterli olduğunu ve buna bağlı olarak eritropoez

aktivitesinin yavaşladığını ve dolayısıyla hepsidin düzeyini artırdığını düşündürmektedir. Demir depoları yetersiz olan grupta hepsidin ve Hb düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmamasının nedenleri; hepsidin düzeyinin sistemik demir dengesini etkileyecek seviyede olmaması ve hepsidin düzeyinin bu grupta mutlak demir eksikliğini gösteriyor olması olabilir. Romatoid artrit hastalarında yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi ile KHA arasında hepsidin düzeyi açısından fark incelenmiş ve hepsidin KHA'dan ziyade demir eksikliği anemisinin belirlenmesinde iyi bir belirteç olduğu, demir eksikliği anemisinin belirlenmesinde hepsidin düzeyinin 2.4 nmol/L'nin altında olmasının %89 duyarlılık ve %88 özgüllüğü olduğu gösterilmiştir (148). Çalışmamızda aynı zamanda hepsidin düzeyleri ile demir deposu yeterli olan hastaların 2 ve 3 ay önceki RBC düzeyleri arasında da anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. 2-3 ay önceki Hb ve RBC değerleri ile hepsidin arasında ortaya koyulan pozitif korelasyon hepsidin HD hastalarındaki aneminin yönetilmesindeki değerini daha da vurgulamakta ve tedavinin yönlendirilmesindeki önemini daha da göz önüne sermektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda, diyabetli hastalarda hepsidin düzeyi yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda düşük olarak bulunmuştur (139, 149-151). Bu çalışmalar dikkatli olarak incelendiğinde diyabete eşlik eden KBH, inflamasyon ve morbid obezite gibi birçok komorbit durum bulunduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da diyabeti olan ve olmayan HD hastalarında hepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durum, her iki grupta da hepsidin düzeyleri üzerine etki eden diyabet haricindeki birçok faktör bulunmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda karaciğer enzimleri ile hepsidin arasında anlamlı korelasyon bulamadık (ALT, $p=0.88$; ALP, $p=0.47$). Serum transaminazları ile hepsidin düzeyinin ilişkisinin incelendiği, 1813 hastada yapılan kesitsel kohort çalışmasında karaciğer enzimleri ile hepsidin, ferritin ve Hb arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (152). Ancak kronik hepatit C (153) ve alkolik karaciğer hastalığı (154) olanlarda yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylere göre hepsidin konsantrasyonları daha düşük olarak bulunmuştur. Özellikle karaciğer hasarının şiddetine bağlı olarak dolaşıma

geçen hepatik büyüme faktörü (HGF) ve epitelyal büyüme faktörlerinin (EGF) hepsidin üzerine inhibitör etkisi bulunmaktadır (155), dolayısıyla karaciğer hasarı oluştuğunda hepsidin konsantrasyonlarında değişiklik meydana gelmektedir. Ancak çalışmamıza katılan bireylerde ALT (13.13 ± 7.91) düzeyleri normal referans aralıkta yer almaktaydı, bu durumda karaciğer hasarında görülen hepsidin düzeyinde meydana gelen değişiklikler çalışmamızda incelediğimiz hastalarda ortaya çıkmamış olabilir.

Çalışmamızda ayrıca diyaliz öncesi hepsidin düzeyleri ile fosfor, potasyum, sodyum, ürik asit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit, VLDL kolesterol, kalsiyum, iPTH, globülin, glukoz, HbA1c, total protein ve trigliserit düzeylerinin de ilişkileri incelenmiştir. Hepsidin düzeylerinin bu parametrelerin hiçbirisi ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Bu moleküllerin hepsidin düzeyi ile ilişkili olduğunu ve olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10, 130, 144). Bununla birlikte, çalışılan popülasyonun büyüklüğü, hastaların inflamasyon durumu ve demir durumu çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ve bu moleküllerin hepsidin düzeyine ne derecede etki edip etmediği tam olarak net değildir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta popülasyonunda yapılmasıdır. Bir diğer kısıtlılığı kanın diyaliz işleminin hemen bitiminde alınması dolayısı ile intravasküler ve ekstrasvasküler kompartmanlardaki hepsidin dengeye ulaşmış halinin değerlendirilememesidir. Hepsidin ölçümünde immunokimyasal metodun kullanılması, kütle spektrometresi gibi daha yüksek özgüllükte bir ölçüm yönteminin kullanılmaması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

Bu çalışmanın en güçlü yönü hepsidin üzerine tek seans diyalizin etkisinin değerlendirildiği sınırlı sayıdaki çalışmadan biri olmasıdır. Ek olarak hepsidin düzeyleri ile demir metabolizmasına ait belirteçlerin eskiye ait değerlerine göre gösterdiği değişim gibi daha önce değerlendirilmemiş olan bir analizin yapılmış olması bu çalışmanın değerini artırmaktadır. Veri toplanmasındaki ve istatistiksel analizde gösterilen hassasiyet de bu çalışmanın güçlü yönlerindedir.

