MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA HEPSİDİN İLE ANEMİ VE KEMİK MİNERAL METABOLİZMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. OSMAN YEŞİLBAŞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2013

ÖNSÖZ

Çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük gayret ve sabır gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Işıl Berat Barlan ve tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Harika Alpay'a,

Tezimi hazırlarken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Nurdan Yıldız hocama,

İyi bir insan ve başarılı bir doktor olmamda büyük emeği geçen Doç. Dr. İbrahim Gökçe' ye,

Uzmanlık birikimlerini paylaşıp bana destek veren başta Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı uzmanları Dr. Ülger Altuntaş, Dr. Neslihan Çiçek Deniz ve Dr. Serçin Güven olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzman doktorlarına,

Bu zorlu asistanlık eğitim sürecini keyifli hale getiren asistan arkadaşlarıma ve dostlarıma,

Tezimin biyokimyasal analizlerinde büyük fedakarlıkla çalışan ve bu çalışmanın gizli kahramaları olduğuna inandığım Prof. Dr. Goncagül Haklar, Dr. Özgür Baykan ve Dr. Ali Yaman' a,

Bugünlere gelmemde büyük emek ve desteği olan aileme ve rahmetli babama,

Özellikle zorlu tez ve sınav dönemimde verdiği destek ve gösterdiği anlayıştan dolayı nişanlım Tuğçe' ye teşekkür ederim.

11.09.2013 Dr. Osman YEŞİLBAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLO DİZİNİ v

ŞEKİL DİZİNİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evrelemesi 3

2.1.3. İnsidans ve prevelans 5

2.1.4. Etyoloji 5

2.1.5. İlerleyici böbrek hasarında patogenez 7

2.1.6. Klinik bulgular 8

2.2. Hepsidin 11

2.2.1. Yapısı ve sentezi 12

2.2.2. Etki mekanizması 13

2.2.3. Hepsidin sentezinin düzenlenmesi 14

2.2.4. Kronik böbrek hastalığı ve hepsidin ……..... 17

2.3. Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) ……...……..... 19

2.3.1. Yapısı ve sentezi ……..…….. 19

2.3.2. FGF-23 reseptörü ve klotho …….……. 20

2.3.3. FGF-23' ün etki mekanizması ……..……. 21

2.3.4. Kronik böbrek hastalığı ve FGF-23 ……... 23

3. GEREÇ VE YÖNTEM ……..……... 26

3.1. Hastalar …….....…… 26

3.2. Yöntemler ……..... 28

3.3. İstatistiksel Değerlendirme ……..... 29

4. BULGULAR ……..… 30

5. TARTIŞMA ……..…. 37

6. SONUÇLAR ……..…… 43

7. KAYNAKLAR ……..…..... 44

8. EKLER ……..…….. 55

KISALTMALAR

BMP-6 : Bone morphogenetic protein-6
Ccr : Kreatinin klirensi
CRP : C-reaktif protein
ELİSA : Enzim bağlı immunoassay yöntemi
Epo : Eritropoetin
FGF-23 : Fibroblast büyüme faktörü-23
FGFR : Fibroblast büyüme faktörü reseptörü
FPN : Ferroportin
GFH : Glomerül filtrasyon hızı
HFE : Hemokromatozis demir proteini
HJV : Homojuvelin
HIF-1 : Hipoksi ile indüklenen faktör-1
IL-1 : İnterlökin-1
IL-6 : İnterlökin-6
JAK/STAT : Janus kinase / Transkripsiyon sinyal iletisi aktivatörü sinyal yolu
KBH : Kronik böbrek hastalığı
PTH : Parathormon
SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği
STAT-3 : Transkripsiyon sinyal iletisi aktivatörü-3
TDBK : Total demir bağlama kapasitesi
TfR1 : Transferrin reseptör-1
TfR2 : Transferrin reseptör-2
TNF-α : Tümör nekrozis faktör-α
TSAT : Transferrin satürasyonu
25(OH)D : 25 hidroksi vitamin D
1,25(OH)$_2$D : 1,25 dihidroksi vitamin D

TABLO DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1. NKF-K/DOQI sınıflandırmasına göre KBH evreleri …..…..... 5

Tablo 2. Türkiye'deki SDBY nedenleri ……..……. 7

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri ……..……... 30

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubununun anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri ……..……..... 31

Tablo 5. Evre 2 kronik böbrek hastalığı olan hastalar ile kontrol grubunun anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri 32

Tablo 6. Evre 3 kronik böbrek hastalığı olan hastalar ile kontrol grubunun anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri... 33

Tablo 7. Evre 4 kronik böbrek hastalığı olan hastalar ile kontrol grubunun anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri ..…..... 34

Tablo 8. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar inflamasyon belirteçleri ile hepsidin ve anemi parametreleri arasındaki ilişki ……..…..…... 35

Tablo 9. Kronik böbrek hastalığı olanlarda inflamasyon belirteçleri ile FGF-23 ve kemik mineral metabolizması parametreleri arasındaki ilişki 36

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1. Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplant Grubunun verilerine göre çocuklarda SDBY nedenleri…..……. 6

Şekil 2. Hepsidin yapısı …….…….. 12

Şekil 3. Ferroportin ve Hepsidin ilişkisi …….. 13

Şekil 4. Hepsidin salınımını etkileyen faktörler …….. 15

Şekil 5. IL-6 ve Hepsidin ilişkisi ……. 16

Şekil 6. FGF-23' ün klotho proteinine bağlanması ve proksimal tübüler hücrelerde FGF-23' ün etkisi ……..... 21

Şekil 7. FGF-23 ile böbrek, gastrointestinal sistem ve paratiroid ilişkisi ….. 22

Şekil 8. Fosfor metabolizmasının endokrin düzenlenmesi ……. 23

Şekil 9. KBH'da sekonder hiperparatiroidizm patogenezindeki faktörlerin özeti……..……..... 24

Şekil 10. KBH' nın progresyonunda klotho proteini, FGF-23, PTH, $1,25(OH)_2D$ ve fosfattaki değişiklikler …….……..... 25

ÖZET

Giriş ve Amaç: Özellikle ileri evre kronik böbrek hastalığında (KBH) tedaviye dirençli anemi önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bu hasta grubunda rekombinant eritropoetin (Epo)' in yaygın kullanımına rağmen çoğu hastada hedeflenen hemoglobin düzeylerine ulaşılamamaktadır. Bunun önemli bir sebebi kronik inflamasyon ve artmış hepsidin düzeyine bağlı olarak gelişen fonksiyonel demir eksikliğidir. Son yıllarda artmış parathormon (PTH) ve fosfor düzeyleri ile vitamin D eksikliğinin de inflamasyonu artırarak anemiye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda, prediyaliz erken evre pediatrik KBH hastalarında hepsidin ile anemi ve kemik mineral metabolizması parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamız 5-18 yaşlarında evre 2-4 KBH olan 35 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette, herhangi bir akut ve kronik hastalığı olmayan 35 sağlıklı çocukta yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, C-reaktif protein (CRP), *interleukin-6* (IL-6), tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, retikülosit, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, PTH, 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$, *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) ve hepsidin çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hemoglobin, hematokrit, TDBK ve kalsiyum kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Serum BUN, kreatinin, ürik asit, IL-6, CRP, PTH, ferritin ve retikülosit düzeyleri ise anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). İki grup arasında demir, transferrin satürasyonu (TSAT), hepsidin, fosfor, alkalen fosfataz, 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$ ve FGF-23 bakımından fark saptanmadı ($p>0.05$). Hepsidin ile anemi parametreleri, FGF-23, fosfor, PTH ve 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p>0.05$), $1,25(OH)_2D$ düzeyleri ile pozitif korelasyon saptandı ($p=0.013$). İnflamasyon belirteçlerinden IL-6 ile hepsidin arasında pozitif korelasyon

gözlendi (p=0.02). Hepsidin ile ürik asit ve CRP arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Prediyaliz erken evre KBH' lı çocuklarda akut veya kronik inflamatuar bir süreç eşlik etmiyorsa hepsidin düzeyleri artmamaktadır. Kronik böbrek hastalığının kendisinin neden olduğu inflamasyonun hepsidin düzeyleri üzerine etkisi gözlenmedi. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yeterli demir tedavisi ve aneminin kontrol altında tutulmasının hepsidin artışını engellediği düşünüldü. Ayrıca yeterli aktif D vitamini ve serum fosforunun kontrol altında tutulması PTH artışını, FGF-23 düzeylerini ve inflamasyonu sınırlayarak hepsidinin normal düzeylerde kalmasına etkili olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Anemi, FGF-23, hepsidin, kronik böbrek hastalığı, PTH

ABSTRACT

Aim: Anemia is a common clinical problem in patients with chronic kidney disease (CKD) and is associated with increased morbidity and mortality. Chronic kidney disease associated anemia can be resistant to erythropoietin (EPO) mostly due to functional iron deficiency secondary to result of non-infective causes of inflammation and increased serum hepcidin levels. In addition, it is suggested that high parathyroid hormone (PTH) and phosphate levels and vitamin D deficiency can participate chronic inflammation which consequently lead to anemia. In this study, we aimed to evaluate the association between hepcidin and CKD-associated anemia and bone mineral metabolism in non-dialysis pediatric patients with CKD.

