

# Periton Diyalizi Hastalarında Hepsidin ile Anemi ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Kontrol Gruplu Çalışma

## *Evaluation of the Relationship of Hepsidin Levels with Anemia and Inflammatory Markers in Patients on Peritoneal Dialysis: A Controlled Study*

### ÖZ

**AMAÇ:** Peptid yapıda küçük bir hormon olan ve karaciğerde sentezlenen hepsidin, demir metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Ayrıca vücut savunmasında ve inflamasyonda aracı olarak görev yapmaktadır. Çalışmamızda, periton diyalizi (PD) hastalarında hepsidin ile inflamasyon göstergeleri ve demir ile ilgili göstergeler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEMLER:** Kontrol gruplu çalışmada, diyabetik olmayan, PD hastaları alındı. Hastaların yaş, cins, vücut-kitle indeksi (VKİ) gibi demografik verilerinin yanında böbrek hastalıkları, biyokimyasal incelemeleri, tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, high sensitive C-reaktif protein (hsCRP), fibrinojen, interlökin (IL)-6 ve hepsidin testleri çalışıldı.

**BULGULAR:** Toplam 21 PD hastası (ortalama yaş 47,7±12,1) ve kontrol grubu olarak 17 (ortalama yaş 54,0±7,2 yıl) sağlıklı gönüllü alındı. Hepsidin düzeyi PD hastalarında 148,2±35,0, kontrol grubunda 93,8±21,9 saptandı (p<0,001). Hepsidin ile üre, kreatinin, fosfor, ferritin, fibrinojen, IL-6 ve parathormon arasında anlamlı pozitif, albümin, transaminazlar, kalsiyum, TDBK, GFH, hemoglobin ve hematokrit arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

**SONUÇ:** Hepsidin düzeyi aneminin derinleşmesi ile artmakta, inflamasyon göstergeleri ile de pozitif korelasyon göstermektedir. Hepsidin'in inflamatuvar durumlardaki etkilerine yönelik tedavi girişimleri inflamasyona bağlı aneminin tedavisinde rol oynayabilir. PD hastalarında işlevsel demir eksikliği sık görülebilmektedir. Bu hastalarda ferritin ile birlikte hepsidin bakılması tanı ve tedavinin planlaması açısından daha yararlı olabilir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Hepsidin, Kronik böbrek hastalığı, Periton diyalizi, Anemi

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Hepsidin, a small peptide hormone synthesized in the liver, plays a central role in the regulation of iron metabolism. In addition, it acts as an intermediary in body defense and inflammation. Our aim in this study was to investigate the relationship of hepsidin levels with inflammation and iron indices in patients on peritoneal dialysis (PD).

**MATERIAL and METHODS:** Nondiabetic PD patients were involved. Primary kidney disease, biochemical parameters, complete blood count, iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, high sensitive C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen, parathormone, interleukin (IL)-6 and hepsidin levels were recorded as well as demographic parameters.

**RESULTS:** Twenty-one PD patients (mean age 47.7±12.1 years) and 17 healthy volunteers (mean age 54.0±7.2 years) were involved. HepCidin levels were higher in the PD group (148.2±35.0 vs. 93.8±21.9; p<0.001). There was a positive correlation of hepsidin with urea, creatinine, phosphorus, ferritin, fibrinogen, IL-6 and parathormone; and a negative correlation with albumin, transaminases, calcium, TIBC, GFR, hemoglobin and hematocrit levels.

**CONCLUSION:** Hepsidin levels increase with deepening anemia and show a positive correlation with inflammatory markers. Therapeutic interventions regarding the effects of hepsidin on inflammatory status may play a role in the treatment of anemia due to inflammation. It may be beneficial to measure hepsidin levels together with ferritin, especially in patients with functional iron deficiency.