6. SONUÇ

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi HD kliniğinde takip edilen 40 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası kanlarından hepsidin düzeyi çalışıldı. Hepsidin düzeyinin HD ile nasıl değiştiği ve diyaliz öncesi hepsidin düzeyinin başta demir metabolizması parametreleri olmak üzere, inflamasyon, hemogram parametreleri, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonları, lipid parametreleri ile ilişkileri incelendi.

- 1- Çalışmamızda HD işlemi ile hepsidin düzeyinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç HD hastalarında hepsidin kinetiğinin anlaşılması ve hepsidin üretilme hızı ve dağılımının ortaya çıkarılması açısından önemlidir.
- 2- Diyaliz öncesi hepsidin düzeyleri ile ferritin, TSAT, TDBK ve MCV arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ferritin, TSAT ve MCV ile pozitif korelasyon gösterirken (sırasıyla; $r=0.858$, $p<0.001$, $r=0.332$ $p=0.039$, $r=0.384$, $p=0.016$) ve TDBK ($r=-0.451$, $p=0.004$) ile negatif korelasyon göstermektedir. Yapılan birçok çalışma ile de uyumlu olan bu sonuçlar, hepsidin ferritin, TSAT, TDBK ve MCV ile birlikte hastaların demir durumlarını göstermesi açısından önemini göstermektedir.
- 3- Hepsidin ile Hb düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu sonucu, HD ile hepsidin düzeyinin azaltılmasının hastaların anemisinde iyileşmeye yol açabileceğini düşündürmüştür.
- 4- Çalışmamızda aynı zamanda 1, 2 ve 6 aylık serum ferritin düzeylerinde meydana gelen değişimlerin baseline hepsidin düzeyini nasıl etkilediği de incelenmiştir. Ferritin düzeyinde artışların baseline hepsidin düzeyleri ile pozitif korele olduğu ve hepsidin düzeyini belirleyen faktörlerden bir tanesinin de depo demir düzeyindeki değişiklikler olduğu görülmüştür.
- 5- Hepsidin düzeyine etki eden nedenler çoklu değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde başta ferritin, TDBK ve CRP düzeyleri olmak üzere hepsidin düzeyinin belirlenmesinde birçok faktörün etkili olduğu görülmektedir.
- 6- Ferritin düzeyi > 200 $\mu\text{g/dL}$ olan, yani demir depoları yeterli olan hastalarda baseline hepsidin düzeyleri ile 2, 3 ve 4 ay önceki Hb düzeyleri ile arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi. Ferritin düzeyi düşük olan hastalarda ise korelasyon

olmadığı görüldü. Bu sonuçlar bize hepsidin düzeyinin 2 - 3 ay önceki Hb düzeyleri hakkında fikir verebileceğini ve ferritin düzeylerinin, hepsidin ve Hb arasındaki ilişkiyi düzenliyor olabileceğini düşündürmüştür.

- 7- Diyabetik olan ve olmayan hastalar arasında diyaliz öncesi hepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- 8- HD hastalarında baseline hepsidin düzeyinin karaciğer enzimleri, kreatinin, üre, eGFR ve lipid parametreleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür.



KAYNAKLAR

1. Brugnara C, Eckardt K-U. Hematologic Aspects of Kidney Disease. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Alan S, Luyckx V. Editors. Brenner and Rector's the kidney. 10.Ed., Elsevier Health Sciences. 2016; P:1875-1911.
2. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2015; 159: 197-202.
3. KDIGO G. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl*, 2012; 2: 139-274.
4. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Heparin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem*, 2011; 57: 1650-1669.
5. Zhao N, Zhang AS, Enns CA. Iron regulation by hepcidin. *J Clin Invest*, 2013; 123: 2337-2343.
6. Palaneeswari MS, Ganesh M, Karthikeyan T, Devi AJ, Mythili SV. Heparin-minireview. *J Clin Diagn Res*, 2013; 7: 1767-1771.
7. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood*, 2011; 117: 4425-4433.
8. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, Taube DH, Bloom SR, Tam FW, Chapman RS, Maxwell PH, Choi P. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int*, 2009; 75: 976-981.
9. Takasawa K, Takaeda C, Maeda T, Ueda N. Heparin-25, mean corpuscular volume, and ferritin as predictors of response to oral iron supplementation in hemodialysis patients. *Nutrients*, 2014; 7: 103-118.
10. Petrulienė K, Ziginė E, Kuzminskis V, Nedzelskiene I, Bumblyte IA. Heparin serum levels and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Medicina (Kaunas)*, 2017.
11. Ganz T, Nemeth E. Iron Balance and the Role of Heparin in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*, 2016; 36: 87-93.
12. Atkinson MA, White CT. Heparin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol*, 2012; 27: 33-40.
13. Ueda N, Takasawa K. Role of Heparin-25 in Chronic Kidney Disease: Anemia and Beyond. *Curr Med Chem*, 2017.
14. Langdon JM, Yates SC, Femnou LK, McCranor BJ, Cheadle C, Xue QL, Vaulont S, Civin CI, Walston JD, Roy CN. Heparin-dependent and hepcidin-independent regulation of erythropoiesis in a mouse model of anemia of chronic inflammation. *Am J Hematol*, 2014; 89: 470-479.
15. Kennelly PJ, Murray RK, Jacob M, Varghese J. Plasma Proteins & Immunoglobulins. In: Rodwell V, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Editors. *Harpers Illustrated Biochemistry*. 30.Ed., McGraw-Hill Education. 2015; P:668-688.
16. Higgins T, Eckfeldt JH, Barton JC, Basil TD. Hemoglobin, Iron, and Bilirubin. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5.Ed., Elsevier Health Sciences, St. Louis, Missouri. 2012; P:985-1030.
17. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Antoniadi G, Kartsios C, Stefanidis I. The role of hepcidin in iron homeostasis and anemia in hemodialysis patients. in *Seminars in dialysis*. 2009. Wiley Online Library.
18. Hall JE. Red Blood Cells, Anemia, and Polycythemia. In: Hall JE. Editor. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13.Ed., Elsevier Health Sciences. 2015.
19. Poss KD, Tonegawa S. Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997; 94: 10919-10924.
20. Wang CY, Babitt JL. Heparin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*, 2016; 23: 189-197.
21. Ekblom P, Thesleff I, Saxen L, Miettinen A, Timpl R. Transferrin as a fetal growth factor: acquisition of responsiveness related to embryonic induction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1983; 80: 2651-2655.
22. Zhang D, Meyron-Holtz E, Rouault TA. Renal iron metabolism: transferrin iron delivery and the role of iron regulatory proteins. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 401-406.