Patients and Methods: A total of 35 patients aged 5-18 years with stage 2-4 CKD and 35 age and sex matched healthy subjects were enrolled into the study. Blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, uric acid, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), complete blood count, total iron-binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TSAT), serum iron, ferritin, reticulocyte, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, PTH, 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$, fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and the serum levels of hepsidin were determined in both case and control groups and the results were compared statistically.

Results: In CKD group, hemoglobin, hematocrit and TIBC were significantly lower than those in the control group ($p<0.05$). In contrast, serum BUN, creatinine, uric acid, IL-6, CRP, PTH, ferritin and reticulocyte levels were significantly higher ($p<0.05$). There was no statistically significant difference in terms of TSAT, serum iron, hepcidin**,** phosphorus, alkaline phosphatase, 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$, and FGF-23 levels between the groups ($p>0.05$). No correlation was demonstrated between serum hepcidin and anemia parameters, serum FGF-23, phosphorus, PTH, and 25(OH)D levels ($p>0.05$). Serum hepsidin levels were significantly correlated with $1,25(OH)_2D$ and IL-6 levels ($p=0.013$

and p=0.02 respectively). However, there was no correlation between hepcidin, uric acid and CRP levels (p>0.05).

Conclusion: The serum hepcidin levels are not elevated in non-dialysis pediatric patients with CKD when there is no evidence of acute or chronic inflammation. It is suggested that inflammation of CKD does not affect serum hepcidin levels. It is also suggested that elevation of serum hepcidin levels may be inhibited by effective treatment of anemia with iron supplements and EPO, and secondary hyperparathyroidism with phosphate binders and active form of vitamin D which serum control serum PTH, FGF-23 levels and inflammation to some extent.

Key words: Anemia, FGF-23, hepcidin, chronic kidney disease, PTH

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Anemi kronik böbrek hastalığında (KBH) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Kronik böbrek hastalığındaki aneminin en önemli sebebi eritropoetin (Epo) sentezindeki eksikliktir. Bu hasta grubunda rekombinant Epo' nun yaygın kullanımına rağmen çoğu hastada hedeflenen hemoglobin düzeylerine ulaşılamamaktadır. Bunun en sık sebebi demir eksikliğidir. Diğer önemli bir sebep ise kronik inflamasyon ve artmış hepsidin düzeyi olarak gösterilmektedir (2). Hemoliz, kanama ve artan oksidatif strese bağlı olarak azalan eritrosit yaşam süresi gibi faktörler de anemi gelişmesine katkıda bulunur (3).

Hepsidin karaciğerde sentezlenen, demir metabolizmasında görevli önemli bir hormondur (2). Hepsidin enterosit, hepatosit ve makrofajlardan plazmaya demir salınımını inhibe etmektedir. Bu etkisini hücrelerin membranında bulunan ve vücudumuzdaki ana demir dağıtıcısı olan ferroportini (FPN) inhibe ederek gerçekleştirmektedir. Sonuçta depo demir seviyesi artmasına rağmen plazma demir seviyesi azalmaktadır (2). Hepsidin sentezi demir eksikliği anemisi, hipoksi ve eritropoetik süreçlerde azalırken demir yüklenmesi ve inflamasyon durumlarında artmaktadır. Enflamasyon sürecinde hepsidin artışından *interleukin-6* (IL-6) sorumlu tutulmaktadır (2). Kronik böbrek hastalarında serum hepsidin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Buna sebep olarak KBH sürecinde artan inflamasyon ve azalan renal klirens gösterilmektedir. Fakat bazı erişkin hastalarda IL-6 ve azalmış glomerül filtrasyon hızı (GFH) ile orantısız yüksek hepsidin düzeyleri tespit edilmiştir (4). Yüksek parathormon (PTH) ve fosforun inflamasyon ve IL-6 artışına sebep olduğu, 1,25 dihidroksi vitamin D ($1,25(OH)_2D$)'ninde antienflamatuar etkisi bilinmektedir (5). Kronik böbrek hastalarında hepsidin artışından yüksek fosfor ve PTH ile düşük $1,25(OH)_2D$' nin de sorumlu olabileceği ileri sürülmüş ve yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (4).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda mineral ve kemik metabolizması bozuklukları uzun dönemde büyüme gelişme geriliğine, iskelet deformitelerine ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açarak morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır (1). Kronik böbrek hastalığında 1-alfa hidroksilaz enziminin azalması nedeniyle $1,25(OH)_2D$ düzeyi düşmektedir. Sonuç olarak barsaklardan kalsiyum emilimi azalmakta, serum PTH seviyesi artmaktadır. Kronik böbrek hastalığı sürecinde artan serum fosfor düzeyi sekonder hiperparatiroidizmi daha da artırmakta, buna bağlı olarak renal osteodistrofi gelişmekte ve uzun dönemde kardiyovasküler risk artmaktadır (1).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda *fibroblast growth factor-23* (FGF-23)' ün fosfor ve D vitamini metabolizmasında anahtar bir role sahip olduğu saptandı. Pediatrik hasta grubunda yapılan son çalışmalarda KBH' nın erken döneminde FGF-23' ün kalsiyum, fosfor ve PTH düzeylerindeki anormalliklerden önce yükselmeye başladığı görüldü. *Fibroblast growth factor-23* fosfor eksresyonunu PTH' dan bağımsız olarak artırmakta ve $1,25(OH)_2D$ sentezini 1-alfa hidroksilazı inhibe ederek azaltmaktadır (6, 7).

Kronik böbrek hastalığındaki tedaviye dirençli anemi ve hepsidin arasındaki ilişkiyi inceleyen erişkin çalışmaları olmasına rağmen az sayıda çocuk çalışması bulunmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hepsidin ile mineral metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma literatürde mevcut değildir. Biz çalışmamızda diyaliz tedavisi almayan KBH' lı çocuk hastalarda hepsidin ile anemi ve kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybıdır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan serum kreatinin artışı ya da GFH' nın azalması genellikle nefron sayısının % 50'den fazlasının kaybı ile olur (1). Amerika Birleşik Devletlerinde National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality (NKF-K/DOQI) çalışma grubu, 2002 yılında KBH tanımı için 2 kriter belirlemiştir (3). Bu kriterler:

1. Glomerül filtrasyon hızında azalma olsun yada olmasın, 3 ay ve daha uzun süre böbreğin yapısal yada işlevsel bozukluğuna bağlı kan ve idrar kompozisyonunda, görüntüleme testlerinde yada böbrek biyopsisinde anormallik bulgularından bir veya daha fazlasının olması,

2. Glomerül filtrasyon hızının 3 ay ve daha uzun süre 60 ml/dk/1.73m^2' den düşük olması.

2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evrelemesi

NKF-K/DOQI, KBH'yı hastalığın ağırlığının belirlenmesi ve her evreye göre komplikasyonları öngörmek ve buna göre tedbir almak amacıyla 5 evreye ayırmıştır. Glomerül filtrasyon hızına göre yapılan bu sınıflama 2 yaş üstü çocuklar ve erişkinler için geçerlidir (3, 8). Tablo 1'de KBH evreleri gösterilmiştir.

Çocuklarda GFH hesaplanmasında farklı yöntemler kullanılabilir. En sık kullanılan yöntemler:

İnülin klirensi: İnülin, yaklaşık 5000 Dalton molekül ağırlığında, D-fruktoz ünitelerinden oluşan bir polisakkarittir. Glomerüler filtrasyon ile tamamen atılması, renal

tübüler reabsorbsiyon ve sekresyonunun olmaması nedeniyle inülin, GFH ölçümü için ideal ajan olarak kabul edilir. İnülinin enjekte edilebilir formunun elde edilmesinin ve kullanımının zor olması, zaman alıcı olması, kan ve idrar örneklerinde miktarının saptanmasındaki güçlükler, mesaneye katater takılmasının ve diğer yöntemlere göre daha fazla sayı ve sıklıkta idrar ve plazma örneklerinin alınmasının gerekliliği inülin klirensinin dezavantajlarıdır ve klinik uygulamada kullanımını zorlaştırmaktadır (1).

Kreatinin klirensi (Ccr): Kreatinin kastaki kreatinin metabolizmasının bir ürünüdür. 24 saatlik idrar toplanarak saptanan Ccr, GFH tayini için halen en yaygın kullanılan yöntemdir. Kreatinin klirensinin en önemli dezavantajı kreatininin tübüler sekresyona uğramasıdır. Kreatinin üretimi kas kitlesine bağlı olduğundan, erkeklerde kreatinin konsantrasyonları kadınlardan yüksektir. Kreatinin üretimi, glomerüllerden atılan miktarı aştığı zaman kan konsantrasyonu artmaya başlar ve proksimal tübüllerden organik katyon pompası vasıtasıyla sekrete edilir. Bu nedenle KBH' lı hastalarda GFH tayininde hassas bir yöntem değildir. Yirmi dört saatlik idrar toplanmasının zahmetli oluşu ve birçok hastanın eksik idrar toplaması Ccr testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltır (1, 3).

$$\text{Ccr (ml/dakika)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl) X Günlük idrar hacmi(ml)}}{\text{kreatinin (mg/dl) X 1440}}$$

Schwartz formülü: Çocuklarda tahmini GFH hesaplaması için kullanılan en sık yöntemdir. En büyük avantajı özellikle tuvalet eğitimi almamış çocuklarda 24 saat idrar toplamaya gerek olmadan Ccr'ye benzer sonuç vermesidir (1).