**KEY WORDS:** Hepsidin, Chronic kidney disease, Peritoneal dialysis, Anemia

Zeki AYDIN<sup>1</sup>  
Meltem GÜRSU<sup>1</sup>  
Sami UZUN<sup>1</sup>  
Serhat KARADAĞ<sup>1</sup>  
Emel TATLI<sup>1</sup>  
Abdullah ŞUMNU<sup>1</sup>  
Yasemin DÖVENTAŞ ERDOĞAN<sup>2</sup>  
Macit KOLDAŞ<sup>2</sup>  
Savaş ÖZTÜRK<sup>1</sup>  
Rümeza KAZANCIOĞLU<sup>3</sup>

- 1 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- 2 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye
- 3 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 03.02.2011

Kabul Tarihi : 18.08.2011

Yazışma Adresi:

Zeki AYDIN

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel : 0 212 529 44 00

E-posta : zekiaydindr@yahoo.com

## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada yaygın hale gelmiş önemli bir sağlık sorunudur. Bu hastaların erken tanısı, tanı konulduğunda hastalığın ilerlemesini azaltacak ve hastanın yaşam kalitesini arttıracak önlemlerin alınması önem arz etmektedir. KBH'de hastaların yaşam kalitesini, hatta ilerlemesini etkileyecek en önemli sorunlardan biri de anemi gelişimidir (1). Üremik hastalarda, hafif düzeyde sürekli bir kronik bir inflamasyon olması ve demir metabolizmasındaki değişiklikler çeşitli laboratuvar yöntemleriyle test edilmektedir. Son 10 yıl içinde ortaya çıkarılan ve klinik çalışmalar yapılan peptid yapıda bir hormon olan hepsidin, KBH anemisinin tanı ve tedavisinin geliştirilmesinde yeni ufuklar açacak gibi gözükmektedir (2).

Karaciğerde sentezlenen hepsidin, barsaklardaki demir emiliminin, makrofajlardaki demir döngüsünün ve karaciğer depolarından demir salınımının homeostatik düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır. Hepsidin hücrel demir çıkışını, ferroportine bağlanarak ve onun yıkımını uyararak baskılamaktadır. Hepsidin sentezi demir yüklenmesi ile artarken, anemi ve hipoksi durumlarında azalmaktadır. Ayrıca, hepsidin sentezi inflamasyon sırasında uyarılarak, makrofajlarda demirin tutulmasına, plazma demir düzeylerinin azalmasına ve inflamasyon anemisine yol açmaktadır (2,3).

Kronik böbrek hastalığında hepsidin üretimi; demir durumu, inflamasyon, anemi, hipoksi ve eritropoetine (endojen veya ekzojen) bağlıdır. Üriner hepsidin ölçümü çoğu anürik KBH'da imkansızdır. Hepsidin ölçümündeki bu sınırlamalar nedeniyle başlangıçtaki çalışmalarda KBH'da serum prohepsidin düzeyleri değerlendirilmiştir. Prohepsidin düzeyi KBH'da yüksek ve glomerüler filtrasyon hızıyla negatif ilişkili bulunmuştur (4,5).

Üremik hastalarda, hafif düzeyde sürekli bir kronik bir inflamasyon vardır. Bunun sonucunda kronik hastalık anemisi, bir diğer deyişle inflamasyon anemisinin gelişmesi kaçınılmazdır. Üremik hastalarda değişik nedenlerle ortaya çıkan demir eksikliği ve/veya eritrosit yapımı uyarıcı ajanlar (*erythropoiesis stimulating agents*, ESA) tedavisi sonrası demir ihtiyacının artması demir eksikliği anemisinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Çoğu hasta demir tedavisi almaktadır. Özellikle periton diyalizi (PD) tedavisi gören hastalarda hepsidin ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda PD hastalarında hepsidin ile inflamasyon göstergeleri ve demir ile ilgili göstergeler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Olguların Seçimi

Çalışmaya kliniğimizde izlenen PD tedavisi gören 21 hasta (PD grubu) ve kontrol grubu olarak 17 sağlıklı gönüllü alındı.

Bu çalışmada, tüm süreç boyunca hastaların almış oldukları tedavide herhangi bir değişiklik yapılmamıştır ve yazılı onayı alınan hastalar çalışmaya alınmıştır. PD grubundaki hastalar en az 3 aydır PD tedavisi görmekteydi. Diyalize giren hastaların haftalık Kt/V'si sürekli ayaktan PD (SAPD) tedavisi alanlarda 2,0, aletli PD (APD) tedavisi alanlar da ise 2.2'nin üzerindeydi.