23. Galy B, Ferring D, Minana B, Bell O, Janser HG, Muckenthaler M, Schümann K, Hentze MW. Altered body iron distribution and microcytosis in mice deficient in iron regulatory protein 2 (IRP2). *Blood*, 2005; 106: 2580-2589.
24. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011.
25. Eschbach JW, Rebecca Haley N, Adamson JW. In. *The Anemia of Chronic Renal Failure: Pathophysiology and Effects of Recombinant Erythropoietin*. Karger Publishers. 1990; P:24-37.
26. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*, 1989; 35: 134-148.
27. Naets J-P, Heuse AF. Measurement of erythropoietic stimulating factor in anemic patients with or without renal disease. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 1962; 60: 365-374.
28. Macdougall IC, Eckardt K-U. Anemia in Chronic Kidney Disease. In: Geary DF, Schaefer F. Editors. *Comprehensive pediatric nephrology*. 1.Ed., Elsevier Health Sciences. 2008; P:967-974.
29. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med*, 2004; 43: 649-659.
30. Mole DR, Ratcliffe PJ. Cellular oxygen sensing in health and disease. *Pediatr Nephrol*, 2008; 23: 681-694.
31. Warnecke C, Zaborowska Z, Kurreck J, Erdmann VA, Frei U, Wiesener M, Eckardt K-U. Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2 α target gene in Hep3B and Kelly cells. *The FASEB Journal*, 2004; 18: 1462-1464.
32. Scortegagna M, Morris MA, Oktay Y, Bennett M, Garcia JA. The HIF family member EPAS1/HIF-2 α is required for normal hematopoiesis in mice. *Blood*, 2003; 102: 1634-1640.
33. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone Heparin. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 2017; 8: 126-136.
34. Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L. The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int J Lab Hematol*, 2016; 38: 20-26.
35. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*, 2010; 116: 4754-4761.
36. Panwar B, Gutierrez OM. Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*, 2016; 36: 252-261.
37. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1997; 29: 319-333.
38. Besarab A. Anemia and iron management. in *Seminars in dialysis*. 2011. Wiley Online Library.
39. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nature Reviews Nephrology*, 2015; 11: 394-410.
40. Cooke KS, Hinkle B, Salimi-Moosavi H, Foltz I, King C, Rathanaswami P, Winters A, Steavenson S, Begley CG, Molineux G. A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates. *Blood*, 2013; 122: 3054-3061.
41. Zaritsky J, Young B, Wang H-J, Westerman M, Olbina G, Nemeth E, Ganz T, Rivera S, Nissenson AR, Salusky IB. Heparin—a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4: 1051-1056.
42. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, Taube DH, Bloom SR, Tam FW, Chapman RS. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int*, 2009; 75: 976-981.
43. Niihata K, Tomosugi N, Uehata T, Shoji T, Mitsumoto K, Shimizu M, Kawabata H, Sakaguchi Y, Suzuki A, Hayashi T. Serum hepcidin-25 levels predict the progression of renal anemia in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012; 27: 4378-4385.
44. Putten K, Jie KE, Broek D, Kraaijenhagen RJ, Laarakkers C, Swinkels DW, Braam B, Gaillard CA. Heparin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 943-950.
45. Tessitore N, Girelli D, Camprostrini N, Bedogna V, Pietro Solero G, Castagna A, Melilli E, Mantovani W, De Matteis G, Olivieri O, Poli A, Lupo A. Heparin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010; 25: 3996-4002.

