



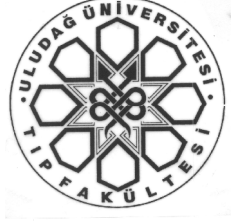
**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**DİYALİZ HASTALARINDA STATİN TEDAVİSİNİN
RENAL ANEMİ-İNFLAMASYON VE PROHEPCİDİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Mahmut ARABUL

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2008



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**DİYALİZ HASTALARINDA STATİN TEDAVİSİNİN
RENAL ANEMİ-İNFLAMASYON VE PROHEPCİDİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Mahmut ARABUL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

Bursa – 2008

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv-v
Giriş ve Amaç	1-13
Gereç ve Yöntem	14-18
Bulgular	19-30
Tartışma ve Sonuç	31-46
Kaynaklar	47-60
Özgeçmiş	61
Teşekkür	62

ÖZET

Kronik hastalık anemisi kronik infeksiyonlarda, kanserlerde, travmada ve inflamatuvar hastalıklarda sıklıkla gözlenir. Son zamanlara kadar patogenezi hakkında çok az şey biliniyordu. Son bir kaç yıldır, kronik hastalık anemisi patogenezinde bir inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın uyardığı hepcidin ön plana çıkmıştır. Hecpidin demir düzenleyicisi olmakla birlikte kronik hastalık anemisinden de sorumlu tutulmaktadır.

Hecpidin bir antimikrobiyal peptid olup esas olarak karaciğerde sentezlenir. Hecpidinin diyetten demir emilimini ve makrofajlardan ve karaciğerdeki demir depolarından demirin mobilizasyonunu düzenlediği öne sürülmektedir. İnflamasyon kronik hastalık anemisinin güçlü mediatörü olan hepcidinin üretimini artırır.

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) anemi esas olarak eritropoetin (EPO) eksikliği yüzündendir. Fakat bu hastalarda sıklıkla kronik inflamatuvar bir durum söz konusudur. Kronik inflamasyonun altında üremik ortam, artmış proinflamatuvar sitokinler, infeksiyonlar, aterosklerozis vs. gibi birçok neden bulunmaktadır. Diyaliz hastalarında artmış hepcidin seviyeleri fonksiyonel demir eksikliğinden ve anemiden sorumlu olabilir. Diyaliz hastalarında sıklıkla düşük düzeyde bir inflamasyon ve aynı zamanda düzeyi artmış hepcidin mevcuttur. Son zamanlarda öne sürülen hipoteze göre; KBY'de hepcidin ile anemi, inflamasyon ve karaciğer fonksiyonları arasında bir ilişki olabilir.

Biz çalışmamızda diyaliz hastalarında anemi, inflamasyon parametreleri ile hepcidin ilişkisini göstermeyi ve statinlerin anemi, inflamasyon ve hepcidin parametrelerine etkisini araştırmayı amaçladık. Statinlerin anti-inflamatuar etkisinden yararlanarak kronik inflamasyon-anemi döngüsünü kırıp anemiye katkıda bulunmayı hedefledik. Biz çalışmaya 40 hasta (hemodiyaliz: 21, periton diyaliz: 19) aldık. Hastaları hs-CRP<6 (Grup A: 26, hemodiyaliz: 14, periton diyaliz: 12) ve hs-CRP>6 (Grup B: 14, hemodiyaliz: 7, periton diyaliz: 7) değerlerine göre grupladık. Hastaların 22 tanesi tedavi grubu, 18 tanesi kontrol grubu idi. Prohepcidin EPO dozlarından, demir parametrelerinden, kronik inflamasyondan ne ölçüde etkilendiğini ortaya koymaya çalıştık.

İlk kez, düşük seviyede inflamasyona sahip diyalize giren hasta grubunda statin tedavisinin inflamasyon ve anemi belirteci olan prohepcidini anlamlı biçimde azalttığını ($p < 0.05$) gösterdik.

Anahtar kelimeler: Kronik hastalık anemisi, diyaliz, hepcidin, statin

IN DIALYSIS PATIENTS OF STATIN THERAPY EFFECTS ON RENAL ANEMIA-INFLAMMATION AND PROHEPCIDIN

SUMMARY

The anemia of inflammation usually observed in patients with chronic infections, malignancy, trauma, and inflammatory disorders. Until recently, comprehended little about its pathogenesis. It now appears that the inflammatory cytokine IL-6 induces production of hepcidin. Hepcidin is an iron-regulatory hormone that may be responsible for most or all of the features of this disorder.

Hepcidin is a circulating antimicrobial peptide principally synthesized in the liver. It has been recently suggested as a factor regulating the absorption of dietary iron and its mobilization especially from macrophages and hepatic stores. Inflammation causes an increase of output of hepcidin that is a strong mediator of anemia of chronic diseases.

Anemia in chronic kidney disease (CKD) is principally because of erythropoietin deficiency but these patients frequently have a chronic inflammatory condition. Chronic inflammatory state is because of many factors that, the uremic setting, enhanced proinflammatory cytokines, infections, atherosclerosis, etc...

Elevated hepcidin in dialysis patient may be accountable for functional iron deficiency and anemia. In dialysis patients frequently found low-grade inflammation and also should accompany the elevated hepcidin levels. Currently

suggested hypothesis that hepcidin might link anemia, inflammation and liver function in kidney disease.

In our study intended to showing connect between hepcidin with anemia, inflammation parameters in dialysis patients and we purposed to investigate effect of statins about that anemia, inflammation and hepcidin parameters. In our study aimed to contribute to breaking circle cycle between chronic inflammation and anemia under cover of anti-inflammatory effect of statins. Our study consist of totaly fourty patients (hemodialysis: 21, peritoneal dialysis: 19). Therapy group was including twenty-two patients (Group A: 26, hemodialysis: 12, peritoneal dialysis: 12). and control group was including eighteen patients(Group B: 14, hemodialysis: 7, peritoneal dialysis: 7). We designed our study toward hsCRP marker (hs-CRP<6; Grup A ve hs-CRP>6; Grup B) of dialysis patients and we showed prohepcidin levels how to be affected from using EPO doses, iron status parameters, chronic inflammation.

In conclusion, we displayed first time the statin therapy significantly decreased prohepcidin that marker of anemia and inflammation in dialysis patients with low grade inflammation (Grup A-therapy).

Key Words: Anemia of chronic inflammation, dialysis, hepcidin, statin.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Hastalık Anemisi

Kronik hastalık anemisi vaskülitler, romatolojik hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik enfeksiyonlar, maligniteler gibi kronik inflamasyonun ön planda olduğu durumlarda artar. Ayrıca ciddi travma, kalp hastalıkları, Diabetes Mellitus (DM) v.s. gibi akut ve kronik immün aktivasyonun olduğu durumlarda da artar. Kronik hastalık anemisi normokrom, normositer ve hipoproliferatif özellikler gösteren bir anemidir. Kronik hastalık anemisine öncülük eden mekanizma tam olarak anlaşılamamasına rağmen proinflamatuvar sitokinlerin, patogeneizde önemli rol oynadığı konusunda geniş bir görüş birliği vardır. Hatta öyle ki, kronik hastalık anemisi yerine inflamasyona bağlı anemi terimi önerilmektedir (1,2). Ciddi inflamasyonun olduğu durumlarda mevcut hemoglobin düzeylerini sürdürmek için telafi mekanizması olarak eritropoetinin aşırı üretimi sözkonusudur. Bu şekilde aneminin ortaya çıkışı bir süre engellenmektedir. Bu süreç anemi öncesi dönem olarak adlandırılmaktadır. Anemi ortaya çıkan hastalarda mevcut hemoglobin düzeyinin sürdürülememesi, eritropoetine cevabın azalmasına bağlı olarak yorumlanmaktadır (1,3,4,5,6).

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi Nedenleri

Anemi kronik böbrek hastalığında gözüken yaygın bir problemdir. Başlıca sebep, böbrek yetmezliğine bağlı yetersiz eritropoetin salınımı olarak bilinmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde anemiye katkıda bulunabilecek diğer faktörler demir eksikliği (7), ciddi hiperparatiroidizm (8), akut ve kronik inflamatuvar hadiseler (9), alüminyum toksisitesi (10), folat eksikliği (11), kısalmış eritrosit ömrü (12), hipotiroidizm (13) ve talasemi (14) gibi hemoglobinopatilerdir. Anemi sıklıkla böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde başlar (Evre 3). Böbrek yetmezliği ilerledikçe anemi de kötüleşir (8,10,14,15).

Kronik İnflamasyon - Anemi İlişkisi

Kronik hastalık anemisinin patogeneğinde, kısalmış eritrosit ömrü, eritropoetine azalmış cevap, demir emiliminde bozulma ve makrofajlardan demir salınımındaki bozukluk sıralanabilir. Bu bozulmalardan dolayı eritroid prekürsörlerinin demir ihtiyacı yeterince karşılanamamaktadır. (16).

1932'de Locke ve ark. (17) kronik enfeksiyonlu hastalarda hipoferremi ile enfeksiyonun birlikteliğini gözlemlediler. Bu çalışma anemi - inflamasyon ilişkisinin ortaya konması için ilk adımdı. Cartwright ve Wintrobe (18,19), enfeksiyonla birlikte olan anemide, demirin retiküloendotelyal sistemden salınımının ve demirin intestinal absorpsiyonunun bozulduğunu ortaya koydular. Cartwright ve Lee (20) bakteriyel endotoksine maruz kalan farelerde benzer bulguları saptamışlardır. İnflamatuvar sitokinlerin artışı ile inflamasyona bağlı aneminin ortaya çıkışı sonraki araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır. Tüm bu çalışmalar inflamasyonun anemiden ayrılamaz bir hadise olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, sitokinlerin demir metabolizmasını değiştirerek etkilerini gösterdiği ileri sürülmüştür (21). Sitokinlerin, demir transportunda ve depo proteinlerinin

düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (22). Hepsidin keşfine kadar, inflamasyona bağlı anemide, demir regülasyonunda gözlenen bozukluklardan direkt olarak sitokinleri sorumlu tutmak için kesin deliller yoktu.

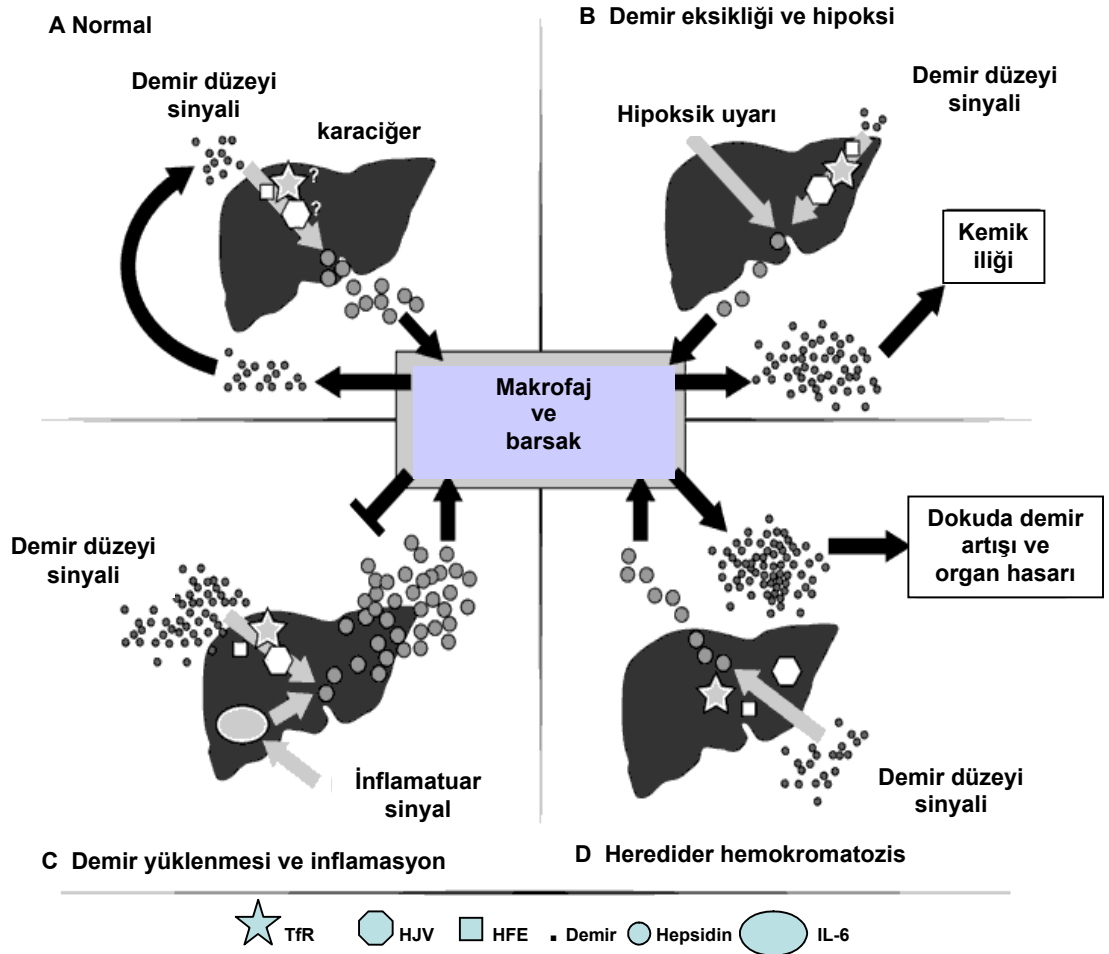
Hepsidin

Hepsidin son yıllarda keşfedilen sistein'den zengin katyonik bir peptittir. Bağımsız iki grup araştırmacının keşfettiği, ilk etapta antimikrobiyal etkinliği ortaya konan bir peptittir. 2000 yılında Krause ve ark. (23) ilk olarak plazmadan izole etmişlerdir. İlk önceleri; ismi, KC'den sentezlenmesi ve antimikrobiyal etkisinden dolayı LEAP-1 (Liver-Expressed Antimicrobial Peptid, LEAP-1) olarak belirtilmiştir. Hepsidin (Hepatic-bakterisidal protein) ismini ilk etapta Park ve ark.'ları (24) kullanmışlardır. Bu grup, hepsidini ilk olarak insan idrarından izole etmişlerdir. Hepsidin ve demir metabolizmasındaki ilişki ilk olarak Nicolas ve ark.(25) ile Pigeon ve ark. (26) tarafından ortaya konmuştur. Nicolas ve ark. glikoz metabolizması bağlantılı transkripsiyon faktör USF2 (upstream stimulatory faktör-2)'nin ortadan kaldırıldığı sıçanlarda çalışırken, beklenmedik biçimde aşırı demir yüklenmesini saptamışlardı. Daha sonra çalışma gözden geçirildiğinde, USF-2 ortadan kaldırılmış sıçanlar yerine, hepsidin geni defektif sıçanlar oldukları belirlenmiştir. Pigeon ve ark. demiri regüle eden genleri araştırırken, demir yüklendiğinde artan, demir azaldığında azalan sıçan prohepsidin mRNA'sını keşfettiler.