On sekiz yaş altı ve 80 yaş üstü olanlar, diyabetik hastalar, son 1 ay içinde gastrointestinal sistem kanaması geçirenler, son 1 ay içinde damardan demir verilenler, akut böbrek yetersizliği, aktif sistemik enfeksiyonu, şiddetli malnütrisyonu olanlar, hematolojik ve diğer maligniteleri olanlar, hepatit B ve/veya hepatit C'si pozitif, akut veya kronik karaciğer hastalığı olanlar, başlangıç hemoglobini değeri 8 g/dl'nin altında olanlar, başlangıçta ve çalışma süresince steroid ilaç veya başka bağıışıklık baskılayıcısı alanlar, hemokromatozisi veya talasemisi olan hastalar, anemiye yol açabilecek ek hastalığı olanlar, son bir ayda veya çalışma süresince kan veya kan ürünü transfüzyonu yapılanlar, yine son 1 ay içinde peritonit geçiren hastalar ve 3 aydan daha kısa süre PD'ye girenler çalışma dışı bırakılmıştır ve sonuçta 15' i diyabetik olmak üzere toplam 32 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların yaş, cins, kilo, boy, vücut-kitle indeksi (VKİ) gibi demografik verilerinin yanında böbrek hastalıkları ve PD süreleri kaydedildi.

Rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri için hastaların 12 saatlik açlık sonrasında kanları alındı. Ek olarak hepsidin ve interlökin (IL)-6 analizleri için her hastadan 5 cc kan alınarak 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildi ve ayrılan serum ependorfllara konarak -80°C'de saklandı.

Kreatinin klirensleri Cockcroft Gault formülü {Kreatinin klirensi= [(140-yaş)x ideal ağırlık] / [72xserum kreatinin] x 0.85 (kadınlar için)} ile hesaplandı.

### Laboratuvar Yöntemleri

Kan örneklerinden; serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), total protein, albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), vitamin B12, folik asit, lökosit, hemoglobin, hematokrit, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP), fibrinojen, IL-6 ve hepsidin testleri çalışıldı.

Serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, total protein, albümin, AST, ALT, demir, TDBK serum düzeyleri rutin laboratuvar yöntemleriyle üretici yönergelerine göre COBAS MIRA otomatik çözümleyici (COBAS MIRA auto-analyzer) kullanılarak saptandı. Yöntem, malzeme içinde bulunan TROLOX standardı kullanılarak ölçümlendi. Tam kan sayımı (lökosit, hemoglobin ve hematokrit) ABX Pentra DX120 cihazı kullanılarak çalışıldı. Fosfor ve toplam kalsiyum ETACHEM 250 çözümleyicisi (Kodak) tarafından ölçüldü. İntakt PTH, ferritin, folik asit ve vitamin

B12 düzeyleri immünoassay yöntemi ile Advia Centaur® XP cihazı ile çalışıldı. hsCRP düzeyleri Advia 2400® cihazı ile turbidometrik yöntemle çalışıldı.

İnterlökin-6 düzeyi EASIA Biosource marka (BioSource Europe, Belçika) kit kullanılarak enzim duyarlı immünassay yöntemi ile çalışıldı.

Hepsidin değerlendirilmesi için “DRG® Hepsidin Prohormon ELISA (EIA-4015)” (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) DRG International Inc. (A.B.D.), kiti kullanılmıştır. Hepsidin prohormon yarışmalı bağlanma ilkesini esas alan solid faz enzim bağlı immünassay ELISA kitidir. Mikrotiter kuyular hepsidin prohormon molekülünün antijenik bölgesine yönelik poliklonal bir antikor ile kaplıdır. Hasta serumundaki hepsidin prohormon kaplı antikor bağlanma için hepsidin prohormon biotin konjuge ile yarışır. İnkubasyondan sonra bağlanmayan konjugat yıkama ile uzaklaştırıldı. Substrat çözeltisini eklenmesinden sonra oluşan renk yoğunluğu hasta örneklerindeki hepsidin prohormon miktarı ile ters orantılıdır. Oluşan rengin yoğunluğu 450 nm’de Biotek ELx800 cihazında okundu. Normal değerler 58,9 -158,1 ng/ml arasındadır.

#### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS for Windows ver. 13,0 (standart sürüm) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal (numerik) veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında eşleştirilmiş Student t-testi veya gerektiğinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan veriler için uygun olması durumunda 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher’in kesinlik (Fisher’s exact) testi kullanıldı. Sayısal göstergeler arasındaki ilişkilerin analizi Spearman’ın ro (rho) korelasyon testi ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

Çalışmaya toplam 21 PD hastası (ortalama yaş 47,7 $\pm$ 12,1, kadın/erkek: 14/7) ve kontrol grubu olarak 17 (ortalama yaş 54,0 $\pm$ 7,2 yıl, kadın/erkek:9/8) sağlıklı gönüllü alındı.

Diabetik hastaların dışlandığı çalışmamızda böbrek hastalıkları şu şekildeydi: hastaların 5’inde hipertansiyon, 2’sinde kronik glomerülonefrit, 3’ünde kronik pyelonefrit, 2’sinde ürolojik nedenler (malignite, tıkanma), 2’sinde amiloidoz vardı ve 7 hastanın etiyojisi bilinmiyordu.

Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri Tablo I’de, hematolojik ve demir ile ilgili göstergeler Tablo II’de verilmiştir. Cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu. Hastaların yaş dağılımı arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p = 0,064$ ), VKİ; her iki grupta benzerdi ( $p = 0,834$ ). PD grubunda ortalama glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 3,7 $\pm$ 4,2ml/dk bulundu (Tablo I). PD grubunda ortalama diyalize girme süresi 34,4 $\pm$ 19,9 ay idi. 14 hasta SAPD, 7 hasta APD tedavisi almaktaydı.

Gruplar arasında glükoz düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. PD hasta grubunda üre, kreatinin, fosfor, ürik asit, vitamin B12, fibrinojen, PTH ve ferritin düzeyleri anlamlı yüksek, GFH, ALT, albümin, kalsiyum, sodyum, potasyum, Hb, Hct, TDBK anlamlı düşük olarak saptandı. Hepsidin düzeyi ise PD grubunda 148,2 $\pm$ 35,0, kontrol grubunda 93,8 $\pm$ 21,9 saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). (Tablo I,II).

**Tablo I:** Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri.

	PD Grubu n= 21	Kontrol Grubu n= 17	P değeri
Kadın/erkek	14/7	9/8	0,388
Yaş (yıl)	47,7 $\pm$ 12,1	54,0 $\pm$ 7,2	0,064
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 $\pm$ 7,7	28,0 $\pm$ 4,6	0,834
Glükoz (mg/dl)	110 $\pm$ 24	100 $\pm$ 9	0,132
Üre (mg/dl)	97 $\pm$ 19	31,7 $\pm$ 10	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	7,89 $\pm$ 2,74	0,77 $\pm$ 0,13	<0,001
GFH (ml/dk)	3,73 $\pm$ 4,21	104 $\pm$ 17	<0,001
ALT (U/L)	14,5 $\pm$ 7,6	22,3 $\pm$ 10,5	0,011
AST (U/L)	14,2 $\pm$ 8,6	19,5 $\pm$ 7,1	0,052
T.protein (g/dl)	6,6 $\pm$ 0,72	7,1 $\pm$ 0,8	0,054
Albümin (g/dl)	3,6 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,3	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	9,0 $\pm$ 0,6	9,7 $\pm$ 0,5	<0,001
Fosfor (mg/dl)	5,2 $\pm$ 1,4	3,5 $\pm$ 0,5	<0,001
Sodyum (mmol/L)	137 $\pm$ 4,2	140 $\pm$ 3,2	0,025
Potasyum (mmol/L)	4,1 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,4	0,014
Kolesterol (mg/dl)	196 $\pm$ 47	208 $\pm$ 37	0,395
Trigliserit (mg/dl)	179 $\pm$ 117	116 $\pm$ 59	0,037
Ürik asit (mg/dl)	5,7 $\pm$ 1,4	5,1 $\pm$ 1,3	<0,001
Vitamin B12 (pg/ml)	586 $\pm$ 411	285 $\pm$ 78	0,009
Folik asit (ng/ml)	8,8 $\pm$ 7,3	7,5 $\pm$ 1,8	0,436
hsCRP (mg/l)	1,09 $\pm$ 1,38	0,52 $\pm$ 0,62	0,115
Fibrinojen (mg/dl)	582 $\pm$ 108	344 $\pm$ 107	<0,001
IL-6 (pg/ml)	48,5 $\pm$ 109,2	10,6 $\pm$ 14,9	0,132
PTH (pg/ml)	572 $\pm$ 482	66,4 $\pm$ 43,5	<0,001
Hepsidin (ng/ml)	148,2 $\pm$ 35,0	93,8 $\pm$ 21,9	<0,001

**PD:** periton diyalizi, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **hsCRP:** high sensitive C-reaktif protein, **PTH:** parathormon, **IL-6:** interlökin 6, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **GFH:** glomerüler filtrasyon hızı.