GFH (ml/dk/1.73 m^2) = k x Boy (cm) / Serum kreatinin (mg/dL)

k= < 1 yaş için: 0.45

ergenlik çağındaki erkekler için: 0.70

diğerleri : 0.55

Tablo 1. NKF-K/DOQI sınıflandırmasına göre KBH evreleri (3).

Evre	GFH (ml/dk/1.73 m^2)	Tanım
1	≥90	GFH normal ya da yüksek
2	60-89	GFH hafif azalmış
3	30-59	GFH orta azalmış
4	15-29	GFH ağır azalmış
5	<15 veya diyaliz	Son dönem böbrek yetmezliği

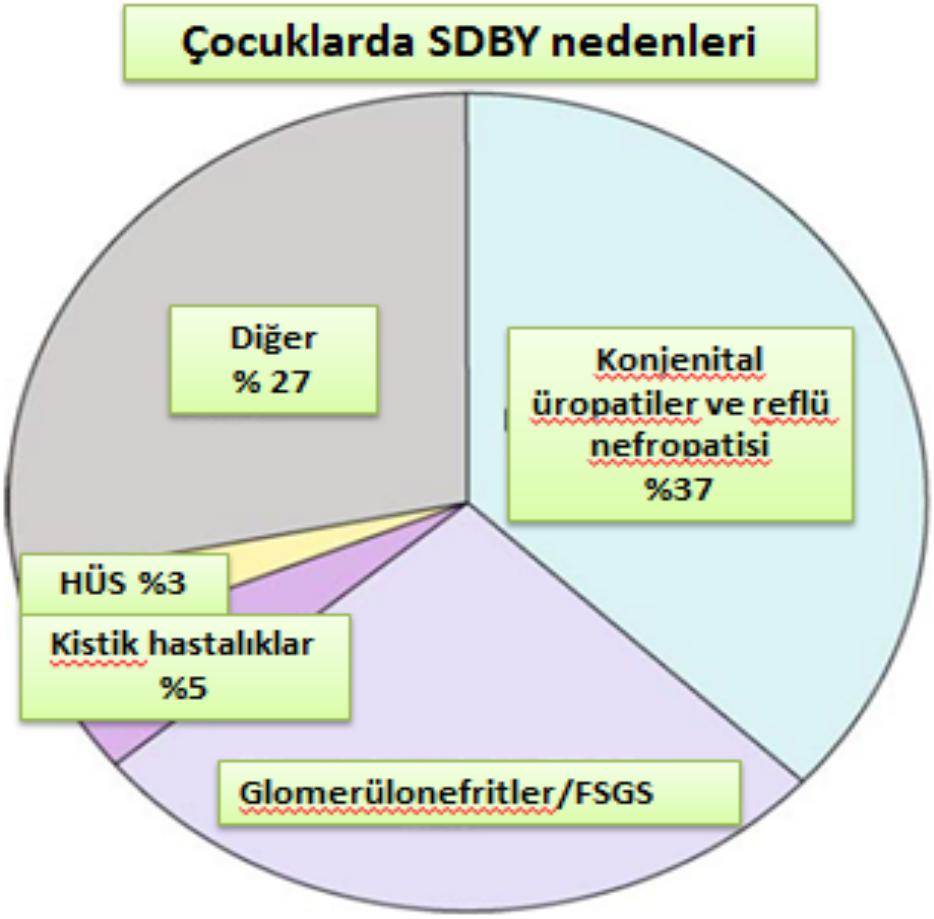
2.1.3. İnsidans ve prevalans

Son verilere göre 0-19 yaş arasındaki çocukların milyon popülasyonunda insidansı yaklaşık olarak 18' dir ve bu tüm KBH' lı hastaların % 1.2' sini oluşturmaktadır. Prevalans 15-19 yaş arasında milyonda 60 olarak bildirilmiştir (9).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği' nin verilerine göre 2005 yılı içinde hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon yapılan yeni son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan 0-19 yaş arası hasta sayısı 500' dür ve bu rakam yeni hastaların % 4.5' unu oluşturur (10).

2.1.4. Etyoloji

Çocukluk çağı KBH nedenleri erişkinlerden farklıdır. İlk 5 yaş içinde ortaya çıkan KBH daha çok konjenital anomaliler, vezikoüreteral reflü, posterior üretral valv, üreteropelvik ya da üreterovezikal bileşke darlıkları gibi doğumsal ürolojik anomalilerden kaynaklanırken, ileri yaşlarda primer glomerülonefritler ve herediter böbrek hastalıkları sebep olmaktadır (3). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplant Grubunun 2008 yılındaki verilerine göre SDBY' nin en sık nedenleri Şekil 1' de gösterilmiştir (11).



Şekil 1. Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplant Grubunun verilerine göre çocuklarda SDBY nedenleri (11).

Ülkemizde ise konjenital üropatilere ve reflü nefropatisine bağlı SDBY daha sık gözükmektedir. Son yıllarda konjenital üropatilere ve reflü nefropatisine bağlı KBH' da azalma, glomerülonefritlere bağlı olanlarda artış gözlenmektedir (12). Ülkemizde KBH nedenleri Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Türkiye'deki SDBY nedenleri (12).

	%
Reflü nefropatisi	40
Glomerülonefrit	40
Herediter böbrek hastalıkları	10
Üriner sistem taş hastalığı	8
Diğer böbrek hastalıkları	2

2.1.5. İlerleyici böbrek hasarında patogenez

Kronik böbrek hastalığı patogenezinde primer hastalık ne olursa olsun belli bir noktadan sonra böbrek hasarının ilerleyişi devam eder. Bu konuyla ilgili bazı teoriler öne sürülmüştür. Hiperfiltrasyon teorisine göre böbrekte nefron kayıpları arttıkça *platelet-derived growth factor, transforming growth factor α* ve *ß*, *insulin like growth factor-1, growth hormon, epidermal growth factor, interleukin 1* ve *6, tumor necrosis factor-α* ve *endothelin* gibi çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ile sağlam glomerüllerde mezengial hücre ve matriks artışı olur. Bu durum kalan sağlam nefronlarda hiperfiltrasyon, proteinüri ve glomerüler skleroza yol açarak, yaşam süresini kısaltır ve fonksiyonel glomerül sayısında azalmaya neden olur (13).

Proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar proteinürinin azaltılması ile böbrek yetmezliğine gidiş hızının azaldığını göstermektedir (8). Burada proteinin glomerül kapiller duvarına direkt toksik etkide bulunduğu, monosit ve makrofajların toplanmasına neden olarak doku hasarını artırdığı düşünülmektedir. Hipertansiyon, glomerül içi basıncı arttırıp hiperfiltrasyona katkıda bulunur. Hiperlipidemi ise oksidan etkisi ile doku hasarına neden olarak böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynar (13).

2.1.6. Klinik bulgular

Kronik böbrek hastalığının klinik bulguları altta yatan sebebe ya da hastalığın ağırlık derecesine göre değişmektedir.

Doğumsal yapısal anormalliklerin neden olduğu KBH' larda yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları yada kronik piyelonefrite bağlı olarak ateş, kusma, kilo alamama, gelişme geriliği, dehidratasyon, solunum sıkıntısı görülebilir. Kistik böbrek hastalığı olan çocuklarda poliüri, polidipsi, iştahsızlık, kusma, gelişme geriliği daha ön plandadır. Glomerülonefritlere bağlı KBH' da ödem, hipertansiyon, oligüri, hematüri, proteinüri gibi nefritik ve nefrotik sendrom bulguları ile bunlara ikincil olarak halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, başağrısı gibi nonspesifik bulgular görülür (1).

Kronik böbrek hastalığı evreleri ile ilişkili klinik bulgulara bakıldığında ilk 2 evresinde genelde bulgu yoktur, ancak süt çocuklarında bu evrelerde büyüme ve gelişme geriliği olabilir. Üçüncü evrede de genelde semptom yoktur, ancak özellikle sıvı kayıplarında ve araya giren enfeksiyonlarda ya da nefrotoksik ilaç kullanımlarında normale göre daha erken ve ağır üremi bulguları görülebilir. Dört ve 5. evrede böbreğin uzaklaştırması gereken çeşitli toksik ürünlerin vücutta birikimi sonucu birçok organ ve sistem etkilenir (1).

Sıvı dengesi bozukluğu genelde ilk 3 evrede görülmez. Böbrek fonksiyonunun %30'dan fazla azalması ile idrar konsantrasyon ve dilüsyon yeteneği bozulur, buna bağlı poliüri ve sekonder enürezis görülür. Aşırı sıvı kayıplarını böbreğin konsantrasyon yeteneği kompanse edemediği için daha çabuk dehidratasyon gelişir. Çocuklarda 4. hatta 5. evreye kadar aşırı sıvı alımı olmadıkça böbrek yetmezliği sonucu sıvı retansiyonuna bağlı ödem beklenmez (13).

Kronik böbrek hastalığında elektrolit bozukluklarına özellikle ileri evrelerde sık olarak rastlanmaktadır. İdrar sodyum konsantrasyonu ve dolayısı ile sodyumun fraksiyonel ekskresyonu artmasına rağmen SDBY evresine kadar genellikle hiponatremi görülmez. Aşırı su alımında dilüsyonel hiponatremi, aşırı sıvı kısıtlanması ya da kayıplarında hipernatremi görülebilir (13). Asidoz, hiponatremi, katabolizmanın

artması (enfeksiyon, travma gibi nedenlerle), aşırı potasyum alımı, kan transfüzyonları, potasyum tutulmasına neden olan ilaçların (potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitör ve anjiotensin reseptör blokerleri) kullanımında hiperkalemi; thiazid grubu ya da loop diüretikleri kullanımı, kusma ve renal tübüler hastalıkların varlığında ise hipokalemi gelişebilir (13).