Prohepsidin üç akson, iki intron içerip, 19. kromozomun uzun koluna lokalize HAMP geni tarafından kodlanır. İnsan ve ratlarda tek tip HAMP geni bulunurken farelerde iki fonksiyonel HAMP geni mevcuttur. Prohepsidin, 24 aminoasidin (aa) öncülük ettiği 84 aa.'lik bir peptittir. 24 aa.'lik kısım N-terminal ucundan ayrıldıktan sonra, 60 aa.'lik prohepsidin hepatosit basolateral membranından dolaşıma salınır. Dolaşımda bulunan şu an bilebildiğimiz, C-

terminal kısmı ile adlandırılan, 22,24 ve 25 aa.'lik üç formu vardır (26,27). Hepsidin tam anlamıyla hangi noktada olgunlaştığı ve matür hepsidin hangisi olduğu şu an için bir muammadır. Prohepsidin, 60 aa.'lik formuyla kolaylıkla serumda saptanabilir (28). Hepsidin-25, matür hepsidin major formu olup, konvertaz enzimleri vasıtasıyla prohepsidinden direkt meydana gelir. Hepsidin-22 ve 24'de aynı şekilde oluşabilmekte ve aynı zamanda hepsidin-25'in degradasyonu ile de meydana gelebilmektedir. Hepsidin-25, hem demir regülasyonunda, hem de antimikrobiyal aktivitede rol alır. Hepsidin-22'nin in vitro potent antimikrobiyal aktivitesi gösterilmiştir, fakat demir metabolizmasına katkısı gösterilememiştir. İnsan idrarında majör olarak hepsidin-20 ve 25 bulunmaktadır. Aynı durum serum için de geçerli olabilir (24,29).

Prohepsidin majör olarak KC'de üretilir, fakat düşük miktarda da olsa böbrek, kalp, iskelet kasları ve beyinde de sentezlenir. Kulaksız ve ark. (28) karaciğerde (KC) en yüksek prohepsidin konsantrasyonlarını periportal bölgede saptamışlardır. Santral venlere ve sinusoidlere doğru konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir.



Şekil-1: Hepsidin Metabolizması

Hepsidin ve Anemi

Dietten absorbe edilen ve hemoglobin yıkımından meydana gelen demirin çoğu tekrar eritrosit üretimine katılır. Birçok çalışmada demir metabolizmasında prohepcidin rolü gösterilmiştir. Prohepcidin geninin ortadan kaldırıldığı farelerde demir yüklenmesi gözlenmiştir (25,30,31). Farelerde, prohepcidin overekspresyonunun ciddi demir eksikliğine neden olduğu saptanmıştır (30). HFE (6. kromozomun kısa kolunda lokalize Hemokromatozis geni) gen eksikliği bulunan farelerde prohepcidin üretiminin uyarılmasıyla demir dengesinin normale

döndüğü gösterilmiştir (32, 33). Farelerde prohepcidin injeksiyonu sonrasında, demir düzeyinden bağımsız olarak intestinal demir emilimi azalmıştır (34). Sentetik prohepcidin injeksiyonu sonrası, ferroportinden zengin organlarda (KC, dalak, proksimal duodenum) prohepcidin artışı ile birlikte erken ve geç dönemde serum demirindeki azalma gösterilmiştir (29).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, demirin aşırı yüklenmesiyle prohepcidin ekspresyonundaki artış gösterilmiştir (26,35). Hepcidin, buraya kadar anlattığımız çalışmalar doğrultusunda, olasılıkla demir artışını dengelemeye çalışan orkestra şefi olarak rol almaktadır (Şekil-1). Demir homeostazisinde prohepcidin ekspresyonunu artıran sinyal yakın zamana kadar bilinmiyordu. Nemeth, Rivera ve ark. (36) demirin regülasyonunda IL-6'nın etkisini gösterememişlerdir. Oysa inflamasyona bağlı prohepcidin artışının stimülatörü IL-6'dır. Bu bilgi bize, artmış demir depolarına cevaben düzeyleri değişen prohepcidin seviyelerinin basit bir dengede olmadığını göstermektedir. Yani, inflamasyon ve anemi sözkonusu olunca, demir metabolizmasının direkt etkilenmesi durumunda IL-6 etkisi geri planda kalabilir. Gönüllü insan çalışmaları üriner prohepcidin düzeylerinin tek doz oral demir alımıyla çok zaman geçmeksizin arttığını göstermiştir. Demir depolarını etkileyecek düzeyde olmayan tek doz demir preparatının prohepcidin seviyelerini etkilemesi, prohepcidin depo demirinden ziyade serum transferininden etkilendiğini göstermektedir.

Eğer transferrin saturasyonu prohepcidin ekspresyonunu düzenleyebiliyorsa, diğer sinyaller (sitokinler gibi) bu etkinin üzerine çıkabilir. Demirden fakir diet, anemik durumlarda ve hipoksik hallerde hepcidin üretimi azalır. Oysa akut inflamasyonun olduğu durumlarda anemiye meyil olsa bile hepcidin düzeyleri artmıştır (16,37). IL-6'nın stimüle ettiği hepcidin, inflamatuvar indüksiyonun erken döneminde, demirin düzenlenmesinde aldığı rol net değildir.

Prohepcidin ve ferroportin gibi moleküller, intestinal demir absorpsiyonunda, hepatositlerden ve makrofajlardan demir salınımında negatif rol üstlenirler (38,39) ve demirin kullanımını engellerler (40) (Şekil-1). Hemojuvelin de olasılıkla prohepcidin'in çoğalmasında anahtar rol üstlenir. Hemojuvelin prohepcidin mRNA'sını artıran bone morfojenik proteinin yapımına katkıda bulunur.

Serum demir düzeyleri artmış talasemi intermedialı farelerde, prohepcidin düzeyleri azalmıştır (41). Artmış demir ihtiyacı olan fare modellerinde de aynı olay meydana gelir.

Sonuç olarak; prohepcidin'in demir metabolizmasındaki net etkisi, diyetle alınan demirin absorpsiyonunu engellemek, makrofajlardan ve hepatik demir depolarından demirin salınımını azaltmak olarak özetlenebilir (Şekil-1). Hpcidin düzeylerinin artarak, kronik hastalık anemisinin patogenezinde (16,35,42,43,44) ve düzeylerinin azalmasına bağlı olarak hereditör hemokromatozisin patogenezinde oynadığı rol çalışmalarla gösterilmiştir (32,35,45,46,47) (Şekil-1).

Prohepcidin ve İnflamasyon

Prohepcidin'in demir metabolizması, antimikrobiyal aktivite ile immün sisteme sağladığı fayda ve inflamasyonda oynadığı önemli rol çalışmalar arttıkça netleşmektedir. İnsanlarda, KC'in immün cevaptan sorumlu birçok akut faz reaktanın üretimine bulunduğu katkı bilinmektedir. İnflamasyona eşlik eden major patofizyolojik fenomen pozitif akut faz reaktanlarının artışı, negatif akut faz reaktanlarının azalmasıdır (48,49). Bu reaksiyonun olası etkisi defans mekanizmasını güçlendirmek ve adaptasyon mekanizmalarına katkıda bulunmaktır. Enfeksiyonlara, travmaya, infarktlara, malignitelere, romatizmal ve vaskülitik hastalıklara bağlı pozitif akut faz reaktanların düzeyinde anlamlı artış

bilinmektedir. Son birkaç yıldır çeşitli çalışmalar ile demir metabolizmasının anahtar düzenleyicisi olarak bilinen karaciğer kaynaklı prohepcidinin, inflamasyonda oynadığı rol gösterilmiştir (42,44). İlk kez 2001 yılında, Pigeon ve ark. (26), lipopolisakkaridin (gram pozitif bakterilerin hücre yüzeyinde bulunur) infüzyonu sonrası diğer akut faz proteinleri (CRP, ferritin v.s) ile birlikte prohepcidinin düzeylerinin arttığını gösterdi. Prohepcidinin infeksiyon ve inflamasyonun bulunduğu durumlarda düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ve serum demir düzeylerinin azaldığı sonraki çalışmalarla desteklenmiştir.

Journal of Clinical Investigation'da Nemeth, Rivera ve ark. (50)'nin ortaya koyduğu inflamasyon-prohepcidin ilişkisine dair çalışma dikkate değerdir. Deneysel insan ve hayvan modellerin ikisinde de IL-6'nın direkt olarak hepatositleri uyararak, prohepcidin üretimini artırdığı gösterilmiştir. Hecpcidin, intestinal demir absorpsiyonunu, makrofajlardan demir salınımını negatif olarak etkilemektedir. Farelerde turpentin injeksiyonuyla inflamatuvar bir abse oluşturulmuş, daha sonra IL-6 nötralizan antikör injekte edilmiştir. Bu çalışmada hepcidin seviyelerinin artmadığı ve demir düzeylerinin değişmediği gösterilmiştir. Yine bunu destekleyecek bir gönüllü insan çalışmasında, IL-6 infüzyonundan 2 saat sonra idrarda hepcidin düzeylerinin arttığı ve demir düzeylerinin düştüğü ortaya konmuştur (51). Bu iki çalışma ele alındığında şu anda en güçlü olarak söylenecek iddia; IL-6, prohepcidinin primer indükleyicisidir ve bunun neticesi demir düzeylerinde azalmadır. İnflamasyonun başlangıcından hemen sonra demir düzeylerinin hızlıca azalması iddiayı yeterince güçlü kılmaktadır (50). En son Wrighting ve Andrews (52), IL-6'nın STAT-3 (signal transducer and activator of transcription) vasıtasıyla prohepcidini uyardığını göstermişlerdir.

Renal Anemi ve Heparin

Anemi, renal fonksiyonların azalması ile paralel tedrici olarak derinleşmektedir. Majör faktör eritropoetin eksikliği olmakla beraber, hemoliz, kanama ve oksidatif stresin neden olduğu kısalmış eritrosit ömrü diğer etkenlerden bazılarıdır. Hastaların %90'dan fazlası eritropoetin (EPO) stimulan ajanlara (ESA) iyi yanıt verirler.

Kronik renal yetmezlikte, artmış infeksiyon sıklığı, üremik durum, proinflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyleri, yaygın arterioskleroz, uygunsuz diyaliz, bioelverişsiz diyaliz membranların kullanımı nedeniyle kronik inflamasyon sıklıkla sözkonusudur (53-59).

Kronik inflamasyon, ESA'ya dirençli anemide ve KBY'li hastalarda gözlenen Malnutrisyon-Inflamasyon-Anemi Sendromu'nda önemli rol oynar. Böbrek fonksiyonları bozuldukça inflamatuvar belirteçlerin klirensi azalacaktır ve oynadıkları negatif rol, kısır döngü halini alacaktır. Renal fonksiyonları ortadan kaldırmış bir hayvan çalışmasında, TNF-alfa'nın ve IL-1'in düzeylerinin oldukça arttığı gösterilmiştir (60). Rezidüel böbrek fonksiyonu bulunan diyaliz hastalarındaki yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeylerinin, normal böbrek fonksiyonlu hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (61,62). Renal yetmezlikte, endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ile birlikte kardiyovasküler komplikasyonlar bütünün parçaları gibidir (63). İnflamatuvar belirteçlerin aterosklerozun patogenezi ve progresyonundaki önemi gösterilmiştir. Kronik inflamatuvar hastalıklarda, tıpkı aterosklerozda olduğu gibi demir metabolizması da bozulur (64). Renal yetmezlik, kardiyovasküler hastalıklarda ve aterosklerozda tek başına bir risk faktörüdür. Bu ilişki kuvvetle muhtemel inflamasyonla olan ayrılmaz birlikteliğinden kaynaklanmaktadır. Demir metabolizmasında rol alan belirteçlerin birçoğu direkt olarak inflamasyondan etkilendiği için, demir eksikliğinin fonksiyonel demir eksikliğinden ayrımı oldukça

zordur. KBY'li hastalarda hafif veya ılımlı inflamasyon mevcut olup, romatoid artrit (RA) ve malignitelerdekine benzer bir durum söz konusudur. Allen ve ark. (65), artan EPO ihtiyacı ile inflamatuvar aktivitenin birebir ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fonksiyonel demir eksikliği bulunan hastalarda (yüksek ferritin düzeyi, düşük TSAT, kötü demir emilimi, hepatosit ve makrofajlardaki demir salımında bozulma) proinflamatuvar sitokinlerin prohepcidin ile etkileşimi, EPO direncini açıklayabilir tezi güçlenmektedir. KBY'li ve anemisi bulunan hastalarda normal insanlara göre serum prohepcidin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (81).

EPO'ya direnç sözkonusu ise, demir eksikliğini ve inflamasyonu mutlaka değerlendirmemiz gerekir. Eğer hastada yüksek ya da normal ferritin düzeyi ile düşük TSAT birlikte ise sıklıkla fonksiyonel demir eksikliğinden bahsedilebilir (67). Aynı zamanda destekleyen faktörlerden biri de yüksek CRP düzeyleridir (67). Deneysel çalışmalarda yükselen prohepcidin düzeylerini takiben bir süre sonra serum TSAT'in azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte serum ya da idrar hepcidin düzeyinin, inflamasyona bağlı anemisi bulunan hastalarda serum ferritini ile ciddi korelasyonu gösterilmiştir (42). Hecpidinin hepatik demir depoları ve hemoglobinle paralelliği gösterilmiştir (68). KBY'li hastalarda azalmış klirens, kronik inflamasyon, diyalizin kendisi ve/veya yetersiz diyaliz yüzünden hepcidin düzeyleri persistan biçimde yüksek saptanmaktadır (69).