**Tablo II:** Hastaların hematolojik verileri ve demir ile ilgili göstergeler.

	<b>PD Grubu n= 21 (ort.± st. sap.)</b>	<b>Kontrol Grubu n= 17 (ort.± st. sap.)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Lökosit (mm<sup>3</sup>)</b>	7358±1553	6935±2112	0,496
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	10,7±1,7	13,5±1,1	<0,001
<b>Hematokrit (%)</b>	32,1±5,2	40,5±3,3	<0,001
<b>Demir (mcg/dL)</b>	73,1 ±32,1	81±41	0,529
<b>TDBK (mcg/dL)</b>	255±62	352 ±70	<0,001
<b>TSAT (%)</b>	29,4±14,8	24,0±13,8	0,255
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	269±135	82,7±57,5	<0,001

**PD:** periton diyalizi, **TDBK:** total demir bağlama kapasitesi, **TSAT:** transferrin saturasyonu.

**Tablo III:** Hepsidin ile anlamlı korelasyon gösteren göstergeler.

Hepsidin ile korelasyon	R	p
Üre	0,576	<0,001
Kreatinin	0,607	<0,001
Fosfor	0,253	0,025
Ferritin	0,463	0,004
Fibrinojen	0,528	0,001
İnterlökin-6	0,485	0,002
Parathormon	0,400	0,017
Albümin	-0,428	0,007
ALT	-0,522	0,001
AST	-0,532	0,001
Kalsiyum	-0,390	<0,001
Hemoglobin	-0,532	0,001
Hematokrit	-0,547	<0,001
TDBK	-0,603	<0,001
GFH	-0,716	<0,001

**ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **TDBK:** total demir bağlama kapasitesi, **GFH:** glomerüler filtrasyon hızı.

Hepsidin ile üre (r:0,576, p<0,001), kreatinin (r=0,607, p<0,001), fosfor (r=0,253, p=0,025), ferritin (r=0,463, p=0,004), fibrinojen (r=0,528, p=0,001), IL-6 (r=0,485, p=0,002) ve PTH (r=0,400, p=0,017) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Albümin (r=-0,428, p=0,007), ALT (r=-0,522, p=0,001), AST (r=-0,532, p=0,001), kalsiyum (r=-0,390, p<0,001), TDBK (r=-0,603, p<0,001), GFH (r=-0,716, p<0,001), hemoglobin (r=-0,532, p=0,001) hematokrit (r=-0,547, p<0,001) arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo III). Çoklu regresyon analizinde hiçbir gösterge hepsidin düzeyinin bağımsız belirteci olarak saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Anemi, böbrek yetersizliği hastalarında yaygındır. Eritro-poetin (EPO) eksikliği en önemli nedendir, ayrıca kanamalar, hemoliz ve oksidatif strese bağlı eritrosit yaşam süresinin kısalması anemiye katkı sağlar. KBH bulunan olguların çoğunda ESA ile anemi başarılı bir şekilde tedavi edilir. Yaklaşık %10 hastada ESA'ya yanıtızsızlık ya da yetersiz cevap yanıt. Birkaç kohort çalışmada yüksek doz ESA ile mortalitenin ilişkisi saptanmıştır (6). Demir eksikliği ESA direncine katkıda bulunur. Mutlak demir eksikliği, düşük ferritin düzeyi ve düşük TSAT ile tanısı konulur ve demir yerine koyması ile kolayca tedavi edilir. ESA tedavisine yetersiz yanıt veren hastaların çoğunda normal veya artmış ferritin düzeyi ve TSAT vardır. Bu da işlevsel demir eksikliğini gösterir. İşlevsel demir eksikliğinde, KBH'da da olduğu gibi düşük düzeyde bir inflamasyon durumu söz konusudur. İnflamasyona bağlı olarak serum hepsidin düzeyi artmakta bu da retikuloendotelial hücrelerden eritrosit yapımı için gerekli demir salınımını engellemektedir. Ancak bazı çalışmalarda bu durumdaki hastalarda İV demir tedavisinin etkili olabileceği gösterilmiştir (7). Demir durumunu gösteren ferritin ve TSAT gibi göstergeler tedaviye yanıtı saptamada yetersiz kalmaktadır. Demir metabolizması ve anemide hepsidin rolü göz önüne alındığında, serum hepsidin düzeyinin ölçülmesi İV demir ve ESA tedavisine yanıtın tahmin edilmesinde ve izlenmesinde yardımcı olabilir (8).