Asit-baz dengesi bozukluğu böbreklerin yeterli H^+ ve endojen asit yükünü ekskrete edememesinden kaynaklanır. Kronik böbrek hastalığında özellikle araya enfeksiyonların girdiği dönemde metabolik asidoz gelişir. Sıklıkla GFH 30 ml/dk/1.73 m^2' nin altına düşünce görülmeye başlar. Plazma bikarbonat konsantrasyonu azalmıştır. Sülfat, fosfat, ürat gibi anyonların plazmadaki artışı nedeniyle anyon açığı artmıştır (13).

Kronik böbrek hastalığında kemik mineral metabolizması anormallikleri diğer elektrolit bozukluklarına göre daha erken başlar. GFH 30-40 ml/dk/1.73 m^2' nin altına düşünce fosfor retansiyonu başlar. Bu da hiperfosfatemi ve hipokalsemiye neden olur. Buna karşın paratiroid bezlerden PTH salınımı artarak fosforun tübüler reabsorbsiyonu engellenmeye ve iyonize kalsiyumun kemikden kana geçişi sağlanarak denge korunmaya çalışılır. Bu kompansasyon mekanizmalarına rağmen hiperfosfatemi, hiperparatiroidi ve böbrekte sentezlenen $1,25(OH)_2D$ yetersizliği sonucu renal osteodistrofi gelişir (13). Renal osteodistrofi gelişiminde etkili diğer önemli bir neden ise üre retansiyonu ve net asid ekskresyonunda bozulma ile gelişen üremi ve metabolik asidozun PTH direncine neden olmasıdır (14). Etkilenen çocuklarda büyüme geriliğiyle beraber iskelet sistemi ile ilgili veya iskelet dışı bulgular görülür. Bu bulgular transplantasyona rağmen düzelmeyebilir. Erişkinlerde renal osteodistrofi evre 3' de görülürken çocuklarda malnütrisyon, fosfat kaybettiren hastalıklar ve asidozla seyreden tübülopatiler nedeniyle evre 2'nin erken dönemlerinde bulgular çıkabilir. Boy uzaması çocuk ve adölesanların en belirgin özelliği olup periosteal yeni kemik formasyonu ve enkondrial kemik rezorpsiyonu ile sağlanır. Renal osteodistrofi büyüme plağında değişikliklere yol açarak ve özellikle hızlı büyüme döneminde iskelet deformitelerine sebep olur (1).

Üremi, böbreğin diğer önemli görevlerinden birisi olan metabolik atıkların vücuttan yeterince uzaklaştırılamaması sonucu üre, kreatinin, guanidinler, metilaminler, fenoller ve poliaminler gibi çeşitli toksik metabolitlerin birikimi ve toksisitesi ile birçok organa verdiği zararlar sonucu ortaya çıkan tablodur. Burada ürenin prototip olması ve her yerde kolayca tayini nedeni ile tabloya üremi denilmektedir. Genelde 4 ve 5. evre KBH' da bulgu verir. Hemen her organ ve sistem etkilenmekle birlikte en çok etkilenenler kalp-damar, kan, kas-iskelet ve sinir sistemleridir (1).

Sinir sisteminde üre ve diğer toksik ürünlerin etkisi ile halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, depresyon, kişilik değişikliğinden konvülziyon, şuur kaybı, ölüme kadar giden ve "üremik ensefalopati" denilen bir tablo oluşabilir. Ayrıca üreminin sinir iletim hızına olumsuz etkisi ile el ve ayaklarda yanma, uyuşukluk, his ve motor fonksiyon kaybına neden olan "periferik nöropati" tablosu gelişir (13).

Kronik böbrek hastalığı kalp-damar sisteminde, sıvı ve sodyum retansiyonu ile birlikte renin salgılanmasının artışı sonucu hipertansiyon ile birlikte üremik perikardit, miyokardit ve endokardite neden olur (13).

İnsülin direnci ve buna bağlı glikoz tolerans bozukluğu KBH' lı hastalarda yaygındır. Bu durumdan da üremik toksinler sorumlu tutulmaktadır. Bu direncin en belirgin geliştiği yerler periferik dokular ve iskelet kaslarıdır. Ayrıca KBH' lı hastalarda tiroid ve adrenal hormonlar da etkilenebilir. Bu hastalarda serbest triiodotronin ve tiroksin düşük ancak tiroid sitümülan hormon normal olup çoğu zaman tedavi gereksizdir. Yine bu hasta grubunda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın bozulması sonucu adrenal hormonların seviyesi de azalmış olabilir, ancak klinik olarak adrenokortikal yetmezlik çok nadir olup tedavi gerektirmez (1).

Büyüme geriliği KBH' da en sık görülen bulgulardan biridir. Kronik böbrek hastalığı başlangıç yaşı ne kadar düşükse büyüme geriliği o kadar fazla olur. Büyüme geriliğinde üreminin büyüme hormonu ve *insulin like growth factor-1* aksına olumsuz etkisi yanı sıra kötü beslenme, renal osteodistrofi komplikasyonları ve diğer faktörlerin de rolü vardır. Ayrıca ciddi büyüme geriliği olan KBH' lı hastalarda ölüm oranının daha yüksek olması, bu hastalarda yetersiz bakımın bir göstergesi

olduğunu düşündürmektedir (1).

Kronik böbrek hastalarında kanamaya eğilim artmıştır. Trombosit sayısı normal olmasına rağmen trombosit fonksiyonlarında bozukluk vardır. Bu durum toksik metabolitlerin trombosit adezyon ve agregasyonunu bozmasına, *Factor-VIII, Von Willebrand Factor, Platelet Factor-III* eksikliğine ve *Thromboxane A2* yapımının inhibe edilmesine bağlıdır (13).

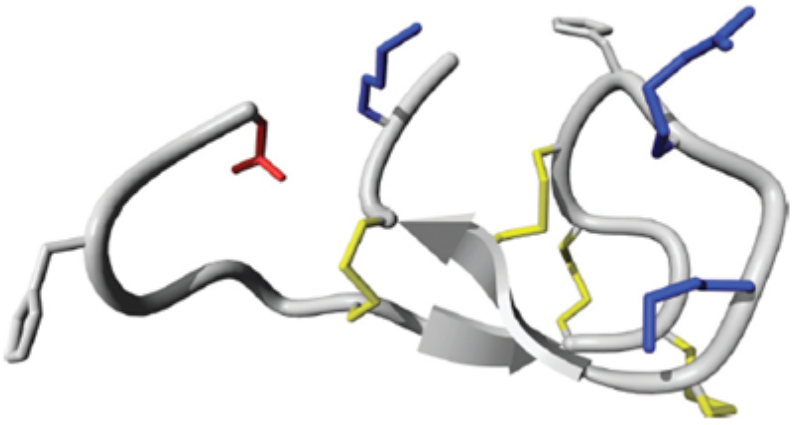
Anemi çocuk ve erişkin KBH' larda sık görülen bir bulgu olup, ağırlığı hastalığın evresiyle orantılı olarak artar. Aneminin gelişmesindeki ana faktör Epo yapımındaki yetersizlik olmakla birlikte, eritrositlerin ömrünün kısalması, iştahsızlık ve beslenme bozukluğu sonucu demir eksikliği, diyaliz ile kan kaybı ve hemoliz, üreminin trombosit fonksiyonlarını bozması ve kanamaya eğilimin artışı da etkili faktörlerdir. Kronik böbrek hastalığındaki aneminin önemli bir sebebi ise kronik inflamasyon ve buna bağlı olarak hepsidin artışıdır. Artan hepsidin sebebi ile enterosit ve makrofajlardan plazmaya demir salınımı engellenmekte ve fonksiyonel demir eksikliği meydana gelmektedir. Hepsidin artışı aynı zamanda bu hastalarda demir ve rekombinant Epo tedavisine dirençli anemide suçlanan ana etkendir (2).

2.2. Hepsidin

Hepsidin (*hep*atik bakteri*cid*al prote*in*) karaciğerde hepatositten sentezlenen bir akut faz proteini olup demir metabolizmasının ana düzenleyici hormonudur (15, 16). Daha az olarak da böbrek, kalp, iskelet kası ve beyinde eksprese edilir. Esas olarak demirin eritropoez için kullanımının negatif düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır (17). Yapılan birçok çalışmada KBH' da artan hepsidin sonucu demirin bağırsaktan emilimi, makrofajlardan ve hepatositlerden salınımı azalmakta ve fonksiyonel demir eksikliği meydana gelmektedir. Bunun sonucunda KBH' da yüksek ferritin seviyelerine ve yeterli miktarda rekombinant Epo tedavisine rağmen anemide beklenen düzelme sağlanamamaktadır (18).