STATİNLER

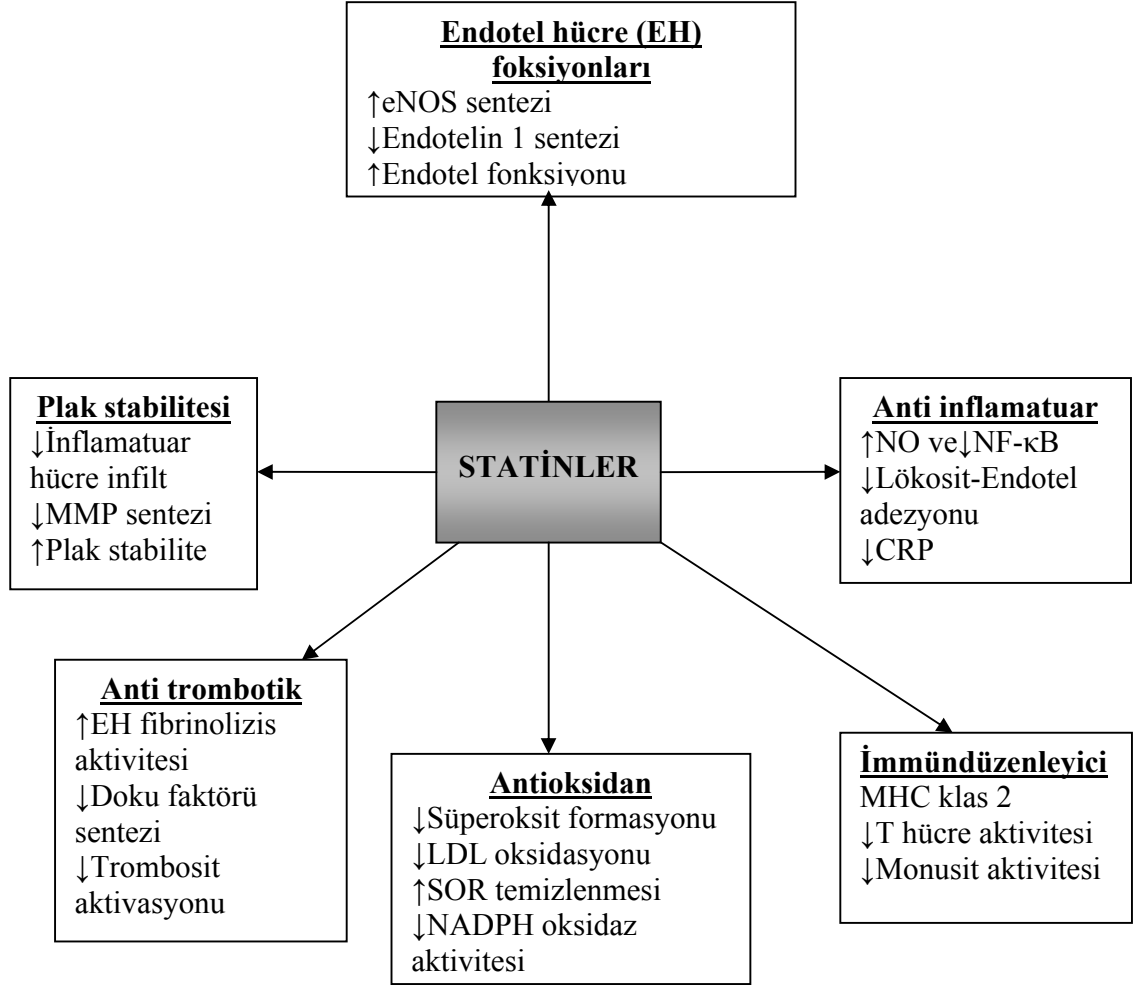
Statinler HMGCöA (3-hidroksimetil-3-metil-glutaril-coenzim-A) redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini baskırlar. Statinlerin bu özellikleri ilk kez 1973'de Akira Endo ve arkadaşları tarafından fark edilmiştir. Bu araştırmacılar Penicillium citrinum'dan izole edilen ve antibiyotik özellikte olan mevastatinin, köpeklerde kolesterol sentezindeki hız kısıtlayıcı enzimi inhibe ederek etki

gösterdiğini keşfetmişlerdir. Ancak bu grup ajanların hiperkolesterolemi tedavisindeki önemleri 1990'larda geniş çaplı araştırmalarla fark edilmiştir (142). Kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı bir basamak olan HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe eden ilaçlar kolesterol sentezini azaltırlar (70). Bu enzimi inhibe eden ilaçlar, HMG-CoA redüktaz enziminin doğal substratından daha fazla enzime affinite göstererek HMG-CoA redüktaza yarışmalı bağlanır ve enzim aktivitesini inhibe ederler (71). HMG-CoA redüktaz karaciğer ve diğer dokularda kolesterol oluşumunda hız kısıtlayıcı bir enzimdir (72). Statinler bu enzimi inhibe ederek hepatositlerdeki kolesterol düzeyini azaltır, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) reseptörlerinin ekspresyonunu uyarır ve LDL kolesterolün dolaşımdan uzaklaştırılmasına katkıda bulunurlar (72-73). Statinler; emilim, proteinlere bağlanma ve dolaşımdan uzaklaşma oranları bakımından farklılıklar gösterirler (74). Yine LDL, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol ve trigliserid düzeyleri üzerine olan etkileri de birbirinden farklılıklar gösterir (74).

Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Bu gruptaki etkiler; antiinflamatuvar, immünomodülatuar, antitrombotik, vasküler korunma, angiogenezis, plak stabilitesi, endotel fonksiyona olan katkıları şeklinde sıralanabilir (Şekil-2). Statin kullanımına bağlı olarak gelişen antiinflamatuvar etkinin oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir. Endothelin-1, Interlökin-6, vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ve Trombosit kaynaklı büyüme faktör (PDGF) düzeylerinde azalma; Nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aktivasyonunda azalma, Nitrik oksit düzeyinde artma, endotelyal hücre aktivasyonunda, C-reaktif protein (CRP) düzeyinde ve proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1 β ve TNF-alfa) azalma, Peroksizom çoğalmasını aktive eden reseptör-alfa (PPAR- α) düzeyinde artış, Apolipoprotein A1 ekspresyonunun uyarılması, LDL oksidasyonunun inhibisyonu

ve bazofillerden histamin üretiminin inhibisyonu, inflamasyonun önlenmesindeki yollardan bazılarıdır (75-77).



MMP: Matriks metalloproteinaz, **eNOS:** Endotelial nitrik oksit sentetaz, **CRP:** C reaktif protein, **NF-κB:** Nükleer faktör kappa B, **MHC:** Majör histokompatibilite antijeni.

Şekil-2: Statinlerin kolesterol düşürücü etkiden bağımsız pleiotropik etkileri. (Am J Kidney Dis 2005;45,2-14'den uyarlandı)

Amaç

Prohepcidin'in demir parametrelerinden, EPO kullanımından ve inflamasyon düzeyinden hangi ölçüde etkilendiğini göstermeyi planladık. KBY'de oluşan kronik inflamasyona bağlı anemide, statinin anti-inflamatuar etkisinden yararlanarak anemiye katkı sağlamayı hedefledik. Prohepcidin'in statin tedavisinden nasıl etkilendiğini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışmaya 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (U.Ü.T.F) İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz ve Periton Diyaliz Ünitesinde, KBY nedeniyle en az 6 aydır izlenmekte olan, ayaktan düzenli hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizine (PD) alınan, renal anemisi mevcut olup, statin kullanım endikasyonu olan 18 yaşın üzerindeki stabil hastaların dahil edilmesi planlanmıştır. Hemodiyaliz ve Periton Diyaliz ünitesinde takip edilmekte olan toplam 40 hasta (22 E, 18 K) tıbbi verilerine ve hasta kartlarına göre değerlendirilmiştir. Son 1 ayda statin kullanımı, non-steroidal anti-inflamatuar (NSAI) ilaç veya immünsupresif tedavi kullanımı, malignite, vaskülit, akut veya kronik enfeksiyon, hemoglobinopati, alüminyum toksisitesi, B12, B6 ve folik asit eksikliği, son 3 ay içinde aktif inflammatuar durum, karaciğer veya solunum sistemi hastalığı, akut veya kronik kan kaybının varlığı (Hgb düzeyinde >2 g/dl azalma olması) ve son 6 ay içinde hastaneye yatış öyküsü dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir. En az 6 aydır HD tedavisi alan, katılımdan önceki 3 ay boyunca anemisi olan hastaların çalışmaya alınması planlanmıştır.

Vakalardan çalışmanın başında bazal anemi, inflamasyon belirteçleri ile birlikte prohepcidin düzeyleri ölçülecektir. İnflamasyon düzeyine göre (hs-CRP < 6 ng/l ve hs-CRP > 6 ng/l) iki gruba ayrılacaktır. Kontrol ve tedavi grupları

seçildikten sonra, 2 aylık 80 mg fluvastatin (Lescol XL) tedavisi sonrasındaki ölçümlerle kıyaslanacaktır.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür ve U.Ü.T.F. Etik Komitesi'nden onay alınmıştır. Çalışma öncesinde tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam vermişlerdir.

Hemodiyaliz programında olan hastalar haftada 3 kez, 4 ile 5 saat diyalize alınmışlardır. Diyalizler F6 polisülfon kapiller (Gambro) kullanılarak standart setlerle (Fresenius 2008 device makine ile) uygulanmıştır. İçeriği (mM'de) 140 Na⁺, 2.0 K⁺, 1.5 Ca²⁺, and 0.5 Mg²⁺ olan bikarbonatlı diyalizat kullanılmıştır. Kan akım oranı 250-300 ml/dk ve diyalizat akım oranı 500 ml/dk olarak belirlenmiştir. Periton Diyaliz programında olan hastalarımız aletli periton diyaliz (APD) veya sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) programında olup, diyaliz için %1.36, %2.27 ve %3.86 glukoz içeren diyalizat maileri ile birlikte bazı hastalarda aa.'li diyalizat mai kullanılmaktaydı. Her hastaya sıvı kısıtlaması ile 1.2 g/kg/gün protein, 50 mmol sodyum, sınırlı potasyum ve fosfat içeren diyet önerilerek sabit ultrafiltrasyon hacmi sağlanmıştır. Hastaların diyalize girme nedenleri glomerülo nefrit (n=6), hipertansiyon (n=4), tübüler nekroz (n=1), polikistik böbrek hastalığı (n=3), kronik piyelonefrit (n=5), diyabetik nefropati (n=1), Alport sendromu (n=5) ve etiyojisi bilinmeyen (n=15) olarak belirlenmiştir.

Çalışma Dizaynı

Tıbbi bilgiler hastaların diyaliz kartlarından elde edildi. Tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Hastaların nütrisyonel değerlendirmesinde subjektif global değerlendirme skorları A (iyi beslenmiş) olarak saptandı. Çalışmanın başlangıcında tüm hastalardan kan numuneleri alındı (bazal). Hastalar 2 gruba ayrıldı: A grubu: hs-CRP < 6 ng/l (n:26) , B grubu: hs-CRP > 6

ng/l (n:14) . Daha sonra A grubu tedavi - kontrol (n:13/13) ve B grubu tedavi-kontrol (n: 9/5) gruplarına ayrıldı. Tedavi gruplarına Fluvastatin 80 mg (Lescol XL) verildi. 8. hafta sonunda tekrar tüm hastalardan kan numuneleri alındı.

Laboratuvar Ölçümleri

Hastalar diyaliz seansından önce değerlendirildiler. Prediyaliz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben, iki kuru tüp ve bir hemogram tüpüne, 0.18 x 40 mm'lik iğne yardımı ile (Vacutainer, İngiltere) antekubital venden alındı. Kuru tüpteki kan örnekleri 3000 x g'da 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Hemen çalışılmayacak olan parametreler [prohepcidin, yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP)] için ayrılan örnekler -20°C'de saklandı.

Serum glikoz, üre, kreatinin, ürik asit, albümin, Fe, total Fe bağlama kapasitesi (TDBK) otoanalizatör (Aeroset System Abbott, Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Illinois, USA); Hgb, hematokrit (Htc), eritrosit (kırmızı kan hücresi, RBC), lenfosit ve trombosit değerlerini içeren tam kan sayımı otoanalizatör (Abbott Cell-Dyn 3700SL, Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Illinois, USA); ferritin kemilüminesans yöntemi (DPC Immulite 2000, Scientific Affairs, DPC Biermann, Germany) ile ölçülmüştür. Prohepcidin ve hsCRP, -20°C'da saklanmış olan örneklerden ELISA metod (BNII, Dade Behring, Marburg GmbH, USA) ile bakılmıştır.

TSAT yüzdesi hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$TS (\%) = Fe/TDBK \times 100$$

Prohepcidin Ölçümü

DRG Hepcidin prohormon kiti, insan serumundaki prohepcidin kantitatif olarak saptanmasına yardımcı olur. DRG Hepcidin prohormon kompetitif inhibisyon temelinde ELISA metoduyla bakılmaktadır. Poliklonal antikolar, hepcidin antijenik bölgesini kaplar. Endojen hepcidin, prohormon antikolarla kaplanmış hepcidin prohormon-biotin konjugatı ile yarışır. Substrat solüsyonu eklendikten sonra, renk yoğunluğu hasta örneğindeki prohepcidin yoğunluğuna göre orantılı olarak azalır. Venöz yoldan toplanan kan, serum ve kan içeriği 2500 devir ile 10°C, 10 dk santrifüje edilir. Kan-20 °C'de saklanır.

Teste başlanırken, 10 mikrolitre+90 mikrolitre tamponize solüsyon ile sulandırılır. 1/10'luk mevcut solüsyona tekrar 90 ml tamponize solüsyon eklenir. Mai 1/100'luk hale getirilir. Test esnasında kullanılacak tüm kitlerin oda sıcaklığına gelmesi beklenir. Diğer yardımcı solüsyonlar çalışılırken köpürtülmemelidir ve test süreci kesintiye uğratılmamalıdır. Kontrol ve test solüsyonlarında kullanılan materyaller karıştırılmamalıdır.

Standart ve kontrol örneklerin içerisine 50'şer ml. Tampon mai konur. Yine standart ve kontrol örneklerin içerisine 100 ml biotin konjugatı ilave edilerek 10 sn karıştırılır. Bu basamakta tam karışım önemlidir. Oda sıcaklığında 120 dk inkübe edilir. Numuneler hızlıca tekrar karıştırılır. Her bir numune 400 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kez seyreltilir. Sensitivitede yıkama basamağı önemlidir. Kontrol ve standart tüplerin her birine 100 mikrolitre enzim kompleksi konulur. Oda sıcaklığında 60 dk inkübe edilir. Biraz önceki gibi yıkama basamağı tekrar edilir. Yine her tüpe 100 mikrolitre substrat solüsyonu konulur. 30 dk oda sıcaklığında inkübe edilir. Enzimatik reaksiyonunu durdurmak için her bir numuneye 100 mikrolitre stop solüsyonu konulur. Stop solüsyonu eklendikten 10 dk sonra netice okunur.