Evre 2-4 KBH olan 48 pediatrik, yine evre 2-4 KBH olan 32 erişkin ile PD tedavisi gören 26 pediatrik hastalardan oluşan üç hasta grubunu içeren, hepsidin demir göstergeleri, inflamasyon göstergeleri ve böbrek işlevleri ile ilişkisinin incelendiği Zaritsky ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (9); hepsidin düzeyi sırasıyla 127,3, 269,9 ve 652,4 ng/ml saptanmıştır. Çok değişkenli regresyon analizinde evre 2-4 KBH olan pediatrik grupta hepsidin sadece ferritin ile ilişkili saptanmış, Evre 2-4 KBH olan erişkin grubunda hepsidin, ferritin ve solubl transferin reseptörü ile ilişkili bulunmuştur. PD tedavisi gören pediatrik hastaları içeren son grupta ise TSAT ve ferritin, hepsidin prediktörü olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda artmış hepsidin KBH sürecinde, demir durumu ve eritropoetin direnci ile ilgili yeni bir biyokimyasal gösterge olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda da, PD hastalarında kontrol grubuna göre serum hepsidin düzeyi anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Hepsidin ile üre, kreatinin,

fosfor, ferritin, fibrinojen, IL-6 ve PTH arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Albümin, ALT, AST, kalsiyum, TDBK, GFH, hemogloblin ve hematokrit arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Kronik böbrek yetersizliği hastalarında çalışmamızda da olduğu gibi, serum transaminaz düzeyleri normal popülasyona göre daha düşüktür. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte KBH'da pridoksin eksikliğinin olması, (AST ve ALT için pridoksal fosfat ko-enzimdir), ayrıca üremik ortama bağlı inhibitör madde varlığı sorumlu tutulmaktadır (10). KBH'da, sağlıklı kontrol grubuna göre hepsidin düzeyinin yüksek, AST ve ALT düzeylerinin düşük olmasına bağlı olarak aralarında anlamlı bir negatif korelasyon ortaya çıkmaktadır.

Hemodiyaliz hastalarında İV demir tedavisi öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde, İV demir tedavisinin serum hepsidin, prohepsidin ve idrar prohepsidin düzeylerini arttırdığı saptanmıştır (11). Bu nedenle çalışmamızda son 1 ay içinde demir tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Konservatif tedavi gören 33 KBY hastası, 104 hemodiyaliz hastası ve 70 transplant alıcısını içeren, Polonya'da Malyszko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (5), çalışmamızda da olduğu gibi kontrol grubuna göre ferritin ve hepsidin düzeyi yüksek saptanmıştır. Hepsidin, KBH'da total protein, albümin, kreatinin ve GFH ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. HD hastalarında ise hepsidin ile trigliserit, albümin, üre, kreatinin, böbrek işlevleri ve hsCRP arasında önemli korelasyon saptanmıştır. Böbrek transplant alıcılarında ise tek değişkenli analizde hepsidin total protein, ferritin, nakilden sonraki süre, kreatinin ve GFH ile ilişkili saptanmıştır. Kontrol grubunda ise trigliserit ve ferritin ile ilişkili bulunmuştur. Tüm hasta gruplarında yükselmiş hepsidin düşük düzeyde sürekli inflamasyon ve bozulmuş böbrek işlevleriyle ilişkili olduğu yorumu yapılmıştır. Çalışmamızda ise, PD hastalarında, kontrol grubuna göre üre, kreatinin, fosfor, ürik asit, vitamin B12, fibrinojen, PTH ve ferritin düzeyleri anlamlı yüksek, GFH, ALT, albümin, kalsiyum, sodyum, potasyum, Hb, Hct, TDBK anlamlı düşük saptandı. Hepsidin düzeyi ise PD grubunda 148.2±35,0, kontrol grubunda 93.8±21,9 saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). PD hastalarında renal işlevleri ile hepsidin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ( $r=0,072$ ,  $p=0,758$ ). Hepsidin ile IL-6, fibrinojen gibi inflamasyon göstergeleriyle ayrıca bozulmuş böbrek işlevleri ile pozitif korelasyon, aneminin derinleşmesiyle ise anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Değişik çalışmalarda serum hepsidin ile ferritin arasında korelasyon gösterilmiştir. Her ikisi de kronik böbrek yetersizliği (KBY) gibi düşük düzeyde inflamasyonun söz konusu olduğu durumda artmakta, demir eksikliğinde ise azalmaktadır. Bu yüzden KBY hastalarındaki aneminin tedavisi ile ilgili kılavuzlarda, ferritinden daha iyi bir gösterge olabilecek olan hepsidin üstünlüğü gösterecek kontrollü çalışmalar yapılmalıdır. Serum hepsidin düzeyinin HD hastalarında ESA