2.2.1. Yapısı ve sentezi

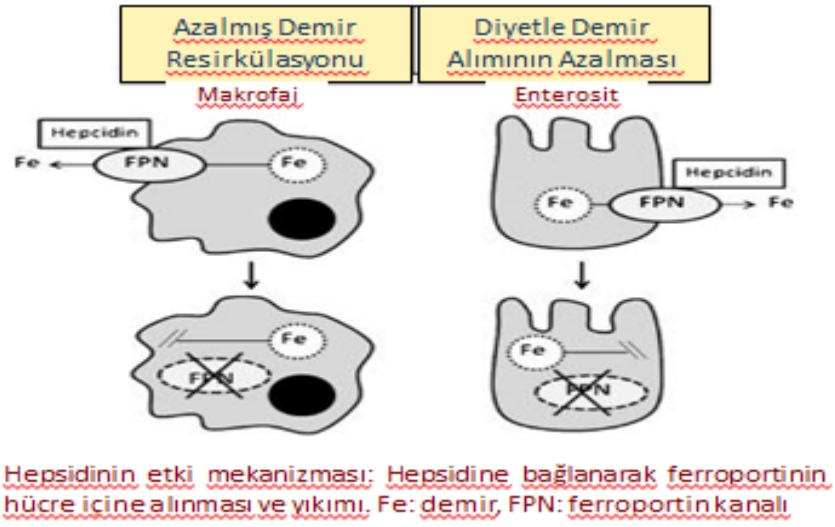
19. kromozomun uzun kolunda bulunan HAMP geni hepatositte 84 aminoasidlik öncü protein pre-prohepsidini kodlar. Pre-prohepsidinin N-terminal ucunun yıkılması sonucu 60 aminoasitlik pro-hepsidin oluşur ve hepatosit bazolateral membranından dolaşıma salınır. Sistemik dolaşımda yada kapiller hücre membranında yer aldığı düşünülen propeptit konvertaz enzimi ile hepsidinin dolaşan biyoaktif formu olan karboksi terminal ucu molekülden ayrılır (25, 22 ve 20 aminoasitten oluşan peptitler) (Şekil 2). Hepsidin-25'in demir metabolizmasının düzenleyici hormonu olması yanında antimikrobial özellikleri de vardır (15, 16). Hepsidin plazmada büyük oranda α2-makroglobuline bağlı, yaklaşık %11 oranında ise serbest olarak dolaşmaktadır (19). Hepsidinin klirensi iki ana mekanizmayla olup birincisi FPN ile etkileştiği alanda hücresel yıkım ikincisi böbrek yoluyla olan ekskresyondur (20).



Şekil 2. Hepsidin yapısı. Peptid omurga (gri), disülfit bağlar (sarı), pozitif yüklü arginin ve lizin (mavi) ve negatif yüklü aspartik asit (kırmızı) (21).

2.2.2. Etki mekanizması

Hepsidin etkisini transmembran taşıyıcısı olan FPN üzerinden göstermektedir. Ferroportin, ilk kez 2000 yılında tanımlanan, retiküloendotelyal hücreler ve enterositlerin yüzeyinde yer alan transmembran yerleşimli bir proteindir. Hepsidin reseptörü olan FPN omurgalılarda bilinen tek hücresel demir dağıtıcısıdır. Hepsidin FPN kanallarına direkt bağlanır, FPN' nin hücre içine alınması ve yıkılmasını, bunun sonucunda demirin hücre içinde tutulmasını sağlar (22, 23). Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini arttırır. Hepsidin ince bağırsakta FPN' i hücre içine sokup yıkılmasını sağlayarak demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Demir depoları düşük olduğunda ise, hepsidin üretimi azalır, FPN demiri enterosit sitoplazmasından plazmaya aktarır. Benzer şekilde hepsidin FPN etkileşimi makrofajlardaki demir döngüsünün nasıl düzenlendiğine açıklık getirir. Hepsidin varlığında FPN hücre içine girip yıkılır ve demirin makrofajlardan plazmaya salınımı bloke olur (Şekil 3).



Şekil 3. Ferroportin ve Hepsidin ilişkisi (18).

2.2.3. Hepsidin sentezinin düzenlenmesi

Demir durumu ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi:

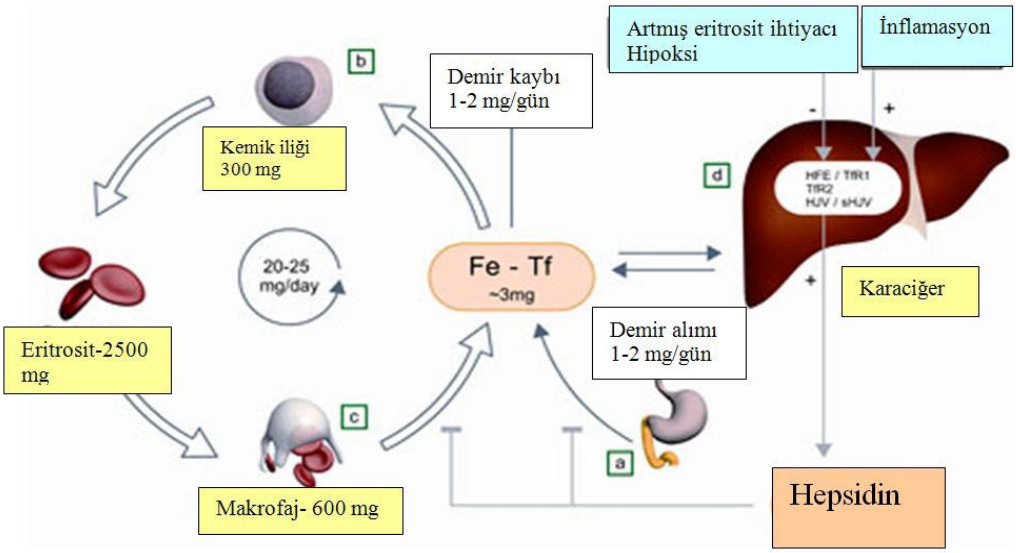
Vücuttaki demir depoları ve dolaşımda transferrine bağlı demir seviyesi hepatositten hepsidin sentez ve salınımını etkilemektedir (24). Dolaşımdaki transferrine bağlı demir karaciğerde transferrin reseptör-1 (TfR1), transferrin reseptör-2 (TfR2) ve hemokromatozis demir protein (HFE)'den oluşan hepatosellüler kompleksi etkilemekte ve bu reseptörleri uyarmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla *mitogen-activated protein kinases* (ERK/MAPK) ve *bone morphogenetic protein* (BMP/SMAD) gibi hücre içi yolaklar aktive edilerek hepsidin transkripsiyonu uyarılır. *Homojuvelin* (HJV) hepatosit membranında *bone morphogetic protein-6* (BMP-6)' nın koreseptörüdür ve BMP-6' nın hücre içi etkisini artırmaktadır (25). Demir eksikliği durumunda hepatositteki demir depoları azalmakta ve BMP-6' ya bağlı HJV *matriptase* isimli proteaz enzimle ayrılmakta BMP-6' nın hücre içi etkisi zayıflamakta dolayısı ile hepsidin sentezi azalmaktadır. Azalan hepsidin sentezi sonucu enterosit ve makrofajdan plazmaya demir geçişi artmaktadır (21).

Anemi ve Hipoksi ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi:

Diyetle alınan ve hemoglobinden açığa çıkan demir; kan kaybı veya hipoksi gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir. Hipoksi gibi eritropoetik uyarılar hepsidin üretimini azaltır (26, 27). Hepsidin üretiminin azalması demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar (Şekil 4).

Hipoksi hepsidin sentezini BMP/SMAD hücre içi sinyal yolunu inhibe eden hipoksi ile indüklenen faktör (HIF-1) sayesinde azaltmaktadır (28, 29). Artan HIF-1 aktivitesi sonucunda hepatosit membranındaki BMP-6 ya bağlı HJV matriptaz ile ayrılmakta bunun sonucunda BMP/SMAD aktivitesi, dolayısı ile hepsidin transkripsiyonu azalmaktadır (30).

Hipoksi hepsidin sentezini aynı zamanda hipoksi zemininde artan Epo üzerinden azaltmaktadır. Eritropoetin hepatositte ya direkt olarak ilgili resptörlerine bağlanarak ya da *growth differentiation factor-15(GDF-15)* ve *twisted gastrulation protein (TWSG1)* adlı iki protein ile BMP/SMAD hücre içi yolunu inhibe ederek hepsidin sentezini azaltmaktadır (31, 32).

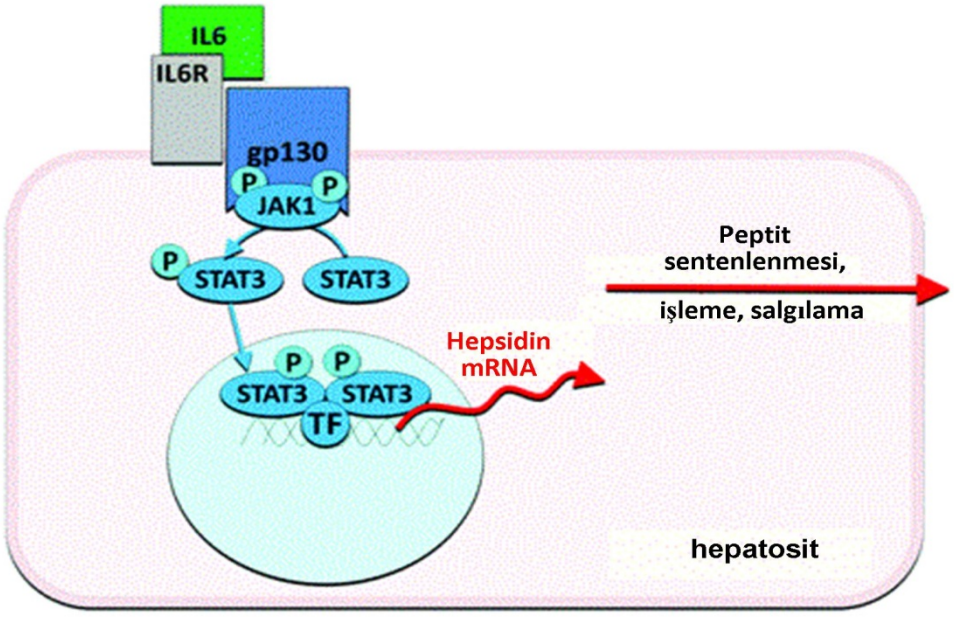


Şekil 4. Hepsidin salınımını etkileyen faktörler (33).