İstatistiksel Analiz

Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda verilerin dağılım yapısına göre, Mann Whitney U testi ve Bağımsız Örneklem t testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon katsayısı kullanarak hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için Pearson Ki Kare ve Fisher'in kesik kare testi kullanılmıştır. Ortalama ve standart sapmalar birlikte verilmiştir. $P < 0.05$ anlamlılık sınırı kabul edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 13.0 programı ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo 1’de verilmiştir. Hastalar hs-CRP düzeylerine göre; hs-CRP<6 ng/l (Grup A) ve hs-CRP>6 ng/l (Grup B) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, diyaliz süreleri benzerdi. KBY sebepleri ve antihipertansif ilaç kullanım oranı benzerdi. Gruplar hematolojik parametreleri açısından karşılaştırıldığında RBC, Hgb, Htc değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Fe ve prohepcidin düzeyleri A grubunda anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.05$) saptandı (Tablo 1). İnflamasyon parametreleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında, hs-CRP ($p<0.001$) ve prohepcidin düzeyleri bakımından ($p<0.05$) anlamlı farklılık saptanırken, ferritin düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Malnütrisyon, inflamasyon parametreleri açısından değerlendirildiğinde total protein, albümin, ürik asit düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Lipid profili açısından total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri A grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Gruplar arasında EPO ihtiyaçları açısından başlangıç değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	A GRUBU (n = 26) (hs-CRP < 6 ng/l)	B GRUBU (n = 14) (hs-CRP > 6 ng/l)
Yaş (yıl, oran)	46.0 ± 12.3 (18-65)	47.0 ± 14.4 (29-77)
Cinsiyet (erkek/kadın)	13 / 13	5 / 9
Diyaliz süresi (ay, oran)	82.5 ± 72.3 (7-252)	92.5 ± 71.1 (9-240)
Diyaliz tipi (HD/PD)	14/12	7/7
Hipertansiyon	10	6
DM	-	2
Kalp yetmezliği	2	2
Primer Hastalık		
Glomerülonefrit	3	2
Hipertansiyon	2	2
Polikistik böbrek	3	1
Tübülonekroz	1	-
Alport sendromu	3	2
Diyabetik nefropati	-	1
Kronik piyelonefrit	4	-
Amiloidoz	1	-
Etiyolojisi bilinmeyen	9	6
RBC (x 10⁶/ µL)	3.88 ± 0.7	3.61 ± 0.65
Hgb (g/dl)	11.52± 1.37	10.88 ± 1.54
Htc (%)	34.0 ± 4.3	32.0 ± 5.0
Fe (µg/dl)	91.1 ± 40.8	59.8 ± 36.9 *
TDBK (µg/dl)	240.5 ± 62.7	220.4± 77.5
TSAT (%)	41.97± 24.8	33.1± 31.9
Ferritin (ng/ml)	1140 ± 947	634 ± 478
hs-CRP (mg/dl)	2.66 ± 1.70	9.8 ± 0.74***
Prohepcidin (ng/ml)	316.3± 110.4	263.6± 56.1 *
Ürik asit (mg/dl)	5.7 ± 1.64	6.8 ± 1.7
T. protein (g/dl)	6.9 ± 0.52	6.7 ± 0.48
Albümin (g/dl)	4.2 ± 0.43	3.9 ± 0.4
T. kolesterol (mg/dl)	216 ± 64	203 ± 54
HDL (mg/dl)	47 ± 12	42 ± 10 *
Trigliserid (mg/dl)	186 ± 79	250 ± 125
LDL (mg/dl)	131 ± 52	130 ± 31.4
EPO ihtiyacı (ü/kg/hafta)	2942 ± 3329	4000 ± 4206

HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyaliz, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, Fe: demir, TDBK: total demir bağlama kapasitesi, TSAT: transferin satürasyonu, LDL: düşük dan siteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, hs-CRP: yüksek duyarlıklı C reaktif protein, EPO: eritropoetin,

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Hs-CRP ve serum demir düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde (Tablo 2), hs-CRP ile Fe ($p < 0.01$, $r: -0.422^{**}$) arasında negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde idi. Diğer anemi parametreleri ile hs-CRP arasında negatif korelasyon mevcut iken, yine prohepcidin ile de aralarında negatif korelasyon ($p: 0.41$, $r: -0.338^*$) mevcuttu.

Demir eksikliği ve inflamasyondan aynı anda etkilenen ferritin, diğer demir düzeyi parametreleri ile (Fe, TSAT) olduğu gibi hs-CRP ile negatif korelasyon ilişkisi içerisinde ($p: 0.82$, $r: -0.279$) olması, çalışmaya alınan hastalarda Fe ve TSAT düzeylerinin, hs-CRP yüksek olsa dahi, prohepcidini öncelikli olarak etkilediğini göstermiştir. Ferritin, Fe ve TSAT düzeyleri ile pozitif korelasyonu ($p < 0.01$, $r: 0.524^{**}$), ($p < 0.01$, $r: 0.527^{**}$) ve TDBK ($p: .001$, $r: -.403^{**}$) ile negatif korelasyonunu saptadık. İki tane inflamasyon-anemi belirtecinin; ferritin ve prohepcidin pozitif korelasyonu ($p: 0.009$, $r: .423^{**}$), demir indekslerinin prohepcidin üzerine, inflamasyona göre ön planda etken olduğu tezinin altını bir kez daha çizmektedir.

Tablo 2: Bazal İnflamasyon- anemi parametreleri arasındaki korelasyonlar

	hsCRP	Prohepcidin	Ferritin
RBC-r	-.117	-.085	-.155
p	.472	.618	.338
Hgb-r	-.142	-.121	-.284
p	.383	.476	.076
Htc-r	-.154	-.058	-.236
p	.342	.734	.142
hsCRP-r	1	-.338(*)	-.279
p		.041	.082
Prohepcidin-r	-.338(*)	1	.423(**)
p	.041		.009
Fe-r	-.422(**)	.174	.524(**)
p	.007	.303	.001
TDBK-r	-.067	-.246	-.403(**)
p	.680	.141	.010
TSAT -r	-.220	.0.288	.527(***)
p	.172	.083	.134
Ferritin-r	-.279	.423(**)	1
p	.082	.009	

Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, Fe: demir, TDBK: total demir bağlama kapasitesi, TSAT: transferin satürasyonu, hs-CRP: yüksek duyarlıklı C reaktif protein, r= pearson korelasyon katsayısı, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Tablo 3'te hs-CRP < 6 ng/l olan grupta fluvastatin 80 mg ile 2 ay tedavi edilen grup (Grup A-tedavi), hiç tedavi verilmeyen kontrol grubu (Grup A-kontrol) ile karşılaştırıldı. Statin tedavi endikasyonu olan grup (Grup A-tedavi), kontrol grubu (Grup A-Kontrol) ile kıyaslandığında, bazal değerler açısından sadece total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında anlamlı farklılık (p<0.01) mevcuttu. Bunun sebebi; tedavi grubuna statin kullanım endikasyonu olan hastalar seçildiği içindir. 2 aylık takip sonucu, 2 grup kıyaslandığında % değişim olarak, anemi, İnflamasyon ve malnütrisyon belirteçlerinde, tedavi ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Tablo 3: hs-CRP < 6 ng/l grubunda (grup-A tedavi ve kontrol) bazal ve 2. ay % değişimleri

Grup A-kontrol (n:13)	Bazal 0. ay	% değişim
RBC (x 10 ⁶ / µL)	3.94 ± 0.92	0.3 ± 14
Hgb (g/dl)	11.74 ± 1.65	- 2 ± 15
Htc (%)	34.7 ± 4.96	- 1.5 ± 13
Prohepcidin (ng/ml)	280.5±66.4	- 5 ± 23
Fe (µg/dl)	95.4 ± 41.7	-16.6 ± 27
TDBK (µg/dl)	241.1 ± 78.0	2.8 ± 13.8
TSAT (%)	45.6 ± 87.6	-16.1 ± 30.4
Ferritin (ng/ml)	1189 ± 899	0.14±0.65
Ürik asit (mg/dl)	5.85±1.85	3.6 ± 12
T. protein (g/dl)	7.06±0.53	- 3.1 ± 9.5
Albümin (g/dl)	4.25±0.32	-4.7 ± 95
T. kolesterol (mg/dl)	181.8±37.2	-2 ± 14
HDL (mg/dl)	44.6±8.9	8.8 ± 17
Trigliserid (mg/dl)	166.3±60.9	- 4.1 ± 28
LDL (mg/dl)	103.9±27.1	- 6.2 ± 0.21
EPO ihtiyacı (ü/kg/hafta)	2538±3125	-16 ± 40
Grup A- tedavi(n:13)	Bazal 0. ay	Tedavi sonrası (2. ay) % değişim
RBC (x 10 ⁶ / µL)	3.84±0.5	0.3 ± 12
Hgb (g/dl)	11.30±1.06	0.5 ± 8
Htc (%)	33.5±3.64	2.4 ± 10
Prohepcidin (ng/ml)	349.4±133.7	-17 ± 29
Fe (µg/dl)	86.9±41.2	18.9 ±57.2
TDBK (µg/dl)	240±46	8.61 ± 18.8
TSAT (%)	38.4±22.2	14.3 ± 63
Ferritin (ng/ml)	1091±1027	18 ± 65
Ürik asit (mg/dl)	5.58±1.85	-2.56 ± 17
T. protein (g/dl)	6.8± 0.52	1.7 ± 8.4
Albümin (g/dl)	4.14± 0.52	-0.0 ± 8
T. kolesterol (mg/dl)	250.4± 68.9**	-9.5 ± 21
HDL (mg/dl)	49.5±14.5	-18.8 ± 11
Trigliserid (mg/dl)	206.7±92.2	+0.0 ± 28
LDL (mg/dl)	160.65±58.1**	-34 ± 54
EPO ihtiyacı (ü/kg/hafta)	3346±3601	17 ± 71

Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, Fe: demir, TDBK: total demir bağlama kapasitesi, TSAT: transferin satürasyonu, LDL: düşük dan siteli lipoprotein, HDL: yüksek dan siteli lipoprotein, EPO: eritropoetin * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Tablo 4: hs-CRP > 6 ng/l grubunda (grup-B tedavi ve kontrol) bazal ve 2. ay % değişimleri

Grup B-kontrol (n:5)	Bazal 0. ay	% değişim
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3.87±0.45	- 2 ± 17
Hgb (g/dl)	11.4±1.33	- 43 ±13
Htc (%)	33.9±3.91	- 21 ± 15
Prohepcidin (ng/ml)	248.2±29.4	16 ± 31
Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	51.2±26.08	- 20 ± 34
TDBK ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	204.8±71.7	0.00 ± 33
TSAT (%)	30.3±27.6	-3 ± 33
Ferritin (ng/ml)	538.2±489.4	12 ± 63
Ürik asit (mg/dl)	6.84±1.34	+0.00 ± 0.7
T. protein (g/dl)	6.6±0.72	6.7 ± 5.6
Albümin (g/dl)	3.84±0.53	9.7 ± 9.7
T. kolesterol (mg/dl)	171.0±63.8	21 ± 46
HDL (mg/dl)	41.4±13.6	11 ± 19
Trigliserid (mg/dl)	289.4±165.1	16 ± 66
LDL (mg/dl)	113.3±22.2	-127 ± 12
EPO ihtiyacı (ü/kg/hafta)	3600±4979	-25 ± 35
Grup B tedavi (n:9)	Bazal 0. ay	Tedavi sonrası (2. ay) % değişim
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3.47±0.73	10 ± 20
Hgb (g/dl)	10.6±1.7	6.8 ± 11
Htc (%)	31.0±5.4	12 ± 20
Prohepcidin (ng/ml)	274.5±69.7	23 ± 41
Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	64.6±42.4	5.6±0.46
TDBK ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	229.1±83.4	17±37
TSAT (%)	34.7±35.6	13±60
Ferritin (ng/ml)	688±493.6	-18±29
Ürik asit (mg/dl)	6.84±1.34	-0.3 ± 1
T. protein (g/dl)	6.8±0.32	1.9±7.5
Albümin (g/dl)	4.0±0.31	-0.0±9.9
T. kolesterol (mg/dl)	221±41.8	-8.6 ± 8.8*
HDL (mg/dl)	42.7±8.07	1.3 ± 22
Trigliserid (mg/dl)	228.2±101.5	29±60
LDL (mg/dl)	134.4±33.1*	-32 ± 28
EPO ihtiyacı	3600±4980	18 ±71

Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, Fe: demir, TDBK: total demir bağlama kapasitesi, TSAT: transferin satürasyonu, LDL: düşük dan siteli lipoprotein, HDL: yüksek dan siteli lipoprotein, EPO: eritropoetin * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Tablo 4’de hs-CRP > 6 ng/ml olan hasta grubunda fluvastatin 80 mg ile 2 ay tedavi edilen grup (Grup B-tedavi), hiç tedavi verilmeyen kontrol grubu (Grup B-kontrol) ile karşılaştırıldı. Başlangıç değerleri kıyaslandığında, sadece LDL değerleri açısından anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptandı. 2. ay sonundaki değerler kıyaslandığında sadece total kolesterol değerleri açısından istatistiksel anlamlılık ($p<0.05$) saptandı. Tedavi grubunda total kolesterol değerleri %8.6 azalmıştı. Hematolojik parametreler değerlendirildiğinde tedavi grubunda Hgb %6.8, Htc %12, RBC %10 artmıştı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Prohepcidin düzeyleri de tedavi grubunda, anemi parametrelerindeki düzelmeye paralel % 23 artmıştı.

Tablo 5’te fluvastatin 80 mg tedavisi alan tedavi grupları (grup A-tedavi, grup B-tedavi) arasındaki ilişki incelendi. Grup A-tedavi grubunda sırasıyla RBC, Hgb, Htc değerlerindeki artış, %0.3, %0.5, %2.4 iken, Grup-B tedavi grubunda %10, %6.8, %12 saptandı. Bununla birlikte anemideki düzelmelerin, inflamasyona göre daha baskın bir şekilde prohepcidini etkilemesi dolayısı ile prohepcidindeki % değişim grup B-tedavi grubunda, grup A-tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ($p<0.05$, % 23 \pm 0.41*) daha yüksekti.