tedavisine yanıtı değerlendirilmesinde yararlı olmayacağını gösteren kısıtlı çalışmalar (12) olmasına karşın, bu sonucun daha geniş katımlı ve kapsamlı çalışmalarda gösterilmesi gerekir. Anemi tedavisinden önce serum hepsidin düzeyinin bir kez ölçülmesinin, İV demir ve ESA tedavisine yanıtın tahmin edilmesinde büyük katkısı olacaktır (8).

Sonuç olarak, çalışmamızda PD hastalarında serum hepsidin düzeyinin anlamlı ölçüde arttığı saptanmıştır. Serum hepsidin düzeyi ile Hb, Hct ve TDBK arasında anlamlı negatif korelasyon, ferritin, IL-6 ve fibrinojen gibi inflamasyon göstergeleri ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Hepsidin yüksek olan hastalarda anemi ile birlikte inflamasyon göstergeleri daha yüksekti. TDBK dışındaki demir göstergeleri ile hepsidin arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum tüm gruplarda TSAT'ın aynı oranlarda olmasıyla açıklanabilir çünkü TSAT'u düşük olanların demir tedavisi almaları hepsidin ile demir göstergeleri arasında beklenen korelasyonu ortadan kaldırdığını düşündürmektedir. Kronik inflamasyon bir dizi mekanizmanın yanı sıra hepsidin sentezini artırma yoluyla demir metabolizmasını da etkileyerek gerek KBH'da gerekse de diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda anemi patogenezinde rol almaktadır. Hepsidin inflamatuvar durumlardaki etkilerine yönelik tedavi girişimleri inflamasyona bağlı aneminin tedavisinde rol oynayabilir. KBH'da işlevsel demir eksikliği sık görülebilmektedir. Bu hastalarda ferritin düzeyi ile birlikte hepsidin bakılması tanı ve tedavinin planlaması açısından daha yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJ: Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 803-812
2. Ganz T: Hepsidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18: 171-182
3. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I: Hepsidin- central regulator of iron metabolism. *European Journal of Haematology* 2007; 78: 1-10
4. Taes YE, Wuyts B, Boelaert JR, De Vriese AS, Delanghe JR: Prohepsidin accumulates in renal insufficiency. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 387-389
5. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M: Hepsidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation and hemodialysis. *Am J Hematol* 2006; 81: 832-837
6. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ: Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 866-876
7. Singh AK, Coyne DW, Shapiro W, Rizkala AR; DRIVE Study Group: Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. *Kidney Int* 2007; 71: 1163-1171

8. Swinkels DW, Wetzels JF: Hepsidin: A new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2450-2453
9. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, Westerman M, Olbina G, Nemeth E, Ganz T, Rivera S, Nissenson AR, Salusky IB: Hepsidin--a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1051-1056
10. Fabrizi F, Lunghi G, Finazz S, Colucci P, Pagano A, Ponticelli C, Locatelli F: Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: Impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1009-1015
11. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M: Serum prohepcidin and hepcidin in hemodialyzed patients undergoing iron therapy. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 235-238
12. Kato A, Tsuji T, Luo J, Sakao Y, Yasuda H, Hishida A: Association of prohepcidin and hepcidin-25 with erythropoietin response and ferritin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008; 28: 115-121