İnflamasyon ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi:

İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6' nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (34, 35, 36). IL-6 infüzyonu yapılan gönüllü kişilerde saatler içerisinde idrarda hepsidin atılımının 7.5 kat arttığı, bu artışa serum demiri ve transferrin satürasyonunda %30 azalmanın eşlik ettiği görülmüştür (28). İnflamasyonda hepsidin artışından esas sorumlu mediatör IL-6 olup *interleukin-1* (IL-1) ve tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ile hepsidin mRNA' sının indüklenmediği gözlenmiştir (34, 35). Kemna ve ark. 2005 yılında 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid enjeksiyonu yaparak oluşturdukları in *vivo* insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3. saatte IL- 6,

6. saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığını, bunu takiben serum demir düzeylerinin belirgin olarak azaldığını gözlemlemiştir (36). IL-6, transkripsiyon sinyal iletisi-aktivatörü-3 (STAT-3)' ün hepsidin molekülüne bağlanarak hepsidin aktivitesinin artmasına yol açar. IL-6 hepatositte bulunan ilgili reseptörüne bağlanarak hücre içi *janus kinase* (JAK)/STAT sinyal yolağını aktive ederek hepsidin mRNA sentezini artırmaktadır (34, 35). İnflamasyon sırasında artan hepsidin düzeyi, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde FPN' in hücre içine alınımını ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının önlenmesine sebep olmaktadır. Saatler içerisinde, genç eritrositler tarafından demirin sürekli kullanılması plazma demirini azaltarak, hipoferremiye yol açmaktadır (37). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, IL–6-hepsidin aksının hipoferremik cevapta kritik bir öneme sahip olduğunu ve hepsidinin inflamasyonla ortaya çıkan hipoferremide rol alan temel aracı olduğunu göstermektedir (şekil 5).



Şekil 5. IL-6 ve Hepsidin ilişkisi. İnflamatuar sitokinler özellikle IL-6 hepsidin promotor bölgesine bağlanarak STAT-3 aktivasyonu ve sinyal iletimi yapar (34).

2.2.4. Kronik böbrek hastalığı ve hepsidin

Kronik böbrek hastalığında anemi en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir. Anemi gelişimindeki en önemli sebep Epo sentezindeki eksikliktir. Anemiye katkıda bulunan diğer sebepler arasında; kanamalar, hemodiyaliz setlerinde oluşan kayıplar, hemoliz, üremik toksinler ve oksidatif strese bağlı olarak azalan eritrosit yaşam süresi, kemik iliği süpresyonu, inflamasyon, iştahsızlık ve beslenme bozukluğuna bağlı olarak diyetsel demirin yeterince alınamaması, B12 ve folik asit eksikliği bulunmaktadır. Bazı hastalarda rekombinant Epo'nun yaygın kullanımına rağmen hedeflenen hemoglobin düzeylerine ulaşılamamaktadır. Bunun en önemli sebebi demir eksikliği olmakla beraber diğer önemli bir sebep kronik inflamasyon ve artmış hepsidin düzeyidir (18).

Kronik böbrek hastalığında kronik bir inflamasyon söz konusudur. Bunun altındaki sebepler; bu hastalıkta artan proinflamatuar sitokin seviyesi, enfeksiyon sıklığındaki artış, üremik ortam ve erişkin hastalarda yaygın olarak görülen aterosklerozdur (2). Renal fonksiyondaki kayba paralel olarak ileri evre KBH hastalarında inflamasyon artmaktadır. Bunun en önemli sebebi; birçok proinflamatuar sitokin klirensinin böbrek yoluyla olmasıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında TNF-α ve IL-1' in plazmadaki yarı ömrü renal fonksiyondan etkilenmemesine rağmen IL-6 ve CRP' nin plazmadaki yarı ömrünün renal fonksiyon azaldıkça arttığı görülmüştür (34,35). Artan bu sitokinlerden özellikle IL-6 hepatositlerden hepsidin sentezini artırmaktadır (40). Kronik böbrek hastalığında hepsidin artışının diğer önemli bir sebebi ise hepsidin klirensinin vücutta böbrekler yoluyla olması ve azalan GFH ile klirensin azalmasıdır (41). Artan hepsidin sonucu eritropoez için yeterli demirin enterosit ve makrofajlardan plazmaya verilmesi azalmakta ve fonksiyonel demir eksikliği meydana gelmektedir (42, 43). Tüm bu sebeplerden ötürü KBH' da yüksek serum ferritin düzeylerine, yeterli demir ve rekombinant Epo tedavisine rağmen hedeflenen hemoglobin konsantrasyonlarına ulaşılamamaktadır (44). Yapılan birçok çalışmada

KBH' da serum hepsidin düzeyi ile artmış serum ferritini ve azalmış hemoglobin ve retikülosit düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (41, 45). Kronik böbrek hastalığında evre ilerledikçe hepsidin seviyesindeki artış ile TSAT' daki azalma paralel olup bu iki duruma CRP seviyesinde artış eşlik etmektedir (46). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda serum hepsidin düzeyi ile kreatinin klirensi arasında ilişki bulunmuşken (41, 42, 45), bazı çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (47). Carvalho ve ark. ise KBH' da hepsidin artışı ile mineral metabolizmasındaki anormallikleri incelemişler, KBH hastalarında artmış PTH ve fosfor ile azalan $1,25(OH)_2D$ düzeylerinin hepsidin artışı ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (4). Bu ilişki, KBH' da artan fosfor ve PTH' nın IL-6 artışına sebep olarak inflamasyona katkıda bulunmasına ve $1,25(OH)_2D$' nin antienflamatuar etkisine bağlanmıştır (5, 48, 49). Ancak FGF-23 ile hepsidin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (4). Hepsidin ile FGF-23 arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekte ve bu konuda yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır (4).

Kronik böbrek hastalığında anemi tedavisindeki en önemli noktalardan biri demir tedavisine başlama zamanı ve tedaviye cevabın izlenmesidir. Tedaviye cevabı izlemede TSAT ve ferritin düzeyi yaygın olarak kullanılmaktadır (50, 51). Fakat bu iki belirteç rekombinant Epo ve demir tedavisine cevabı öngörmede yetersizdir. Kronik böbrek hastalığında yüksek hepsidin varlığında ferritin düzeyi demirin eritropoez için kullanılabilirliğini göstermede yetersiz iken daha çok retiküloendotelyal blokoja bağlı fonksiyonel demir eksikliğini göstermektedir (18). Günümüzde rekombinant Epo ve demir tedavisine dirençli anemide tedaviyi takip ve tedaviye cevabı öngörmede hepsidinin bir belirteç olarak kullanımı gündeme gelmiştir (17, 18, 20). Diyaliz almayan KBH olanlarda intravenöz demir tedavisi sonrası hepsidin ve CRP seviyeleri yükselmiş buna paralel olarak fonksiyonel demir eksikliği oral demir replasmanı alan kontrol grubuna göre artmıştır (51). Bu hastalarda intravenöz demir tedavisi sonrası rekombinant Epo dozlarında düşüş elde edilmesine rağmen uzun dönemde demir replasman dozu fizyolojik sınırların çok üstüne çıkmıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında hepsidin bloke edici antikor kullanarak rekombinant Epo ve demir dozlarına ihtiyacın azaldığı görülmüştür (41). Son zamanlarda rekombinant Epo tedavisinin kendisinin hepsidin

düzeyini düşürdüğü saptanmıştır (2). Bu sonuçlarla KBH' da anlamlı Epo eksikliği gelişmeden erken dönemde rekombinant Epo tedavisine başlandığında, ilerde gelişecek hepsidin yüksekliği ve buna bağlı meydana gelecek fonksiyonel demir eksikliğinin engellenebileceği ileri sürülmüştür (41). Bununla birlikte KBH' da hepsidin düzeyi, klinik durum, demir ve rekombinant Epo dozu, demir ve rekombinant Epo tedavisi sonrası örnek alma zamanı, hepsidinin diürnal salınım paterni ve hastaların diyaliz rejimlerindeki farklılıklar nedeniyle oldukça farklıdır. Yetişkin ve çocuk hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada standart uzunluktaki bir hemodiyalizden sonra hepsidin seviyesinin yaklaşık %50 oranında azaldığı görülmüştür (52). Bunlara rağmen hepsidin gelecekte KBH' da rekombinant Epo ve demir replasmanına dirençli aneminin tedavisi ve takibinde önemli bir belirteç haline gelebileceği düşünülmektedir (18, 20). Şu an için insanlarda kullanılmayan hepsidin monoklonal antikorları hayvan çalışmalarında denenmiş ve KBH' daki anemi tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (20). Aynı şekilde anti-IL-6 antikorlarının da hepsidin oluşumunu azaltarak anemi tedavisinde kullanılabilir olduğu çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (20, 53). Ayrıca, hepsidin gen transkripsiyonuna doğrudan müdahale ederek hepsidin sentezinin azaltılması ile ilgili çalışmalar sürmektedir (20).