46. Stenvinkel P. New insights on inflammation in chronic kidney disease—genetic and non-genetic factors. *Nephrol Ther*, 2006; 2: 111-119.
47. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, Newman DJ, Blann AD, McGlynn FJ, Ball S, Townend JN, Baigent C. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis*, 2004; 43: 244-253.
48. Costa E, Lima M, Alves JM, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, Miranda V, do SF, Loureiro A, Quintanilha A, Belo L, Santos-Silva A. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *J Clin Immunol*, 2008; 28: 268-275.
49. Pedruzzi LM, Cardozo LF, Daleprane JB, Stockler-Pinto MB, Monteiro EB, Leite M, Jr., Vaziri ND, Mafra D. Systemic inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients are associated with down-regulation of Nrf2. *J Nephrol*, 2015; 28: 495-501.
50. Chawla LS, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 2009; 13: 222-234.
51. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *Med Clin North Am*, 2017; 101: 285-296.
52. Kushner D, Beckman B, Nguyen L, Chen S, Della Santina C, Husserl F, Rice J, Fisher JW. Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1991; 39: 725-732.
53. Schaefer RM, Teschner M, Kosch M. Folate metabolism in renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2002; 17: 24-27.
54. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, Mason N, Tong L, Locatelli F, Marshall MR. Variation in intravenous iron use internationally and over time: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2013; 28: 2570-2579.
55. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2016; 68: 677-690.
56. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, Roy M, Machado G, Jankiewicz P, Drahi G. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *The American journal of medicine*, 2012; 125: 991-999. e991.
57. Initiative KDOQ. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Inter*, 2012: 279-335.
58. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2006; 355: 2085-2098.
59. Kutuby F, Wang S, Desai C, Lerma EV. Anemia of chronic kidney disease. *Dis Mon*, 2015; 61: 421-424.
60. Palmer SC, Salanti G, Craig JC, Mavridis D, Strippoli GF. Erythropoiesis stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *The Cochrane Library*, 2014.
61. Valore EV, Ganz T. POSTTRANSLATIONAL PROCESSING OF HEPICIDIN IN HUMAN HEPATOCYTES IS MEDIATED BY THE PROHORMONE CONVERTASE FURIN. *Blood cells, molecules & diseases*, 2008; 40: 132-138.
62. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood*, 2008; 112: 4292-4297.
63. 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. *Blood*, 2006; 108: 1381-1387.
64. Peters HPE, Laarakkers CMM, Swinkels DW, Wetzels JFM. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010; 25: 848-853.
65. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of clinical investigation*, 2004; 113: 1271-1276.
66. Sumboonnanonda A, Malasit P, Tanphaichitr VS, Ong-ajyooth S, Sunthornchart S, Pattanakitsakul S-n, Petrarat S, Assateerawatt A, Vongjirad A. Renal tubular function in β -thalassemia. *Pediatr Nephrol*, 1998; 12: 280-283.

67. Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 2003; 9: 496-502.
68. Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke S, Rost D, Janetzko A, Cetin Y, Stremmel W. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol*, 2005; 184: 361-370.
69. Zhang A-S, Anderson SA, Wang J, Yang F, DeMaster K, Ahmed R, Nizzi CP, Eisenstein RS, Tsukamoto H, Enns CA. Suppression of hepatic hepcidin expression in response to acute iron deprivation is associated with an increase of matriptase-2 protein. *Blood*, 2011; 117: 1687-1699.
70. Lee D-H, Zhou L-J, Zhou Z, Xie J-X, Jung J-U, Liu Y, Xi C-X, Mei L, Xiong W-C. Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis. *Blood*, 2010; 115: 3136-3145.
71. Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *The Journal of clinical investigation*, 2007; 117: 1933-1939.
72. Xia Y, Babitt JL, Sidis Y, Chung RT, Lin HY. Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin. *Blood*, 2008; 111: 5195-5204.
73. Zhang A-S, Gao J, Koeberl DD, Enns CA. The role of hepatocyte hemojuvelin in the regulation of bone morphogenetic protein-6 and hepcidin expression in vivo. *J Biol Chem*, 2010; 285: 16416-16423.
74. Gao J, Chen J, Kramer M, Tsukamoto H, Zhang A-S, Enns CA. Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell Metab*, 2009; 9: 217-227.
75. Goswami T, Andrews NC. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J Biol Chem*, 2006; 281: 28494-28498.
76. Zhang A-S, Xiong S, Tsukamoto H, Enns CA. Localization of iron metabolism-related mRNAs in rat liver indicate that HFE is expressed predominantly in hepatocytes. *Blood*, 2004; 103: 1509-1514.
77. Corradini E, Garuti C, Montosi G, Ventura P, Andriopoulos B, Lin HY, Pietrangelo A, Babitt JL. Bone morphogenetic protein signaling is impaired in an HFE knockout mouse model of hemochromatosis. *Gastroenterology*, 2009; 137: 1489-1497.
78. Wallace DF, Summerville L, Crampton EM, Frazer DM, Anderson GJ, Subramaniam VN. Combined deletion of Hfe and transferrin receptor 2 in mice leads to marked dysregulation of hepcidin and iron overload. *Hepatology*, 2009; 50: 1992-2000.
79. Velasco G, Cal S, Quesada V, Sánchez LM, López-Otín C. Matriptase-2, a membrane-bound mosaic serine proteinase predominantly expressed in human liver and showing degrading activity against extracellular matrix proteins. *J Biol Chem*, 2002; 277: 37637-37646.
80. Folgueras AR, de Lara FM, Pendás AM, Garabaya C, Rodríguez F, Astudillo A, Bernal T, Cabanillas R, López-Otín C, Velasco G. Membrane-bound serine protease matriptase-2 (Tmprss6) is an essential regulator of iron homeostasis. *Blood*, 2008; 112: 2539-2545.
81. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab*, 2008; 8: 502-511.
82. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*, 2010; 142: 24-38.
83. Ramos E, Kautz L, Rodriguez R, Hansen M, Gabayan V, Ginzburg Y, Roth MP, Nemeth E, Ganz T. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. *Hepatology*, 2011; 53: 1333-1341.
84. Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, Andrews NC. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis. *Blood*, 2010; 115: 3817-3826.
85. 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. *The Journal of clinical investigation*, 2002; 110: 1037-1044.