Tablo 5: hs-CRP < 6 ng/l grubu (grup-A tedavi) ile hs-CRP > 6 ng/l grubu, bazal ve 2. ay % değişimleri

Grup A-tedavi(n:13)	Bazal 0. ay	Tedavi sonrası (2.ay) % değişim
RBC (x 10⁶/ µL)	3.84±0.5	0.3 ± 12
Hgb (g/dl)	11.30±1.06	0.5 ± 8
Htc (%)	33.5±3.64	2.4 ± 10
Prohepcidin (ng/ml)	349.4±133.7	-17 ± 29 *
Fe (µg/dl)	86.9±41.2	18.9 ±57.2
TDBK (µg/dl)	240±46	8.61 ± 18.8
TSAT (%)	38.4±22.2	14.3 ± 63
Ferritin (ng/ml)	1091±1027	18 ± 65
Ürik asit (mg/dl)	5.58±1.85	-2.56 ± 17
T. protein (g/dl)	6.8± 0.52	1.7 ± 8.4
Albümin (g/dl)	4.14± 0.52	-0.0 ± 8
T. kolesterol (mg/dl)	250.4± 68.9	-9.5 ± 21
HDL (mg/dl)	49.5±14.5	-18.8 ± 11
Trigliserid (mg/dl)	206.7±92.2	+0.0 ± 28
LDL (mg/dl)	160.65±58.1	-34 ± 54
EPO ihtiyacı (ü/kg/hafta)	3346±3601	17 ± 71
Grup B- tedavi(n:9)	Bazal 0. ay	Tedavi sonrası(2.ay) % değişim
RBC (x 10⁶/ µL)	3.47±0.73	10 ± 20
Hgb (g/dl)	10.6±1.7	6.8 ± 11
Htc (%)	31.0±5.4	12 ± 20
Prohepcidin (ng/ml)	274.5±69.7	23 ± 41*
Fe (µg/dl)	64.6±42.4	5.6±0.46
TDBK (µg/dl)	229.1±83.4	17±37
TSAT (%)	34.7±35.6	13±60
Ferritin (ng/ml)	688±493.6	-18±29
Ürik asit (mg/dl)	6.84±1.34	-0.3 ± 1
T. protein (g/dl)	6.8±0.32	1.9±7.5
Albümin (g/dl)	4.0±0.31	-0.00±9.9
T. kolesterol (mg/dl)	221±41.8	-8.6 ±8.8
HDL (mg/dl)	42.7±8.07	1.3 ± 22
Trigliserid (mg/dl)	228.2±101.5	29±60
LDL (mg/dl)	134.4±33.1	-32 ± 28
EPO ihtiyacı (ü/kg/hafta)	3600±4980	18 ±71

Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, Fe: demir, TDBK: total demir bağlama kapasitesi, TSAT: transferin satürasyonu, LDL: düşük dan siteli lipoprotein, HDL: yüksek dan siteli lipoprotein, EPO: eritropoetin * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Bazal olarak EPO verilen 22 hasta mevcuttu. Prohepcidin ile demir, TDBK, TSAT ve ferritin arasında korelasyon saptamadık. Fakat prohepcidin ile hs- CRP arasında negatif korelasyon ($p<0.01$, $r= -0.568^{**}$), EPO dozları ile de negatif korelasyon ($p<0.05$, $r= -0.520^*$) saptadık. Fakat bizim çalışmamızda prohepcidin ile anemi-demir parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık ve hs-CRP ile de negatif bir korelasyon mevcuttu. Demek ki bu iki etkinin (anemi ve İnflamasyon) üzerine çıkan bir etki söz konusudur. Analizi incelediğimizde (Tablo 6), en son çalışmaları (99) destekler nitelikte şu sonuca ulaştık; prohepcidin ve EPO dozları arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ($p<0.05$, $r= -0.520^*$).

Tablo 6: Bazal olarak EPO alan 22 hastada Pearson korelasyon analizi

	Hgb	Htc	hsCRP	Prohepcidin	Fe	FEBK	TSAT	Ferritin	EPO
Hgb-r	1	.919(**)	-.388	.214	.116	.207	.175	-.093	-.280
p		.000	.074	.351	.606	.355	.435	.680	.207
n	22	22	22	21	22	22	22	22	22
Htc-r	.919(**)	1	-.434(*)	.283	.145	.212	.172	.050	-.224
p	.000		.044	.213	.519	.344	.445	.827	.315
n	22	22	22	21	22	22	22	22	22
hsCRP-r	-.388	-.434(*)	1	-.568(**)	-.559(**)	.211	-.400	-.402	.371
p	.074	.044		.007	.007	.345	.065	.063	.089
n	22	22	22	21	22	22	22	22	22
Prohepcidin-r	.214	.283	-.568(**)	1	.126	-.235	-.033	.350	-.520(*)
p	.351	.213	.007		.587	.306	.887	.120	.016
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Fe-r	.116	.145	-.559(**)	.126	1	-.178	.854(**)	.483(*)	-.137
p	.606	.519	.007	.587		.427	.000	.023	.545
n	22	22	22	21	22	22	22	22	22
FEBK-r	.207	.212	.211	-.235	-.178	1	.314	-.502(*)	-.227
p	.355	.344	.345	.306	.427		.154	.017	.310
n	22	22	22	21	22	22	22	22	22
TSAT-r	.175	.172	-.400	-.033	.854(**)	.314	1	.162	-.202
p	.435	.445	.065	.887	.000	.154		.473	.368
n	22	22	22	21	22	22	22	22	22
Ferritin-r	-.093	.050	-.402	.350	.483(*)	-.502(*)	.162	1	.123
p	.680	.827	.063	.120	.023	.017	.473		.587
n	22	22	22	21	22	22	22	22	22
EPO-r	-.280	-.224	.371	-.520(*)	-.137	-.227	-.202	.123	1
p	.207	.315	.089	.016	.545	.310	.368	.587	
n	22	22	22	21	22	22	22	22	22

Hgb: hemoglobin, Htc: hematokrit, RBC: kırmızı kan hücresi, Fe: demir, FEBK: total demir bağlama kapasitesi, TSAT: transferin satürasyonu, hs-CRP: yüksek duyarlılık C reaktif protein, EPO: eritropoetin, r=Pearson katsayısı, n= hasta sayısı, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

Çalışmamızda hastaların bazal değerleri gözönüne alındığında, prohepcidin ile kreatinin (Cr) arasında ($p=0.014$, $r= 0.400^*$), pozitif korelasyon saptadık (Tablo 7). Büyük kısmı anürik olan hasta popülasyonunda Cr ile prohepcidin arasındaki korelasyon ilginçtir. Prohepcidin ile total kolesterol ($r= 0.367^*$, $p=0.025^*$) ve LDL kolesterol ($r=0.447^*$, $p=0.011^*$) arasında da pozitif korelasyon saptadık (Tablo 7).

Tablo 7: Bazal hepcidin-malnütrisyon ve lipid parametreleri arasındaki Pearson korelasyon analizi

	Prohepcidin	Üre	Cr	Ü.asit	T.protein	Albümin	T.kolesterol	HDL	TG	LDL
Prohepcidin-r	1	.008	.400(*)	-.087	.213	.295	.367(*)	.267	-.161	.447(*)
p		.964	.014	.608	.206	.076	.025	.111	.340	.010
n	37	37	37	37	37	37	37	37	37	32
Ure-r	.008	1	.234	.329(*)	-.051	.112	-.433(**)	-.485(**)	.034	-.327
p	.964		.146	.038	.755	.492	.005	.002	.835	.055
n	37	40	40	40	40	40	40	40	40	35
Cr-r	.400(*)	.234	1	-.003	.030	.115	-.147	-.094	-.064	-.145
p	.014	.146		.988	.856	.478	.367	.566	.696	.405
n	37	40	40	40	40	40	40	40	40	35
U.asit-r	-.087	.329(*)	-.003	1	.107	.047	-.358(*)	-.413(**)	-.010	-.326
p	.608	.038	.988		.513	.772	.023	.008	.951	.056
n	37	40	40	40	40	40	40	40	40	35
T.protein-r	.213	-.051	.030	.107	1	.663(**)	.090	.168	-.238	.118
p	.206	.755	.856	.513		.000	.582	.301	.139	.501
n	37	40	40	40	40	40	40	40	40	35
Albümin-r	.295	.112	.115	.047	.663(**)	1	-.056	.036	-.274	.026
p	.076	.492	.478	.772	.000		.733	.827	.088	.883
n	37	40	40	40	40	40	40	40	40	35
T.kolesterol-r	.367(*)	-.433(**)	-.147	-.358(*)	.090	-.056	1	.566(**)	.294	.982(**)
p	.025	.005	.367	.023	.582	.733		.000	.066	.000
n	37	40	40	40	40	40	40	40	40	35
HDL-r	.267	-.485(**)	-.094	-.413(**)	.168	.036	.566(**)	1	-.199	.581(**)
p	.111	.002	.566	.008	.301	.827	.000		.219	.000
n	37	40	40	40	40	40	40	40	40	35
TG-r	-.161	.034	-.064	-.010	-.238	-.274	.294	-.199	1	.381(*)
p	.340	.835	.696	.951	.139	.088	.066	.219		.024
n	37	40	40	40	40	40	40	40	40	35
LDL-r	.447(*)	-.327	-.145	-.326	.118	.026	.982(**)	.581(**)	.381(*)	1
p	.010	.055	.405	.056	.501	.883	.000	.000	.024	
n	32	35	35	35	35	35	35	35	35	35

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, U.asit: ürik asit, Cr: kreatinin, T.protein: total protein, T.kolesterol: total kolesterol, LDL: düşük dan siteli lipoprotein, HDL: yüksek dan siteli lipoprotein, TG: trigliserid= Pearson korelasyon katsayısı, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz çalışmamızda diyaliz hastalarında anemi, inflamasyon parametreleri ile hepcidin ilişkisini göstermeyi ve statinlerin anemi, inflamasyon ve hepcidin parametrelerine etkisini araştırmayı amaçladık. Statinlerin anti-inflamatuar etkisinden yararlanarak kronik inflamasyon-anemi döngüsünü kırıp anemiye katkıda bulunmayı hedefledik. Diyaliz hastalarını (HD ve PD) hs-CRP<6 ve hs-CRP>6 değerlerine göre dizayn edip, prohepcidinin EPO dozlarından, Fe parametrelerinden, kronik inflamasyondan ne ölçüde etkilendiğini ortaya koymaya çalıştık. İlk kez, düşük seviyede inflamasyon olan hasta grubunda statin tedavisinin inflamasyon ve anemi belirteci olan prohepcidini anlamlı biçimde azalttığını gösterdik.

Demir, hemoglobin, miyoglobin, redoks reaksiyonlarında rol alan ve enerji metabolizmasında gerekli bir komponenttir. Yaşlı eritrositlerin yıkımı ile günde yaklaşık 20 mg/gün demir tekrar dolaşıma katılır. Plazmadaki demirin çoğu kemik iliğinde eritrosit üretimine katılır. Günlük barsaklar yolu ile kaybedilen demir yaklaşık 1-2 mg/gün'dür ve bu miktar diyetle yerine konulur. Diyetle alınan demir esas olarak duodenumdan emilir ve sistemik demir eksikliği, anemi ve hipoksi durumlarında artmış gereksinim sonucu absorpsiyon artmaktadır. Herediter hemokromatoz'da kaybedilen demir miktarının çok üzerinde demir absorpsiyonu söz konusu olup, aşırı demir karaciğer'de, endokrin organlarda, kalpte ve ciltte birikir. Netice olarak, demir yüklenen organlarda doku hasarı

meydana gelir. Muhtemelen, reaktif oksijen radikallerinin öncelikle sorumlu olduğu mekanizma bu hasara neden olmaktadır. Buna karşın bazen diyetle demir alımı yeterli olmasına rağmen, demirin absorpsiyonu, demirin dolaşıma katılması, demirin mobilizasyonu problemlili olup, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için yeterli demir temin edilememektedir. Bu hadise giriş bölümünde de ifade ettiğimiz gibi, “demir-refrakter anemi”, “inflamasyona bağlı anemi”, “kronik hastalık anemisi” olarak isimlendirilir. Hepsidin keşfi ve ferroportin ile etkileşimi, demir regülasyonundaki rolü, demir absorpsiyon ve dağılımının düzenlenmesinin izahında yeni bir pencere açmıştır. Hepsidin fonksiyonundaki defekt Herediter Hemokromatozis’te ve inflamasyona bağlı anemide gösterilmiştir (83).

Diyet ile alınan ve hemoglobin katabolizması sonucu ortaya çıkıp tekrar dolaşıma katılan demirin çoğu; kan kaybı ve hipoksi gibi eritropoezi uyaran sebepler ortaya çıktığında, eritrosit yapımı için hemoglobin sentezine katılırlar. Bir önceki paragraftaki izahımız ile birlikte; anemi ve hipoksinin hepsidin regülasyonuna katılması sürpriz bir mekanizma değildir (16). Oksijen dağılımı yetersiz olduğunda gelişen cevap daha fazla eritrosit üretimidir. Böylece hepsidin üretimi azalır, inhibitör etkisi azalır ve daha fazla demir barsaklardan emilir, makrofaj ve hepatositlerdeki havuzdan uygun miktarlarda kullanılır. İnsan hepsidin promoteri, hipoksinin indüklediği faktörler için birkaç bölge içermesine rağmen, bu bölgeler tipik değildir ve henüz deneysel olarak da test edilmemiştir. Temel olarak, anemiye hepsidin cevabı, hipoksi, artmış eritropoetin düzeyi, azalmış doku ve plazma demir içeriğinin sonucudur. Bir çalışmada, fenilhidralazınle indüklenen hemolizisle, eritropoezin stimülasyonu beklendiği gibi gerçekleşmiş, fakat radyasyonla eritropoezin eşzamanlı inhibisyonu ciddi anemiye rağmen meydana gelmiştir (84). Bir diğer çalışmada, flebotomi sonrası hepsidin suprese edilmekte olup, kemoterapotiklerle veya eritropoetine karşı verilen antikorlarla eritropoetik cevap inhibe edildiğinde, hepsidin supresyonu ortadan kalkmaktadır (85). Bu çalışmada açığa çıkan hadise; eritropoetik sinyal

demir eksikliği sinyaline baskındır. Talasemi intermedia'lı hastalarda asla eritrosit süspansiyonu verilmese bile, onların üriner hepcidin seviyeleri, yüksek plazma transferin saturasyonu ve sistemik demir yüklenmesine rağmen anlamlı bir biçimde düşüktür (86,87). Tüm bu gözlemler hepcidin sentezinin en önemli baskılayıcısının eritropoetik aktivite olduğunun altını çizmekte olup, kemik iliğinden bu sinyali karaciğerdeki hepcidin sentez bölgesine taşıyan spesifik mediator henüz bilinmemektedir.

Hepcidin yalnızca demir düzenleyici bir hormon değildir, bununla birlikte bağışıklık mekanizması ve demir metabolizması arasındaki en önemli bağlantıyı sağlar. Enfeksiyon ve inflamasyon esnasında hepcidin sentezi demir statusundan ve eritropoetik aktiviteden bağımsız olarak artar (16,26,36,42). İnterlökin-6, insan ve hayvan inflamasyon modellerinin her ikisinde de akut dönemin en önemli mediatörüdür (36,42). IL-6 infüzyonu alan gönüllü insan çalışmasında, üriner hepcidin düzeyleri saatler içerisinde 7.5 kat artmış olup, hepcidin artışına serum demir ve transferin saturasyonunda %30 azalma eşlik etmiştir. Benzer olarak, turpentinin subkutanöz injeksiyonu sonrasında (abse oluşturulmuş), normal farelerde serum demirinde anlamlı düşme gerçekleşirken, IL-6 defisitli farelerde ve hepcidin defisitli farelerde bu cevap komplet olarak saptanamamıştır. Tüm bunlardan sonra şunu söyleyebiliriz; hepcidin-IL-6 aksı, inflamasyona hipoferremik cevapta kritik öneme haiz olup, en azından akut dönemde, inflamasyona bağlı gelişen anemide ana mediatördür. En son çalışmalarda, fare modellerinden elde edilen verilerde, IL-1, TGF-B, BMP-2,4 ve 9'da aynı zamanda hepcidin sentezini regüle eder denmektedir, fakat demir regülasyonundaki rolleri henüz dökümente edilmemiştir (88,89,90).