2.3. Fibroblast Growth (Büyüme) Factor-23 (FGF-23)

2.3.1. Yapısı ve sentezi

Fibroblast growth factor, FGF ailesinden olup, FGF-19 ve FGF-21 ile birlikte endokrin FGF' ler olarak isimlendirilir. Fosfor metabolizmasını düzenleyen ana hormondur ve 12p13.3 lokusundan eksprese edilmektedir (54). Translasyon sonrası glikolize edilmiş 24-aa sinyal serisi ile birlikte 251-aa' den oluşmaktadır. Yaklaşık 32 kDa olan bu protein N-terminal sinyal peptid parçası (18 kDa) ve C-terminal parçasından (12 kDa) oluşmaktadır. Endokrin FGF' lerin moleküler yapılarından dolayı heparan sülfata afiniteleri düşüktür. Bu özellikleri nedeniyle heparan sülfattan zengin ekstrasellüler matrikse bağlanmazlar ve sistemik dolaşımda bulunurlar. Primer olarak

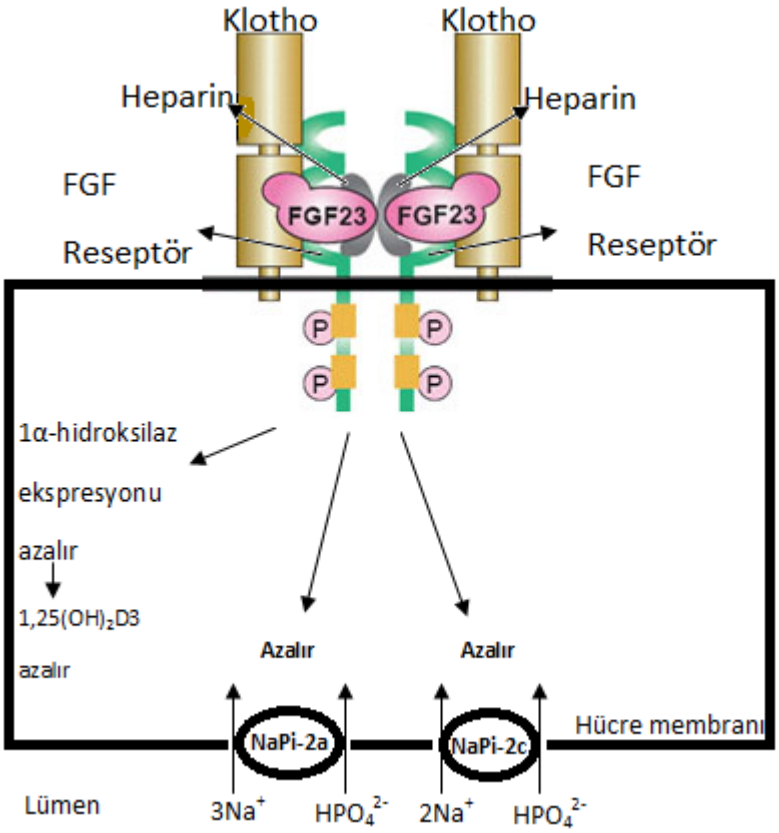
osteoblastlar ve osteositlerde daha az olarak beyin, tiroid bezi, paratiroid bezi, kalp/iskelet kasları, karaciğer, bağırsak, timus, dalak, lenf nodu ve fetal kondrositlerde üretilmektedir (55, 56).

2.3.2. FGF-23 reseptörü ve klotho

Fibroblast growth factor' ler etkilerini göstermek için FGF reseptörlerine (FGFR) bağlanırlar ve çoğu bağlanmayı kolaylaştırıcı faktör olarak heparan sülfatı kullanır. Heparan sülfata olan düşük afiniteleri nedeniyle FGF-23' ün, FGFR' ye bağlanması ve sinyal iletimi zayıftır. Bu nedenle FGF-23 reseptöre bağlanmada farklı bir kofaktöre ihtiyaç duyar. *Fibroblast growth factor 23* kofaktör olarak klotho proteinini kullanır (54). Spesifik bağlanma ve sinyal iletiminden sorumlu olan FGFR' ler birçok dokudan sentezlenmektedir. *Fibroblast growth factor* reseptörleri 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere en az dört tiptir (57). Bu reseptörler iskelet gelişimi ve normal metabolik süreçte rol oynamaktadır (6).

Klotho proteini FGF-23'e spesifik bir koreseptördür (7, 58). Multifonksiyonel klotho proteini ile FGFR1(IIIc) böbrek dokularında spesifik FGF-23 reseptörü haline gelmektedir (59). Kemik-böbrek-paratiroid endokrin aksında FGF-23' e FGFR/klotho kompleksi aracılık etmektedir. *Fibroblast growth factor-23*' ün N-terminal parçasına FGF reseptörü bağlanırken C-terminal parçasına klotho proteini bağlanır (60, 61). Klothonun yapısında bulunan heparin bu bağlanmayı stabilize etmektedir (Şekil 6).

Klotho 13q13.1 lokusundan eksprese edilmektedir (62). Tek geçişli transmembran proteini olan klotho böbrekte daha çok distal kıvrımlı tübülde olmak üzere proksimal tübülden ve paratiroid bezden sentezlenmektedir (63, 64).

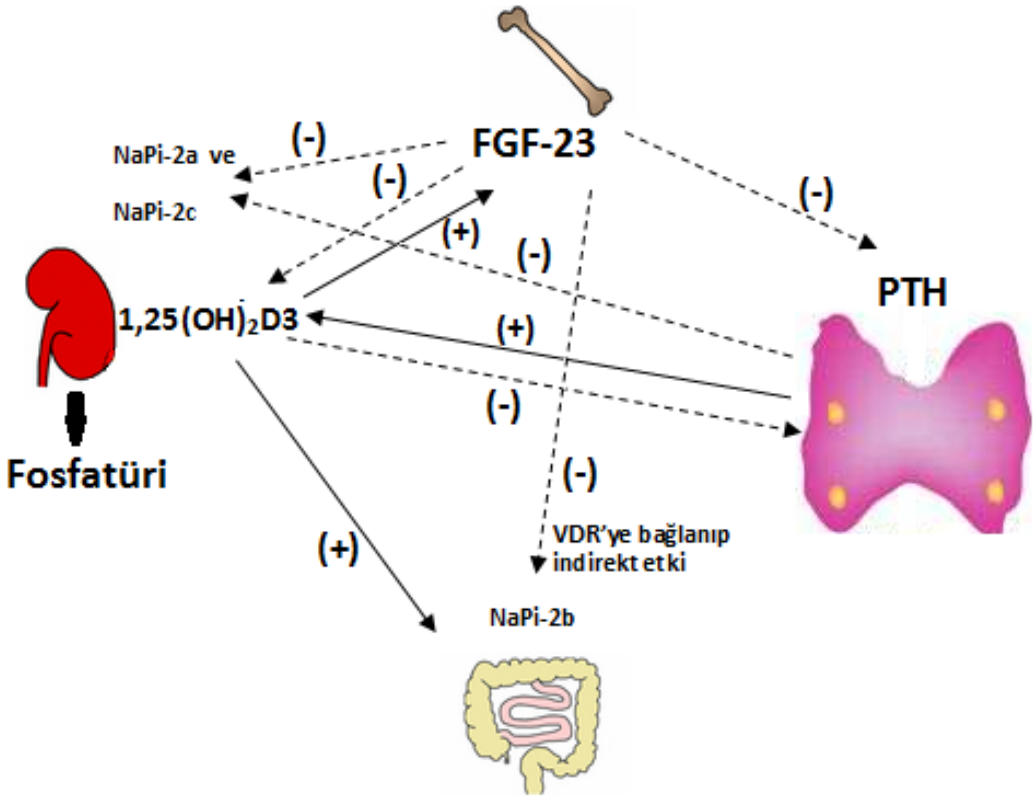


Şekil 6. FGF-23' ün klotho proteinine bağlanması ve proksimal tübüler hücrelerde FGF-23' ün etkisi (61).

2.3.3. FGF-23 ün etki mekanizması

FGF-23 kemik-böbrek-paratiroid endokrin aksında hem fosfatürik hem de vitamin D karşıtı bir hormondur ve fonksiyon gösterebilmesi için klothoya gereksinim duymaktadır (65). *Fibroblast growth factor-23*' ün bu etkileri negatif fosfat balansına neden olması sebebiyle fosfatonin olarak adlandırılmaktadır (66).

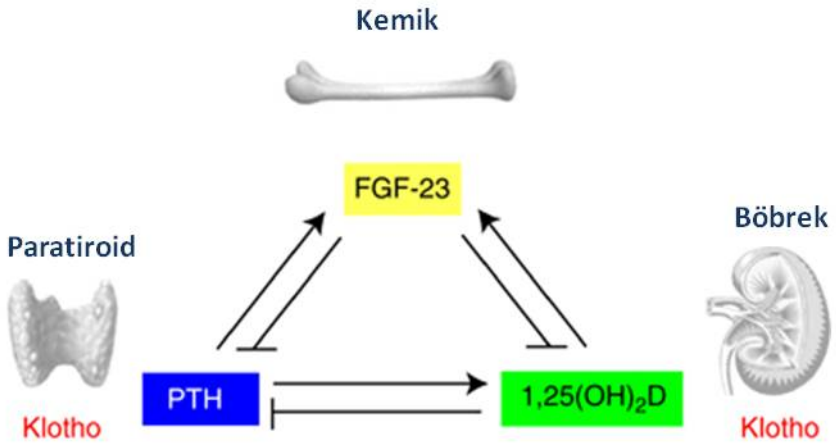
Fibroblast growth factor-23 kemik hücrelerinden $1,25(OH)_2D$ ve serum fosforunun artışına cevap olarak fosfatürik hormonu kodlayan mRNA seviyelerinin artması ile salgılanır (55). *Fibroblast growth factor-23* böbrekte FGFR/klotho kompleksi üzerinden etki ederek proksimal böbrek tübüllerinde direkt NaPi-2a ve NaPi-2c'nin ekspresyonunu azaltır (67).