86. Pinto JP, Ribeiro S, Pontes H, Thowfeequ S, Tosh D, Carvalho F, Porto G. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBP α . *Blood*, 2008; 111: 5727-5733.
87. Lakhal S, Schödel J, Townsend AR, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Mole DR. Regulation of Type II Transmembrane Serine Proteinase TMPRSS6 by Hypoxia-inducible Factors NEW LINK BETWEEN HYPOXIA SIGNALING AND IRON HOMEOSTASIS. *J Biol Chem*, 2011; 286: 4090-4097.
88. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes iron absorption in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2009; 119: 1159-1166.
89. Vecchi C, Montosi G, Zhang K, Lamberti I, Duncan SA, Kaufman RJ, Pietrangelo A. ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin. *Science*, 2009; 325: 877-880.
90. Oliveira SJ, Pinto JP, Picarote G, Costa VM, Carvalho F, Rangel M, de Sousa M, de Almeida SF. ER stress-inducible factor CHOP affects the expression of hepcidin by modulating C/EBP α activity. *PLoS One*, 2009; 4: e6618.
91. Wang R-H, Li C, Xu X, Zheng Y, Xiao C, Zerfas P, Cooperman S, Eckhaus M, Rouault T, Mishra L. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab*, 2005; 2: 399-409.
92. Besson-Fournier C, Latour C, Kautz L, Bertrand J, Ganz T, Roth M-P, Coppin H. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling. *Blood*, 2012; 120: 431-439.
93. 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*, 2004; 306: 2090-2093.
94. De Domenico I, Ward DM, Nemeth E, Vaughn MB, Musci G, Ganz T, Kaplan J. The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005; 102: 8955-8960.
95. Delaby C, Pilard N, Gonçalves 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.
96. Ramey G, Deschemin J-C, Durel B, Canonne-Hergaux F, Nicolas G, Vaulont S. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica*, 2010; 95: 501-504.
97. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*, 2005; 1: 191-200.
98. Krause A, Neitz S, Mägert H-J, Schulz A, Forssmann W-G, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*, 2000; 480: 147-150.
99. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 2001; 276: 7806-7810.
100. Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, Schlesinger LS, Zwilling BS, Lafuse WP. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *J Leukoc Biol*, 2007; 82: 934-945.
101. De Domenico I, Zhang TY, Koenig CL, Branch RW, London N, Lo E, Daynes RA, Kushner JP, Li D, Ward DM. Hepcidin mediates transcriptional changes that modulate acute cytokine-induced inflammatory responses in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2010; 120: 2395-2405.
102. Isoda M, Hanawa H, Watanabe R, Yoshida T, Toba K, Yoshida K, Kojima M, Otaki K, Hao K, Ding L. Expression of the peptide hormone hepcidin increases in cardiomyocytes under myocarditis and myocardial infarction. *J Nutr Biochem*, 2010; 21: 749-756.
103. Theurl I, Theurl M, Seifert M, Mair S, Nairz M, Rumpold H, Zoller H, Bellmann-Weiler R, Niederegger H, Talasz H. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood*, 2008; 111: 2392-2399.
104. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? *Am J Nephrol*, 2005; 25: 586-590.
105. Tessitore N, Girelli D, Campostrini N, Bedogna V, Solero GP, Castagna A, Melilli E, Mantovani W, De Matteis G, Olivieri O. Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs

- in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010; 25: 3996-4002.
106. Brătescu LO, Bârsan L, Gârneață L, Stanciu A, Lipan M, Stancu SH, Mircescu G. Effects of additional iron doses on hepcidin-25 level in hemodialysis patients without evident iron deficiency. *Int Urol Nephrol*, 2014; 46: 1005-1012.
 107. Peters HP, Rumjon A, Bansal SS, Laarakkers CM, van den Brand JA, Sarafidis P, Musto R, Malyszko J, Swinkels DW, Wetzels JF. Intra-individual variability of serum hepcidin-25 in haemodialysis patients using mass spectrometry and ELISA. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012: gfs164.
 108. Valenti L, Messa P, Pelusi S, Campostrini N, Girelli D. Hepcidin levels in chronic hemodialysis patients: a critical evaluation. *Clin Chem Lab Med*, 2014; 52: 613-619.
 109. 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. *Blood*, 2006; 108: 1381-1387.
 110. Zaritsky J, Young B, Gales B, Wang H-J, Rastogi A, Westerman M, Nemeth E, Ganz T, Salusky IB. Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 1010-1014.
 111. Campostrini N, Castagna A, Zaninotto F, Bedogna V, Tessitore N, Poli A, Martinelli N, Lupo A, Olivieri O, Girelli D. Evaluation of hepcidin isoforms in hemodialysis patients by a proteomic approach based on SELDI-TOF MS. *BioMed Research International*, 2010; 2010.
 112. Weiss G, Theurl I, Eder S, Koppelstaetter C, Kurz K, Sonnweber T, Kobold U, Mayer G. Serum hepcidin concentration in chronic haemodialysis patients: associations and effects of dialysis, iron and erythropoietin therapy. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39: 883-890.
 113. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1995; 10: 607-614.
 114. Costa E, Pereira BJ, Rocha-Pereira P, Rocha S, Reis F, Castro E, Teixeira F, Miranda V, do Sameiro Faria M, Loureiro A. Role of prohepcidin, inflammatory markers and iron status in resistance to rhEPO therapy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 2008; 28: 677-683.
 115. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*, 1993; 4: 1205-1213.
 116. Ashby D, Busbridge M, Hildebrand S, Clarke C, Aldous G, Palan M, Murphy K, Duncan N, Choi P. Hepcidin clearance is associated with erythropoietin requirement in stable hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2017; 87 (2017): 231-236.
 117. Weiss G, Theurl I, Eder S, Koppelstaetter C, Kurz K, Sonnweber T, Kobold U, Mayer G. Serum hepcidin concentration in chronic haemodialysis patients: associations and effects of dialysis, iron and erythropoietin therapy. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39: 883-890.
 118. Meyer TW, Sirich TL, Fong KD, Plummer NS, Shafi T, Hwang S, Banerjee T, Zhu Y, Powe NR, Hai X. Kt/Vurea and nonurea small solute levels in the Hemodialysis Study. *J Am Soc Nephrol*, 2016: ASN. 2015091035.
 119. Sun CC, Vaja V, Chen S, Theurl I, Stepanek A, Brown DE, Cappellini MD, Weiss G, Hong CC, Lin HY. A hepcidin lowering agent mobilizes iron for incorporation into red blood cells in an adenine-induced kidney disease model of anemia in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2013: gfs584.
 120. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J, Winters A, Juan T, Li H, Begley CG. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*, 2010; 115: 3616-3624.
 121. Uehata T, Tomosugi N, Shoji T, Sakaguchi Y, Suzuki A, Kaneko T, Okada N, Yamamoto R, Nagasawa Y, Kato K, Isaka Y, Rakugi H, Tsubakihara Y. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 27: 1076-1083.
 122. Goyal H, Mohanty S, Sharma M, Rani A. Study of anemia in nondialysis dependent chronic kidney disease with special reference to serum hepcidin. *Indian J Nephrol*, 2017; 27: 44.
 123. Valenti L, Girelli D, Valenti GF, Castagna A, Como G, Campostrini N, Rametta R, Dongiovanni P, Messa P, Fargion S. HFE mutations modulate the effect of iron on serum hepcidin-25 in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4: 1331-1337.
 124. Waldvogel S, Rochat B, Peduzzi D, Vaucher P, Tissot JD, Favrat B. Effects of oral supplementation of iron on hepcidin blood concentrations among non-anaemic female blood donors: a randomized controlled trial. *Vox Sang*, 2016; 110: 166-171.

125. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, Melse-Boonstra A, Brittenham G, Swinkels DW, Zimmermann MB. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*, 2015; 126: 1981-1989.
126. Kakimoto-Shino M, Toya Y, Kuji T, Fujikawa T, Umemura S. Changes in hepcidin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in response to continuous erythropoietin receptor activator administration in hemodialysis patients: a randomized study. *Ther Apher Dial*, 2014; 18: 421-426.
127. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*, 2006; 108: 3730-3735.
128. Gammella E, Diaz V, Recalcati S, Buratti P, Samaja M, Dey S, Noguchi CT, Gassmann M, Cairo G. Erythropoietin's inhibiting impact on hepcidin expression occurs indirectly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015; 308: R330-335.
129. Jiang X, Gao M, Chen Y, Liu J, Qi S, Ma J, Zhang Z, Xu Y. EPO-dependent induction of erythroferrone drives hepcidin suppression and systematic iron absorption under phenylhydrazine-induced hemolytic anemia. *Blood Cells Mol Dis*, 2016; 58: 45-51.
130. Mogadam RA, Nemati A, Amani F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, Bashardoust B. Association between hepcidin, haemoglobin level and iron status in stage 4 chronic kidney disease patients with anaemia. *J Pak Med Assoc*, 2015; 65: 354-357.
131. Chand S, Ward DG, Ng ZY, Hodson J, Kirby H, Steele P, Rooplal I, Bantugon F, Iqbal T, Tselepis C, Drayson MT, Whitelegg A, Chowrimootoo M, Borrow R. Serum hepcidin-25 and response to intravenous iron in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J Nephrol*, 2015; 28: 81-88.
132. Goldwasser P, Koutelos T, Abraham S, Avram M. Serum ferritin, hematocrit and mean corpuscular volume in hemodialysis. *Nephron*, 1994; 67: 30-35.
133. Lynn K, Mitchell T, Shepperd J. Red cell indices and iron stores in patients undergoing haemodialysis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981; 283: 1124.
134. Takasawa K, Takaeda C, Maeda T, Ueda N. Hepcidin-25, mean corpuscular volume, and ferritin as predictors of response to oral iron supplementation in hemodialysis patients. *Nutrients*, 2014; 7: 103-118.
135. Van Wyck DB, Alcorn H, Gupta R. Analytical and biological variation in measures of anemia and iron status in patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2010; 56: 540-546.
136. Ford BA, Coyne DW, Eby CS, Scott MG. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management. *Kidney Int*, 2009; 75: 104-110.
137. Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodialysis International*, 2017; 21.
138. Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BA, Wonderling D, Connell R, Stephens S, Mikhail AI, Fogarty DG. Diagnosis and management of iron deficiency in CKD: a summary of the NICE guideline recommendations and their rationale. *Am J Kidney Dis*, 2016; 67: 548-558.
139. Wagner M, Ashby DR, Kurtz C, Alam A, Busbridge M, Raff U, Zimmermann J, Heuschmann PU, Wanner C, Schramm L. Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. *PLoS One*, 2015; 10: e0123072.
140. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol*, 2006; 81: 832-837.
141. Peters HP, Laarakkers CM, Swinkels DW, Wetzels JF. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009: gfp546.
142. Tandara L, Grubisic TZ, Ivan G, Jurisic Z, Tandara M, Gugo K, Mladinov S, Salamunic I. Systemic inflammation up-regulates serum hepcidin in exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Biochem*, 2015; 48: 1252-1257.
143. Sapmaz F, Unverdi S, Azak A, Duranay M, Fidan Y, Yucel D. Correlation between Anaemia and Hepcidin-25 and Interleukin 6 Levels in Early Stage and Advanced Chronic Renal Disease. *West Indian Med J*, 2016.

144. Samouilidou E, Pantelias K, Petras D, Tsirpanlis G, Bakirtzi J, Chatzivasileiou G, Tzanatos H, Grapsa E. Serum hepcidin levels are associated with serum triglycerides and interleukin-6 concentrations in patients with end-stage renal disease. *Ther Apher Dial*, 2014; 18: 279-283.
145. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol*, 2006; 81: 832-837.
146. Mogadam RA, Nemati A, Amani F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, Bashardoust B. Association between hepcidin, haemoglobin level and iron status in stage 4 chronic kidney disease patients with anaemia. *J Pak Med Assoc*, 2015; 65: 354-357.
147. Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, Furuta M, Nanami M, Otaki Y, Hasuike Y, Nonoguchi H, Nakanishi T. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. *Am J Nephrol*, 2010; 31: 534-540.
148. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CM, van Riel PL, van Ede AE, Swinkels DW. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis & Rheumatology*, 2011; 63: 3672-3680.
149. Martinelli N, Traglia M, Campostrini N, Biino G, Corbella M, Sala C, Busti F, Masciullo C, Manna D, Previtali S. Increased serum hepcidin levels in subjects with the metabolic syndrome: a population study. *PLoS One*, 2012; 7: e48250.
150. Sam A, Busbridge M, Amin A, Webber L, White D, Franks S, Martin N, Sleeth M, Ismail N, Daud N. Hepcidin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med*, 2013; 30: 1495-1499.
151. Jiang F, Sun Z-Z, Tang Y-T, Xu C, Jiao X-Y. Hepcidin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011; 93: 43-48.
152. An P, Wang H, Wu Q, Guo X, Wu A, Zhang Z, Zhang D, Xu X, Mao Q, Shen X. Elevated serum transaminase activities were associated with increased serum levels of iron regulatory hormone hepcidin and hyperferritinemia risk. *Sci Rep*, 2015; 5.
153. Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, Nemeth E, Guido M, Castagna A, Busti F, Campostrini N, Martinelli N, Vantini I. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2009; 51: 845-852.
154. Corradini E, Pietrangelo A. Iron and steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012; 27: 42-46.
155. Goodnough JB, Ramos E, Nemeth E, Ganz T. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors. *Hepatology*, 2012; 56: 291-299.