Şimdi kayda değer soru şudur; inflamatuvar uyaranlara saatler içerisinde nasıl ve niçin hipoferremik cevap oluşmaktadır. Plazma transferin kompartmanı yaklaşık 3 mg demir içermektedir. Eski eritrositlerin yıkımından ortaya çıkan ve dolaşıma katılan demirin her gün yaklaşık 20 mg dolaşımda iş görür. Basitleştirecek olursak, her 3-4 saatte bir plazma demiri turn-over'e uğrar.

Hepcidin, demir turn-overini tam bloklayacak olursa, plazma demirinin saatte yaklaşık %30'u azalır. Farelerde eritrosit yaşam ömrünün kısa olması nedeniyle, hipoferremini daha hızlı gelişir. Hipoferreminik cevap, büyük olasılıkla immün defansta önemli bir role sahiptir.

İnflamasyona bağlı anemi, kronik infeksiyonlarda, non-infeksiyöz yaygın inflamatuvar durumlarda ve bazı kanserlerde yaygın bir sonuçtur. Fakat inflamasyona bağlı anemi sepsis esnasında ancak günler içerisinde gelişir. Kronik inflamasyona bağlı anemi, azalmış plazma demiri, demir bağlama kapasitesi ve makrofajlarda demirin artışı ile karakterizedir. IL-6 ve diğer sitokinler tarafından hepcidin uyarılması (36,42,91,92) ve kemik iliğine demir sunumundaki kısıtlanma, inflamasyona bağlı aneminin fizyopatolojisinde major faktördür (25,42,91,92). Transferrin kompartmanındaki demirin çoğu kemik iliğinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte aşırı hepcidin yüzünden oluşan hipoferremini, hemoglobin sentezi ve eritrosit üretimi için uygun demir miktarını azaltır. Klinik ve deneysel olarak hepcidin fazlalığı anemi ile sonuçlanmaktadır. Ek olarak, hepcidin üretiminin aşırı olduğu transgenic farelerde öldürücü anemi ortaya çıkar (93), ciddi anemi, otonom olarak hepcidin üretilen karaciğer tümörlü nadir vakalarda da gözlenir (94).

Kronik böbrek yetmezliğinde, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, hepcidin seviyeleri, azalmış EPO düzeylerine ve kronik inflamasyona bağlı olarak, yüksektir (95). Aynı zamanda yetersiz diyaliz ve diyaliz membranları da hepcidin yüksekliğinden sorumlu tutulmaktadır. Demir absorpsiyonu diyaliz hastalarında daha düşük düzeydedir (96). Hecpidin, KC.'de ve böbrekte üretilir. Bununla birlikte, eritropoetinin hepcidin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (97). Langsetmo ve ark, ilk kez FG-2216'yi rapor etmişlerdir (98). FG-2216, yeni bir ajan olup, HIF (hipoxia induced factor) prolin hidrosilazın oral olarak aktif inhibitörüdür. Aktive HIF-2 aracılı doğal eritropoezis kaskatında rol alıp, hemoglobini artırır, demir kullanımını duodenumdaki demir transport

molekölünün çoğalmasını artırarak daha etkin hale getirir ve KC'den hepcidin üretimini azaltır (99). Aynı grubun yaptığı bir çalışmada, FG-2216'nın fonksiyonel demir eksikliğinin ve inflamatuvar etkinin üzerine çıkarak eritropoezi stimüle ettiği gösterilmiştir (99).

Kulaksız ve ark.'nın (28) yaptığı bir çalışmada, KBY'li hastalar sağlıklı bireylerle kıyaslandığında prohepcidin düzeyleri yüksek saptanmıştır. 59 hemodiyaliz hastasının tamamı haftada 2-3 kez 3000 U EPO almaktaymış. Bununla birlikte, çalışma hastalarının bazal klinik karakterleri ve bazal hemoglobin değerleri belirtilmemiş idi. Onlar hemoglobin değerini 11 g/dl temel alarak değerlendirmelerini yapmışlar ve iki gruba ayırmışlardır (renal anemisi olan ve olmayan hastalar şeklinde). Çalışmada gruplar arasında prohepcidin ile demir düzeyleri, ferritin ve TSAT arasında korelasyon saptanmamıştır. Malyszko ve ark. 'nın (81), EPO ile tedavi edilen hasta grubunda yaptıkları çalışmada, non-anemik grupta prohepcidin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, fakat ferritin düzeyleri ve EPO dozları daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, bazal olarak EPO alan hasta sayısı 22 idi (Tablo 6). Bunlar arasında bivaryant pearson korelasyon analizi yapıldığında, Kulaksız ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmadakine benzer biçimde prohepcidin ile demir, TDBK, TSAT ve ferritin arasında korelasyon saptamadık. Fakat prohepcidin ile hsCRP arasında negatif korelasyon ($p < 0.01$, $r = -0.568^{**}$), EPO dozları ile negatif korelasyon ($p < 0.05$, $r = -0.520^*$) saptadık. hs-CRP ile prohepcidin arasındaki normal ilişki daha önce sıkça üzerinde durduğumuz gibi, pozitif korelasyondur. Fakat bizim çalışmamızda prohepcidin ile anemi-demir parametreleri arasında herhangi bir korelasyon yok ve hs-CRP ile de negatif bir korelasyon mevcut iken, önerilebilecek tez; demek ki bu iki etkinin (anemi ve inflamasyon) üzerine çıkan bir etki söz konusudur. Analizi incelediğimizde (Tablo 6), en son çalışmaları (99) destekler nitelikte şu sonuca ulaştık; prohepcidin ve EPO düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ($p < 0.05$, $r = -0.520^*$). Demek ki, eritropoetin, anemi ve inflamasyonun üzerinde bir etkiyle prohepcidini

baskılamaktadır. Bizim çalışmamızda, Malyszko ve ark.'nın (81), yaptığı çalışmadan farklı olarak, EPO alan grupta, hastaları Hgb<11 ve >11 g/dl diye iki gruba ayırdığımızda, prohepcidin, Fe, TDBK, TSAT ve ferritin açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Malyszko ve ark.'nın (81) yaptığı çalışmada hastalar, hs-CRP<6 ng/l ve >6 ng/l şeklinde iki gruba ayrılmış ve incelenmiştir. Prohepcidin, hs-CRP>6 ng/l olan grupta anlamlı biçimde daha yüksek saptanmış ve inflamasyonun IL-6 aracılı stimülasyonuna bağlanmıştır. Fakat bu gruplarda, inflamasyonun hepcidini uyaran etkisinin üzerine çıkabilecek demir statusu ve EPO aynı gruplamada standardize edilmemiştir. Bizim çalışmamızda, bilakis hs-CRP<6 ng/l olan grupta, prohepcidin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Tablo 1). Bu sonuç, bir sonraki paragrafta bahsedeceğimiz, Dallailo ve ark.'nın (66) yaptığı çalışma ile koreledir. Yani; demir statusundaki değişiklikler, hepcidini inflamasyondan farklı bir yolla ve onun üzerinde bir etkiyle etkilemektedir. Bizim çalışmamızda, hemoglobinin depo düzeyleri hakkında fikir veren ve aynı zamanda inflamasyon belirteci olan ferritin, Fe, TSAT ile pozitif korelasyon, TDBK ile negatif korelasyon ilişkisi içinde olması ve hsCRP ile anlamlı bir korelasyonu yok iken, prohepcidin ile pozitif korelasyonu, prohepcidin anemi (demir eksikliği) parametrelerinden öncelikli olarak etkilendiği tezini güçlendirmektedir (Tablo 2). Yine bu tezi güçlendirecek biçimde, hs-CRP ile prohepcidin arasında negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi (Tablo 2).

Dallailo ve ark. (66), ilk defa kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda ferritin ve hepcidin ilişkisini çalışmışlardır. Çalışmanın gruplandırılması, klinik olarak ve laboratuvar olarak demir eksikliği, kronik hastalık anemisi ve diğer etyoloji şeklinde ayrılmıştır. Laboratuvar olarak sadece demir, total demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu, ferritin, MCV, MCH ve hepcidin bakılmış ve korelasyon analizleri yapılmıştır. Laboratuvar

olarak değerlendirildiğinde sadece 4 kronik hastalık anemisi vakasının olması ve kronik hastalık anemisi değerlendirilirken salt inflamasyon belirteci bakılmaması, sonraki uzman değerlendirmelerinde eleştirilmiştir (82). Non-diyaliz hastalar olmaları ile birlikte, Nemeth ve ark. (42)'nin 2003 yılında yayımladıkları çalışmaya zıt olarak, demir eksikliği anemisi bulunan grupta, kronik hastalık anemisi bulunan gruba göre hepcidin düzeyleri daha yüksek saptandı. Bu bulgu bizim çalışmamızın indirekt bulguları ile örtüşmekte idi.

Taes ve ark.'nın (100) yaptığı çalışmada, henüz diyalize girmeyen KBY'li hastalarda (n=46), prohepcidin, serum kreatinini, kreatinin klirensi, beta trace protein, Cystatin C arasında korelasyon saptanmıştır. Malyszko ve ark.(101)'nin yaptığı çalışmada, hemodiyaliz hastalarında Cr, reziduel renal fonksiyon, renal transplant alıcılarında GFR, prohepcidin ile korele saptanmıştır. Yine aynı çalışmada serum prohepcidini ile eritrosit indeksleri ve demir düzeyini yansıtan Fe, TDBK, TSAT ve ferritin arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamıza giren tüm hastalar (n=40) diyalize girmekte idi. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda da hastaların bazal değerleri göz önüne alındığında prohepcidin ile Cr arasında (p=0.014 r=0.400*) pozitif korelasyon saptadık (Tablo 7). Cr ile prohepcidin arasındaki pozitif korelasyon, sadece direkt olarak prohepcidinin bozulmuş renal klirensi ile izah edilmesi zor gözükmemektedir. Burada bozulmuş renal fonksiyonun yanı sıra, komplikasyon olarak ortaya çıkan artmış inflamatuvar süreç, renal anemi, belki de oksidatif stres sorumlu tutulabilir. Ayrıca, prohepcidin ile total kolesterol (p=0.025, r= 0.367*) ve LDL kolesterol (p=0.011, r=0.447*) arasında da pozitif korelasyon saptadık (Tablo 7). Malyszko ve ark. (81)'nin yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarında prohepcidin ile albümin ve trigliserid arasında korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmada benzer ilişkiyi gösteremedik. Onlar da, total kolesterol ve LDL kolesterol arasındaki pozitif korelasyondan bahsetmedikleri için, burada genel olarak hastaların standardizasyonundaki problemden söz edebiliriz. Fakat daha

önceki çalışmalarda, lipid, malnütrisyon parametreleri arasındaki ilişki (her zaman biri diğerini doğrulaması da), genel olarak lipid parametreleri ve albümin ile prohepcidin arasındaki anlamlı bağlantılar, metabolizmalarındaki ortak nokta olan, KC fonksiyonlarındaki paralel değişim ile izah edilebilir. Tezimizin konusu kapsamadığından bu konuya değinmiyoruz.

Yaptığımız literatür taramasında, periton diyaliz ve prohepcidin ilişkisini inceleyen sadece 2 adet özet yayına ulaşabildik (102, 103). Birisinde (102), sağlıklı insanlarla kıyaslandığında, prohepcidin ve ferritin, PD hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Prohepcidin, ferritin, hs-CRP, Fe, TSAT, ve TNF-alfa ile pozitif korelasyon, RBC, MCV ile negatif korelasyon içinde idi. İkincisinde (103), hemodiyaliz ve periton diyaliz hastaları kıyaslandığında, hepcidin seviyeleri, hsCRP, ferritin ve EPO gereksinimi hemodiyaliz hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, periton diyaliz hastalarında (n=19), prohepcidin ile ferritin arasında (p=0.006, r=0.625**) pozitif korelasyon saptandı. Bunun dışında, prohepcidin ile total kolesterol (p=0.008, r=0.600**) ve LDL kolesterol (p=0.07, r=0.660*) arasında da pozitif korelasyon saptandı. Hemodiyaliz hastaları ile periton diyaliz hastaları kıyaslandığında, üre (p<0.001), ürik asit (p=0.001), total kolesterol (p=0.027) düzeyleri PD grubunda daha yüksek, EPO gereksinimi (p=0.02) PD grubunda daha az saptanması istatistiksel olarak anlamlılık içeriyordu. Prohepcidin ve hs-CRP açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Pertosa ve ark. (104), hepcidin ekspresyonunun, inflamasyona bağlı artışının, fonksiyonel demir eksikliğine ve üremik hastalarda EPO cevabındaki azalmaya neden olabileceğini öne sürmektedirler. Onlar PD hastalarında serum hepcidin seviyelerindeki azalma ile EPO cevabındaki artışın olduğunu belirtmişlerdir.

KBY'li hastalarda, inflamatuvar sürecin mevcudiyeti, fizyopatolojik olarak, aterogenez, protein-enerji manutrisyonu ve anemi ile sıkı bir ilişki içerisinde olup kısır döngünün çıkış noktasıdır (115-117). KBY, ateroskleroz ve kardiyovasküler

hastalıklar açısından major bir risk faktörüdür. Bunda da ortaya çıkan inflamatuvar süreç önemli bir etkidir.

İnflamatuvar sürecin KBY'de sık karşılaşılan bir problem olduğunu ifade etmiştik. Bunun sebebi olarak da; artmış infeksiyonların, üremik durumun, proinflamatuvar sitokinlerin artması ve azalmış klirensi, artmış volüm yükü ve endotoksemi, oksidatif ve karbonil stres, azalmış antioksidan seviyeleri, artmış ateroskleroz sıklığı v.s. olduğuna giriş bölümünde değinmiştik. Bu tanımlama da netice, yani inflamasyon, net olarak ifade edilebilmekle birlikte, sebepler çok muhteliftir. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki diyaliz hastalarının, % 30-60 oranında artmış CRP düzeylerine sahip olduğu ifade edilmektedir (107-114).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, inflamasyonun ciddiyetini tespit etmede bir görüş birliği yoktur. Kronik inflamasyonun eşlik ettiği hastalıklarda kullanılan bir kaç inflamasyon belirteci, KBY'de de kullanılmaktadır (118-127); CRP, ferritin veya fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının seviyeleri, inflamasyonun akut döneminde genellikle yükselir. Artmış CRP düzeylerinin, diğer kardiyovasküler risklerden bağımsız bir şekilde, kardiyovasküler riski artırdığına dair yayınlar giderek artmaktadır. Albümin ve transferrin gibi negatif akut faz reaktantları, inflamatuvar sürecin erken fazında azalır ve bunlar genellikle nutrisyon belirteci olarak da kullanılır. Kronik inflamatuvar süreçte, CRP, ESH, serum amyloid A protein ve çeşitli interlökinleri içeren sitokinler yükselir. Renal yetmezlikli hastalardaki inflamasyonda santral rolü IL-6'nın oynadığından bahsetmiştik.