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Demir eksikliği anemisinin incelenmesi için kullanılan laboratuvar testleri	7
Tablo 2.2 Hepsidin sentezini düzenleyen faktörler	23
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri	31
Tablo 4.2. Biyokimyasal parametre sonuçları.	32
Tablo 4.3. HD ile hepsidin değişimi ve diyaliz parametrelerinin ilişkisi	33
Tablo 4.4. Hepsidin demir metabolizması ve anemi parametreleri ile olan ilişkisi.....	34
Tablo 4.5. Hepsidin böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, lipid metabolizması, glukoz metabolizması, iPTH ve hemogram parametreleri ile olan ilişkileri.....	36
Tablo 4.6. Anemi parametrelerinde 1, 2 ve 6 aylık Δ değişim değerlerinin hepsidin ile olan ilişkisi.....	37
Tablo 4.7. Hepsidin düzeyine etki eden etmenler (Stepwise çoklu değişkenli regresyon analizi).....	38
Tablo 4.8. 6 aylık HB verileri.....	39
Tablo 4.9. Hepsidin düzeyinin 6 aylık Hb değerleri ile olan ilişkisi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Demir metabolizması ve hepsidin demir metabolizmasındaki rolü ..	4
Şekil 2.2. Hepsidin sentezine etki eden faktörler	18
Şekil 2.3. Demirin hepsidin sentezi üzerine etkisi.....	21
Şekil 2.4. TGF- β reseptör süper ailesi	24
Şekil 2.5. HD, inflamasyon, demir ve EPO tedavisi ile hepsidin ilişkisi	27
Şekil 4.1. Diyaliz ile hepsidin değişimi grafiği	33
Şekil 4.2. HepsidinDÖ – Ferritin ilişkisi	34
Şekil 4.3. HepsidinDÖ – TSAT ilişkisi	34
Şekil 4.4. HepsidinDÖ – TDBK ilişkisi	35
Şekil 4.5. HepsidinDÖ – MCV ilişkisi	35
Şekil 4.6. Hepsidin ile ferritin Δ 1 ay ilişkisi	37
Şekil 4.7. Hepsidin ile ferritin Δ 2 ay ilişkisi	38
Şekil 4.8. Hepsidin ile ferritin Δ 6 ay ilişkisi	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

aa	: Aminoasit
ALP	: Alkale fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
BFU-e	: Burst-forming ünite-eritroid
BMP	: Kemik morfogenetik protein
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C/EBP	: CCAAT enhancer-bağlayıcı protein
CFU-e	: Koloni oluşturan ünite-eritroid
CRP	: C-reaktif protein
Dcytb	: Duodenal sitokrom b
DM	: Diyabetes Mellitus
DMT-1	: Divalan metal iyon transportör-1
EGF	: Epitelyal büyüme faktörü
eGFR	: Estimated GFR
EPK/MAPK	: Ekstraselüler sinyal-regüle kinaz: mitojen-aktive protein kinaz
EPO	: Eritropoetin
ESA	: Eritropoez stimüle edici ajan
Fe ⁺²	: Ferröz
Fe ⁺³	: Ferrik
GDF-15	: Growth diferansiyasyon faktör-15
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HAMP	: İnsan hepsidin geni
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HD	: Hemodiyaliz
Hepsidin _{DÖ}	: Hepsidin diyaliz öncesi
Hepsidin _{DS}	: Hepsidin diyaliz sonrası
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HFE	: Hemokromatozis demir proteinini
HGF	: Hepatik büyüme faktörü

HH	: Herediter hemokromatozis
HIF	: Hipoksi ile indüklenebilen faktörler
HJV	: Hemojüvelin
IL	: İnterlökin
IREG1	: Demir düzenleyici protein 1
IRP	: Demir düzenleyici proteinler
iPTH	: İntakt paratiroid hormon
i.v.	: İntravenöz
JAK2/STAT3	: Janus kinaz/sinyal transdüser ve transkripsiyon-3 aktivatör
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHA	: Kronik hastalık anemisi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCV	: Ortalama korpusküler volüm
MDA	: Malonildialdehit
MT-2	: Matriptaz-2
NF- $\kappa\beta$: Nükleer faktör kapa beta
OKH	: Ortalama akım hızı
Plt	: Platelet
RBC	: Kırmızı kan hücresi
rHuEPO	: Rekombinant insan eritropoetini
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SLC40A1	: Demir düzenleyici protein 1
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
Tf-Fe	: Transferrin bağlı demirin
TFR	: Transferrin reseptör
TGF	: Transforming growth faktör
TMPRSS6	: Transmembran proteaz serin 6
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TSAT	: Transferrin satürasyonu
TWSG1	: Twisted gastrulation protein homolog-1

URR : Üre azalma oranı
VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein
WBC : Beyaz küre sayısı