CRP, klasik bir akut faz reaktantıdır. Ciddi enfeksiyon ya da inflamasyon durumlarında CRP yaklaşık 500 kata kadar artış gösterebilir. Çoğu akut faz reaktantının antiinfektif olduğu düşünülmektedir. Akut faz reaktantları aynı zamanda antiinflamatuvar bir rol de oynamaktadırlar. Akut faz reaktantlarının prokoagülan etkileri olduğu da bilinmektedir. Akut faz reaktantlarının, tekrarlanarak aktive olmaları veya uzun süre boyunca aktive kalmaları

organizmaya zararlı hale gelebilmektedir. Sağlıklı, asemptomatik kişilerde, yüksek-normal sınırlarda bir CRP ölçümü angina pektoris, miyokard infarktüsü ve ölüm riskinde bir artış ile ilişkili görünmektedir. Aslında, yüksek normal sınırlarda bir CRP düzeyi hastada normalin altında bir lipid düzeyi olsa bile artmış bir KAH riski ile beraberdir (143).

İnflamasyonun olduğu ve olmadığı KBY'li hastaları ayırt etmede, hangi belirteci, hangi eşik düzeylerde pozitif ya da negatif kabul edelim tartışması üzerine birçok çalışma yapılmıştır (107, 118, 128 -133).

91 hemodiyaliz hastasının yer aldığı bir survival çalışmada, çalışmanın sonunda yaşayan hastalarda ortalama CRP düzeylerini 3.4 mg/l, ölenlerin ortalama CRP değerini 10.1 olarak saptanmıştır (107).

Başlangıç serum CRP düzeyleri ortalama 7 mg/l olan 240 periton diyalizi hasta, 41 haftalık prospektif bir süreçte değerlendirildiğinde, kardiyovasküler olay gelişen 81 hastanın ortalama CRP düzeyleri 27 mg/l idi (128).

Bir başka seride, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının başlangıç ortalama IL-6 düzeyleri, 7.2 ve 5.6 pg/ml tespit edilmiştir (129). Hasta grupları IL-6 düzeylerine göre 4 gruba bölündüklerinde, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında en yüksek IL-6 seviyelerine sahip olan hastalarda mortalite en yüksek saptanmıştır.

Bir çalışmada, önceki çalışmaların verileri toplanıp değerlendirildiğinde, 230 hemodiyaliz hastası, 28 non-diyaliz vaka, kontrol grubu olarak ele alınmıştır. Burada IL-1,2,4,5,6,12,13 düzeyleri hemodiyaliz grubunda anlamlı olarak artmıştır (118).

Kalantar-Zadeh ve ark. (134)'nin yaptığı bir çalışmada, diyaliz hastalarında ferritin >800 ng/ml ve transferrin saturasyonu <%50 olan

durumlarda, mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Burada inflamasyonun primer etken olduğu sonucuna varılmıştır.

Renal yetmezlikli bireylerde, inflamasyon ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişki epidemiyolojik olarak gösterilmiş olmasına rağmen, non-spesifik inflamasyonu azaltan modaliteler hakkında, randomize kontrollü çalışmalarca desteklenen önerilmiş bir tedavi biçimi şu an için yoktur. Buna rağmen, 2005 K/DOQI kılavuzu altta yatan inflamasyonun varlığını tespit etmenin faydalı olacağını belirtmiştir (135). Yine bu kılavuza göre; CRP'nin 5-10 mg/L'nin üzerinde olması kardiyovasküler riski tespit için prediktif olarak değerlidir. Eğer tedavi verilecekse, ya inflamasyon direk hedef alınmalı, ya artmış oksidatif strese yönelinmeli, ya da endotelyal disfonksiyon dikkate alınmalıdır. Bu bağlamda, Vitamin E; hem anti-inflamatuvar hem de anti-oksidan etkisinden yararlanılarak kullanılabilir. Diyaliz hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (136). Biyokompatibilitesi iyi olan membranların daha düşük düzeyde CRP ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Tam bir görüş birliği olmasa da, ACE inhibitörlerinin, KBY'li hastalarda anti-inflamatuvar bir etki gösterebileceği hakkında çalışmalar mevcuttur (137,138).

Statinler, CRP ve LDL'yi düşürdüğü için, Ridker ve arkadaşları (106), konu ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre (AFCAPS/TexCAPS çalışması) lovastatin tedavisi, LDL'si 149 mg/dL altında olan fakat yüksek-normal sınırlarda CRP düzeyi olan hastalarda koroner olay sıklığını azaltmaktadır. Buna karşın LDL ve CRP düzeyi normal sınırların altında olan grupta, statin tedavisi KAH riskinde anlamlı bir azalma sağlamamaktadır. Eldeki verilere göre, statin tedavisi ile CRP ve LDL düzeyindeki düşüklük her zaman korele olmamaktadır. Statinlerin LDL düşürücü etkilerinin yanısıra akut faz reaksiyonunda rol alan inflamatuvar ve noninflamatuvar basamakları baskılayıcı etkileri mevcuttur. Akut koroner sendromların primer korumasında kullanılan statin tedavisi, yüksek CRP düzeyleri (hiperlipidemi yokluğunda dahi)

artmış bir koroner olay sıklığı ile ilişkilidir (143). Statin tedavisi, lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak CRP düzeyini azaltmaktadır. Koroner olay sıklığı CRP düzeyindeki artışla beraber önemli ölçüde artmaktadır. Sonuçta, statin tedavisi, düşük lipid düzeyleri olan ancak yüksek CRP düzeyine sahip hastalarda da etkin olmaktadır. Statin tedavisi primer korumada pek yaygın değildir. Hastalarda statin tedavisi başlayabilmek için risk düzeyi belirlenmelidir. Ancak sadece lipid düzeyi ölçümü ile risk belirlemesi her zaman geçerli olmamaktadır (143).

AFCAPS/TexCAPS, lovastatin kullanılan bir primer koruma çalışmasıdır. 1990-98 yılları arasında yapılmıştır. Toplam 6605 hasta alınmıştır. Yaşları 45-73 arası erkek ve 55-73 arası postmenopozal kadınlar çalışmaya kabul edilmişlerdir. Bir hasta grubuna lovastatin 20 mg/gün, diğerine plasebo verilmiştir. Üçüncü ayda LDL düzeyi 110 mg/dL üzerinde ise, lovastatin 40 mg'a çıkarılmıştır. Çalışma başında ve 1 yıl sonra CRP düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmada yüksek duyarlı CRP seviyeleri, 0.08 mg/dL'den küçük, 0.08-0.16 mg/dL, 0.16-0.35 mg/dL ve 0.35 mg/dL'den büyük olarak 4 ayrı grup halinde değerlendirilmiştir. Statin tedavisi ile CRP düzeyinde %14.8 oranında bir azalma görülmüştür. Ortalama 5.2 yıl takip edilmiştir. Lovastatin grubunda primer klinik sonlanım noktasına ulaşmada %37 azalma saptanmıştır. Lovastatin tedavisinin, CRP düzeyi ne olursa olsun LDL düzeyi yüksek hastalarda ve LDL düzeyi düşük, ancak CRP düzeyi yüksek hastalarda etkili olduğu görülmektedir. Fakat hem LDL hem de CRP düzeyi normalin altında olan hastalarda bu tedavinin koroner olay sıklığı üzerine fazla etkisi olmamaktadır. Lovastatin tedavisi CRP'si yüksek fakat hiperlipidemisi olmayan olgularda oldukça etkili bulunmuştur. İstatistikler göz önüne alındığında, bir klinik olayı engellemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı LDL düzeyi ve total /HDL-kolesterol oranı ortalamanın altında olan hasta grubunda ve lipidleri yüksek olan hasta grubunda hemen hemen aynıydı. Bu sonuçlara göre, hiperlipidemisi olmayan olgularda, CRP düzeyi değerlendirilerek, primer korumada statin kullanılacak hastalar daha iyi seçilebilirler. Sağlıklı bir popülasyonda CRP düzeyi KAH risk faktörü olarak

kullanılabilir. Lovastatin ile CRP düzeylerinde %14.8 azalma sağlanabilmektedir (105, 106).

Böbrek yetmezlikli hastalarda statinlerin anti-inflamatuar etkilerini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (77). Statinlerin anti-inflamatuar etki mekanizmaları net değildir, fakat IL-6 sinyal transdüksiyon mediatörü olan Rac-1 (GTP-az'ların Rho ailesine aittir) 'in isoprenylationuna bağlı olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (80).

Diyalize giren ve diyalize girmeyen hastalarda da statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, CRP seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (105,106, 139-141). Diyaliz hastaları ile yapılan prospektif randomize plasebo kontrollü bir çalışmada (n=34), 10 mg atorvastatin'in CRP' yi anlamlı bir şekilde (9 mg/L'den 5 mg/L'ye) düşürdüğü gösterilmiştir (139). Aynı çalışmada, kolesterol 175 mg/dl'den, 156 mg/dl'ye gerilemiş, albümin düzeyleri 3.69 g/dl'den 3.99 g/dl'ye çıkmıştır.

Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 20 mg simvastatinin etkileri; serum kolesterol değerleri 200 mg/dl üzerinde 62 hemodiyaliz hastası ile plasebo karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (78). Kolesterol, albümin ve hs-CRP değerleri başlangıçta ve 8 hafta sonra ölçülmüştür. Plasebo grubunda belirteçlerde anlamlı bir değişiklik yokken, tedavi grubunda kolesterol değerlerinde (232 mg/dl'den 165 mg/dl'ye), hs-CRP seviyeleri (0.23'den 0.12'ye) ve albümin değerleri (3.4 g/dL'den 3.6 g/dL'ye) istatistiksel olarak anlamlı biçimde değişmişlerdir.

Ortalama Cr klirensi 45ml/dk olan, diyalize girmeyen hastalarda (n=45), 20 mg/gün simvastatin sonrası inflamasyon belirteci olan CRP ve IL-6 istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (79).

Bizim alışmamızda, hsCRP<6 ng/L grup (Grup A) ile hsCRP>6 ng/L (Grup B) olan grup kıyaslandığında bazal değerler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Grup A'da Hgb düzeyleri %0.5 ± 8, Htc %2.4± 10 artarken, Grup B'de Hgb %6.8 ± 11, Htc %12 ± 20 arttı, fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. 2. ay % değişimleri açısından (tedavi sonrası) değerlendirildiğinde sadece prohepcidin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık (p<0.05*) saptandı. Grup A'da prohepcidin düzeyleri %17 azalmışken, Grup B'de % 23 artmıştır (Tablo 5). Bizim alışmamızda prohepcidin düzeylerinin iki grup arasındaki bu farklılığına bakarak; inflamasyonun az olduğu Grup A'da, statin tedavisinin aneminin düzeltilmesine ve inflamasyonun baskılanmasına daha fazla katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz (Tablo 5).

SONUÇ

Son yıllara kadar kronik inflamasyon ve buna bağlı anemi süreci değerlendirilirken, fizyopatolojide anahtar mediatör veya mediatörlerle ilgili bilinmezler mevcuttu. Henüz kendisi de tüm yönleriyle ele alınmaya çalışılan hepcidinin keşfinden sonra, kronik inflamasyona bağlı anemi kısırdöngüsünde yeni pencereler açılmaya başladı. İnflamasyon, anemi ve EPO kullanımından etkilenmesi hepcidinin spesifik bir belirteç olmasını zorlaştırmaktadır. Bununla beraber, demir eksikliği anemisinde belirteç olarak kullanılabilen ferritin ve transferrine benzemektedir. Hepcidin, hem kronik hastalık anemisi düşünülen hastalarda belirteç olabilme olasılığı, hem de kronik hastalık anemisinin tedavisinde antagonistlerinin keşfiyle beraber, tedavi seçeneği oluşturabilmesi açısından önemlidir. Bizim çalışmadaki bulgular daha önceki çalışmalara paralel olarak, hepcidinin ilk etapta EPO kullanımından, daha sonra demir eksikliğinden, sonuncu olarakta inflamasyondan etkilendiği tezini güçlendirmektedir. Burada üretim yeri ağırlıklı olarak KC olmasına rağmen, EPO'nun, demir eksikliğinin, inflamasyonun farklı mekanizmalarla hepcidini etkilemesi ilginç bir nokta olarak durmaktadır ve bu özelliği hepcidine orkestra şefi ismini kazandırmaktadır.

Statinler lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra, çeşitli mekanizmalarla pleotropik etkilerinin olması birçok hastalıkta denenme ihtiyacını ortaya koymuştur. Statinin anti-inflamatuar etkilerinin olması bizim çalışmamıza dayanak teşkil etmiştir. İnflamasyonun mikro düzeylerde olduğu hastalarda

prohepcidin düzeyindeki anlamlı azalma ilk defa bizim çalışmamızda gösterilmiştir.

Önümüzdeki yıllarda, statinler, anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı özellikle EPO direncinin olduğu hastalarda yardımcı tedavi ajanı olarak kullanılabilir. Hepcidin antagonistlerinin keşfiyle birlikte, kronik hastalık anemisinin tedavisinde bir umut oluşabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, Chaves PH, Ershler WB, Longo DL. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med.* 2005 Nov;118(11):1288.
2. Means RT Jr. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol.* 1999;70:7-12.
3. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica.* 1997;82:375-381.
4. Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, Krantz SB. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol.* 1987;66:559-564.
5. Jelkmann WE, Fandrey J, Frede S, Pagel H. Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implications for the anemia involved in inflammatory states. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;718:300-309; discussion 309-311.
6. Frede S, Fandrey J, Pagel H, Hellwig T, Jelkmann W. Erythropoietin gene expression is suppressed after lipopolysaccharide or interleukin-1 beta injections in rats. *Am J Physiol.* 1997;273:R1067-1071.
7. Parker PA, Izzard MW, Maher JF. Therapy of iron deficiency anemia in patients on maintenance dialysis. *Nephron.* 1979;23:181-186
8. Potasman I, Better OS. The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron.* 1983;33:229-231.
9. Adamson JW, Eschbach JW. Management of the anaemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *Q J Med.* 1989;73:1093-1101.

10. Kaiser L, Schwartz KA. Aluminum-induced anemia. *Am J Kidney Dis.* 1985;6:348-352.
11. Hampers CL, Streiff R, Nathan DG, et al. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis. *N Engl J Med.* 1967;276:551-554.
12. Eschbach JW, Jr., Funk D, Adamson J, et al. Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. *N Engl J Med.* 1967;276:653-658.
13. Eschbach JW. The future of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(suppl 2):96-109.
14. Kausz AT, Khan SS, Abichandani R, et al. Management of patients with chronic renal insufficiency in the Northeastern United States. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1501-1507.
15. US Renal Data System. *USRDS 1999 Annual Data Report.* Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 1999.
16. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S: The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037–1044.
17. Locke, A., Main, E.R., and Rosbach, D.O. 1932. The copper and non-hemoglobinous iron contents of the blood serum in disease. *J. Clin. Invest.* 11:527–542.
18. Cartwright, G.E., and Wintrobe, M.M. 1952. The anemia of infection. XVII. A review. *Adv. Intern. Med.* 5:165–226.
19. Cartwright, G.E. 1966. The anemia of chronic disorders. *Semin. Hematol.* 3:351–375.
20. Cartwright, G.E., and Lee, G.R. 1971. The anaemia of chronic disorders. *Br. J. Haematol.* 21:147–152.
21. Means, R.T. 1995. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells.* 13:32–37.
22. Ludwiczek, S., Aigner, E., Theurl, I., and Weiss, G. 2003. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood.* 101:4148–4154.

23. Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schlytz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann L: LEAP-1, a novel highly disulfidebonded human peptide exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000; 480: 147–150.
24. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T: Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806–7810
25. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S: Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8780–8785.
26. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J. Biol Chem* 2001; 276: 7811–7819.
27. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ: The solution structure of human hepcidin, a peptide-hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis *J Biol Chem* 2002; 277: 37597–37603
28. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, Stremmel W: Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004; 53: 735–
29. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T: Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood* 2005; 106: 2196–2199.
30. Nicolas G; Bennoun M; Porteu A; Mativet S; Beaumont C; Grandchamp B; Sirito M; Sawadogo M; Kahn A; Vaulont S. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin - *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(7):4596-601.
31. Lesbordes-Brion JC; Viatte L; Bennoun M; Lou DQ; Ramey G; Houbron C; Hamard G; Kahn A; Vaulont S. Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis. *Blood*. 2006;108(4):1402-5.
32. Nicolas G; Viatte L; Lou DQ; Bennoun M; Beaumont C; Kahn A; Andrews NC; Vaulont S. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet* 2003 ;34(1):97-101.

33. Viatte L; Nicolas G; Lou DQ; Bennoun M; Lesbordes-Brion JC; Canonne-Hergaux F; Schonig K; Bujard H; Kahn A; Andrews NC; Vaulont S. Chronic hepcidin induction causes hyposideremia and alters the pattern of cellular iron accumulation in hemochromatotic mice. *Blood*. 2006;107(7):2952-8.
34. Laftah AH; Ramesh B; Simpson RJ; Solanky N; Bahram S; Schumann K; Debnam ES; Srai SK. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004 ;103(10):3940-4.
35. Muckenthaler, M., et al. 2003. Regulatory defects in liver and intestine implicate abnormal hepcidin and *Cybrd1* expression in mouse hemochromatosis. *Nat. Genet.* 34:102–107.
36. Nemeth, E., et al. 2004. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 113:1271–1276. 2004
37. Frazer DM; Wilkins SJ; Becker EM; Vulpe CD; McKie AT; Trinder D; Anderson GJ. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology* 2002 ;123(3):835-44.
38. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003 ;102(3):783-8.
39. Frazer DM; Inglis HR; Wilkins SJ; Millard KN; Steele TM; McLaren GD; McKie AT; Vulpe CD; Anderson GJ .Delayed hepcidin response explains the lag period in iron absorption following a stimulus to increase erythropoiesis. *Gut* 2004;53(10):1509-15.
40. 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; 17;306(5704):2090-3.
41. Adamsky, K., et al. 2004. Decreased hepcidin mRNA expression in thalassemic mice. *Br. J. Haematol.* 124:123–124
42. Nemeth E; Valore EV; Territo M; Schiller G; Lichtenstein A; Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101(7):2461-3.
43. Frazer DM; Wilkins SJ; Becker EM; Vulpe CD; McKie AT; Trinder D; Anderson GJ. Hepcidin expression inversely correlates with the expression

- of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology* 2002;123(3):835-44.
44. Weinstein DA; Roy CN; Fleming MD; Loda MF; Wolfsdorf JI; Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002;100(10):3776-81.
 45. Bridle KR; Frazer DM; Wilkins SJ; Dixon JL; Purdie DM; Crawford DH; Subramaniam VN; Powell LW; Anderson GJ; Ramm GA. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 2003;361(9358):669-73.
 46. Gehrke SG; Kulaksiz H; Herrmann T; Riedel HD; Bents K; Veltkamp C; Stremmel W. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to the serum transferrin saturation and to non-transferrin-bound iron. *Blood* 2003;102(1):371-6. Epub 2003 Mar 13.
 47. Nemeth E; Roetto A; Garozzo G; Ganz T; Camaschella C. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005;105(4):1803-6.
 48. Kushner I: The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 39-48.
 49. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454
 50. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1271-6.
 51. Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, Cetin Y, Stremmel W: The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol* 2005; 184: 361-370.
 52. Wrighting DM, Andrews NC: Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006; 108: 3204-3209
 53. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U: Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000; 53: 452-459.

54. Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, Postiglione L, Conti A, Marzano L, Capuano A, Andreucci M, Balletta MM, Guida B, Tetta C, Collaborative Study Group on SMC Membrane: Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 266–273.
55. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, Gastaldello K, Madhoun P, Delville JP, Marchant A, Goldman M, Vanherweghem JL: Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 1996; 49: 236–243.
56. Hosoya N, Sakai K: Backdiffusion rather than backfiltration enhances endotoxin transport through highly permeable dialysis membranes. *ASAIO Trans* 1990; 36:M311.
57. Ayus JC, Sheikh-Hamad D: Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1314–1317.
58. Cappelli G, Tetta C, Canaud B: Is biofilm a cause of silent chronic inflammation in haemodialysis patients? A fascinating working hypothesis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 266–270.
59. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA: Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol* 1993; 150: 2007–2017.
60. Poole S, Bird TA, Selkirk S, Gaines-Das RE, Choudry Y, Stephenson SL, Kenny AJ, Saklatvaa J: Fate of injected interleukin-1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine* 1990; 2: 416–422.
61. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B: Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2240–2245.
62. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M: Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1212–1218
63. Ross R: atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
64. Shah SV, Alam MG: Role of iron in atherosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(suppl 1):S80–S83.

65. Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC: Inhibition of CFU-E colon formation in uremic patients with inflammatory disease. Role of IFN-and TNF. *J Investig Med* 1999; 47: 204–211
66. Dallalio G, Fleury T, Means T: Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003; 122: 996–1000.
67. Sunder-Plassmann G, Horl WH: Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997; 47: 141–157..
68. Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, Ropert M, Jacquelinet S, Courselaud B, Ganz T, Brissot P, Loreal O: Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. *Blood* 2005; 106: 746–748.
69. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, et al: Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using Protein Chip System. *Blood* 2006; 108: 1381– 1387.
70. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33: 1569-82.
71. Rudling M. Hepatic mRNA levels for the LDL receptor and HMG-CoA reductase show coordinate regulation in vivo. *J Lipid Res* 1992; 33: 493-501.
72. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292: 1160-4.
73. Waldman A, Kritharides L. The pleiotropic effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors: their role in osteoporosis and dementia. *Drugs* 2003; 63: 139-52.
74. Vaughan C, Gotto A. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886-92.
75. Chan KY, Boucher ES, Gandhi PJ, Silva MA. HMG-CoA reductase inhibitors for lowering elevated levels of C-reactive protein. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1676-81.
76. Mason JC. The statins-therapeutic diversity in renal disease? (Hormones, autacoids, neurotransmitters and growth factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 17-24.

77. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 2-14.
78. Chang JW; Yang WS; Min WK; Lee SK; Park JS; Kim SB . Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39(6):1213-7.
79. Panichi V; Paoletti S; Mantuano E; Manca-Rizza G; Filippi C; Santi S; Taccola D; Donadio C; Tramonti G; Innocenti M; Casto G; Consani C; Sbragia G; Franzoni F; Galetta F; Panicucci E; Barsotti G .In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 ; 21(2):337-44. Epub 2005 Oct 25.
80. McCarty MF. Reduction of serum C-reactive protein by statin therapy may reflect decreased isoprenylation of Rac-1, a mediator of the IL-6 signal transduction pathway. *Med Hypotheses* 2003 ; 60(5):634-9.
81. Malyszko J, Malyszko JS, Hryzko 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.
82. Jolanta Malyszko, Michal Mysliwiec. Hepcidin in Anemia and Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(1):15-30.
83. Tomas Ganz. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology* 2006; 29-35
84. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res*. 2006; 23
85. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. In press. Prepublished on 1, 2006, as Epub ahead of print
86. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005;105:4103-4105.
87. Kearney SL, Nemeth E, Neufeld EJ, et al. Urinary hepcidin in congenital chronic anemias. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; Oct 11.
88. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet*. 2006;38:531-539.

89. Truksa J, Peng H, Lee P, Beutler E. Bone morphogenetic proteins 2, 4, and 9 stimulate murine hepcidin 1 expression independently of Hfe, transferrin receptor 2 (Tfr2), and IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:10289-10293.
90. Wang RH, Li C, Xu X, et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metabolism*. 2005;2:399-409.
91. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:1906-1910.
92. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der HH, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*. 2005;106: 1864-1866.
93. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99: 4596-4601.
94. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100: 3776-3781.
95. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, et al: Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. *Blood* 2006; 108: 1381–1387.
96. Wang GL, Semenza GL: Molecular basis of hypoxia-induced erythropoietin expression. *Curr Opin Hematol* 1996; 3: 156–162.
97. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S: Hepcidin a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 29: 327–335.
98. Langsetmo I, Nichols B, Seeley T, Stephenson B, Klaus S, Lin A, Liu DY: FG-2216 corrects anemia and improves iron utilization in a rat model of anemia of chronic disease: comparison to darbepoetin. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 481A.
99. Seeley TW, Langsetmo I, Stephenson R, Pacleb J, Gervasi D, Lomonsgod E, Klaus S, Liu DY: FG-2216: Tumor progression studies and correction of anemia of chronic disease in xenograft model. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 481A.

100. Taes YE, Wuyts B, Boelaert JR, De Vriese AS, Delanghe JR: Prohepcidin accumulates in renal insufficiency. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42: 387–389
101. 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.
102. Brookes MJ, Sharma NK, Tselepis C, Iqbal TH: Serum pro-hepcidin: measuring active hepcidin or a non-functional precursor? *Gut* 2005; 54: 169–170.
103. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Brzosko S, Rams L, Mysliwiec M: Hepcidin: a link between anemia and inflammation peritoneally dialyzed patients? *ISPD Congress, Hong Kong 2006*, p 377.
104. Pertosa G, Simone S, Corciulo R, Pontrelli P, et al: Hepcidin serum levels, functional iron deficiency and erythropoietin hyporesponsiveness in hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 476A.
105. Munford RS: Statins and Acute-Phase Response. *NEJM* 2001; 344: 26: 2016-2018.
106. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles S, Gotto AM: Measurement of C-reactive Protein for the Targeting of Statin Therapy in the Primary Prevention of Acute Coronary Events. *NEJM* 2001;344:26:1959-1965.
107. Yeun, JY, Levine, RA, Mantadilok, V, Kaysen, GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:469
108. Owen, WF, Lowrie, EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:627
109. Zimmermann, J, Herrlinger, S, Pruy, A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648.
110. Kalantar- Zadeh K, Block G et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(2):299-307.

111. Zoccali, C, Benedetto, FA, Mallamaci, F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18:1207.
112. Iseki, K, Tozawa, M, Yoshi, S, Fukiyama, K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1956.
113. Noh, H, Lee, SW, Kang, SW, et al. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18:387.
114. Kalantar-Zadeh, K. Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next?. *Semin Dial* 2005; 18:365.
115. Qureshi, AR, Alvestrand, A, Divino-Filho, JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 1:S28.
116. Kaysen, GA, Dubin, JA, Muller, HG, et al. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61:2240.
117. Kalantar-Zadeh, K, Kopple, JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1343.
118. Kimmel, PL, Phillips, TM, Simmens, SJ, et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54:236.
119. Streetz, KL, Wustefeld, T, Klein, C, et al. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47:661.
120. Suffredini, AF, Fantuzzi, G, Badolato, R, et al. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 19:203.
121. Kalantar-Zadeh, K, Kleiner, M, Dunne, E, et al. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:263.

122. Kaysen, GA, Dubin, JA, Muller, HG, et al. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int* 2000; 58:346.
123. Stenvinkel, P, Barany, P, Heimbürger, O, et al. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6?. *Kidney Int* 2002; 61 Suppl 80:103.
124. Ketteler, M, Bongartz, P, Westenfeld, R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361:827.
125. Panichi, V, Maggiore, U, Taccola, D, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1154.
126. Kalantar-Zadeh, K, Brennan, ML, Hazen, SL. Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:59.
127. Tong, M, Carrero, JJ, Qureshi, AR, et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:889.
128. Ducloux, D, Bresson-Vautrin, C, Kribs, M, et al. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:1417.
129. Pecoits-Filho, R, Barany, P, Lindholm, B, et al. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1684.
130. Wang, AY, Woo, J, Lam, CW, Wang, M. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients?. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1871.
131. Kalantar-Zadeh, K, Kopple, JD, Humphreys, MH, Block, G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1507.

132. Wang, AY, Wang, M, Woo, J, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2186.
133. Rao, M, Guo, D, Perianayagam, MC, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:324.
134. Kalantar-Zadeh, K, Regidor, DL, McAllister, CJ, et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3070.
135. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 3):S1.
136. Boaz, M, Smetana, S, Weinstein, T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1213.
137. Stenvinkel, P, Andersson, P, Wang, T, et al. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure?. *J Intern Med* 1999; 246:503
138. Agarwal, R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: Role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284:F863.
139. Vernaglion, L, Cristofano, C, Muscogiuri, P, Chimienti, S. Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis?. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:471
140. Seliger, SL, Weiss, NS, Gillen, DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61:297.
141. Kumar, S, Raftery, M, Yaqoob, M, Fan, SL. Anti-inflammatory effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007; 27:283.
142. Gaw A. Genel uygulamada statinler. İkinci Baskı. Bölüm 3; Statinler nelerdir ve işlevleri nelerdir. 2004; Bölüm 3: sayfa: 21-38.

143. Doç. Dr. Mustafa Şan, Yeni Statin Çalışmalarında CRP, Türk Kardiyoloji Derneği, Lipid Çalışma Grubu, 2001, sayfa 9.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Adıyaman'ın Besni ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Besni'de tamamladım.

1994 yılında başladığım Dokuz Eylül Üniversitesi, Buca eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği öğrenimimi 1996 yılında yarıda bıraktım. 1996 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldum. 2002 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazandım.

Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum İç hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD ve Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezime olan katkılarından dolayı Doç. Dr. Emre Sarandöl'e teşekkür ederim.

Tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Güllülü hocama, tıp eğitimim boyunca benim için unutulmazların en başlarında yer alan Prof. Dr. Kamil Dilek'e, Nefroloji Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Mahmut Yavuz'a, Doç Dr. Alpaslan Ersoy'a ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şazi İmamoğlu'na katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Bana her zaman koşulsuz destek olan aileme, eşim, kızım ve oğluma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hoşgörü ve desteklerini esirgemiyen bütün asistan, hemşire ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