Şekil 7. FGF-23 ile böbrek, gastrointestinal sistem ve paratiroid ilişkisi (61).

Fibroblast growth factor-23 direkt ya da indirekt olarak ince bağırsaklarda NaPi-2b ekspresyonunu azaltır (61). Paratiroid bezde ise FGF-23, PTH sekresyonunu baskılamakta ve böylece $1,25(OH)_2D$ sentezinin azalmasına yardım etmektedir (Şekil 7) (68, 69). Ayrıca FGF-23 direkt olarak 1α-hidroksilazı inhibe edip 24-hidroksilazı arttırarak serum $1,25(OH)_2D$ düzeylerini azaltmaktadır.

Yüksek fosfor, $1,25(OH)_2D$ ve PTH kemikte FGF-23 sekresyonunu uyarırken (68) $1,25(OH)_2D$ klotho gen ekspresyonunu arttırmaktadır (70). Bu durumda $1,25(OH)_2D$ osteoblastlarda FGF-23 sentezini arttırmakta, sentezlenen FGF-23 böbrek hücrelerinde FGFR/klotho reseptörüne bağlanıp 1α-hidroksilazı inhibe eder ve $1,25(OH)_2D$ sentezini azaltır. Serum fosfor düzeyi arttığında FGF-23 ile birlikte PTH salgısı da artmaktadır. Parathormon böbrekte FGF-23' e benzer şekilde fosfor atılımını arttırmakta ancak FGF-23' ün tersine $1,25(OH)_2D$ üretimini arttırmaktadır. Paratiroid bezde FGF-23 FGFR/klotho' ya bağlanıp PTH salınımını inhibe etmektedir (Şekil 8).



Şekil 8. Fosfor metabolizmasının endokrin düzenlenmesi (71).

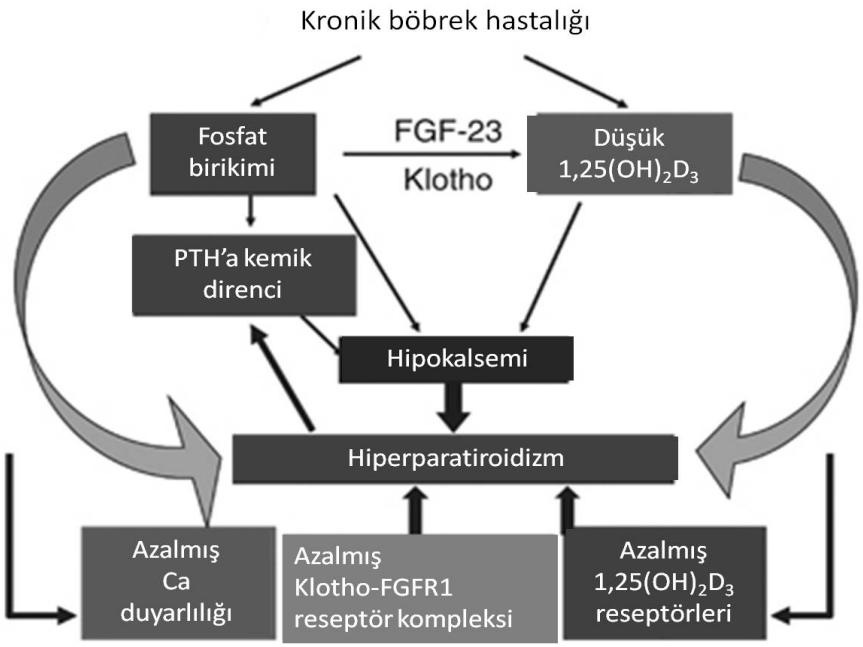
Fibroblast growth factor-23 normal erişkinlerin serumunda ortalama 29 pg/ml konsantrasyonunda bulunur, yaş ve cinsle korelasyon göstermez. Değerler diyetteki fosforun artması ile artmakta, fosfor kısıtlaması ile azalmaktadır (72, 73, 74). *Fibroblast growth factor-23'* ün serumda intakt formu yada dolaşan intakt hormonun proprotein konvertaz enzimi ile proteolitik olarak kesilmesi sonrası artan N ve C terminal parçaları ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) yöntemi ile ölçülür (75, 76, 77).

2.3.4. Kronik Böbrek Hastalığı ve FGF-23

Kronik böbrek hastalığının en önemli bulgularından biri hiperfosfatemidir. Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça nefron başına düşen fosfat ekskresyonu artar ve GFH düştükçe tübüler fosfat reabsorbsiyonu %10-20'ye düşerken filtre edilen yükün %80-90' ı ekskresyona uğrar. Ancak toplam nefron sayısının azalması nedeni ile serum fosfatı yükselir (71, 78). Yüksek serum fosfor düzeylerinin vasküler kalsifikasyonu arttırdığı ve kardiyovasküler mortalite ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 58). Kronik böbrek hastalarında serum fosfor seviyesini düşürücü tedaviler bu nedenle büyük önem taşımaktadır (72).

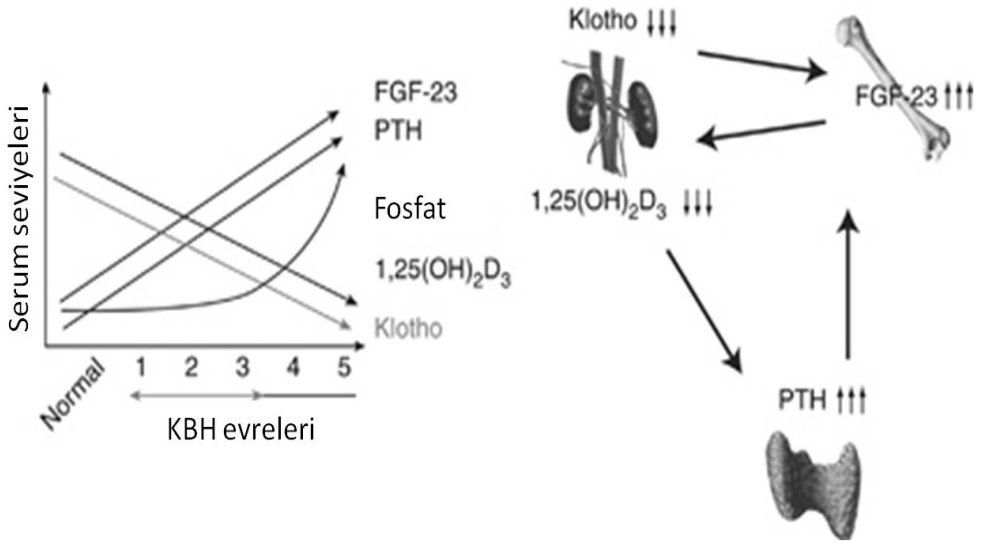
Kronik böbrek hastalığında bozulan fosfat dengesinden FGF-23-Klotho yolundaki bozuklukların sorumlu olabileceği düşünülmektedir (77, 78). Kronik böbrek hastalığında böbrekte Klotho ekspresyonu progresif olarak azalırken serum FGF-23

düzeyleri artmaktadır (71). *Fibroblast growth factor-23'* deki bu artış serum fosfor düzeyleri artmaya başlamadan çok daha önce olmaktadır. Diğer bir deyişle erken evre KBH hastaları normal serum fosfor düzeylerini sürdürmek için normal bireylere göre daha yüksek serum FGF-23 düzeylerine ihtiyaç duyarlar. Bu durum KBH' da, klotho eksikliğinin neden olduğu, FGF-23 direnci olarak değerlendirilir. Artan FGF-23 düzeyleri nefron başına fosfat ekskresyonunu arttırarak normofosfatemiyi sağlamaya çalışır. Ayrıca FGF-23 $1,25(OH)_2D$ seviyelerini azaltarak hipokalsemiye ve bu da FGF-23' ün artması ile beraber PTH' nın artmasına neden olur (Şekil 9,10) (67, 74). Düşük serum vitamin D düzeyleri klotho ekspresyonunu daha fazla bozarak kısırdöngü yaratır. Fosfat retansiyonu ve düşük $1,25(OH)_2D$ konsantrasyonu iyonize kalsiyum seviyelerinden bağımsız olarak PTH sentezini arttırır (79). Parathormondaki artış, $1,25(OH)_2D$ ve FGF-23 üretimini arttırır (65).



Şekil 9. KBH'da sekonder hiperparatiroidizm patogenezindeki faktörlerin özeti (67).

Son dönem böbrek hastalığında hiperfosfatemiye yanıt olarak artan FGF-23 normal insanlarda fosfor regülasyonunu düzenlerken KBH' lı hastalarda mortaliteyi arttıran bir faktör olarak rol oynamaktadır. Artan FGF-23 sol ventrikül hipertrofisi, KBH progresyonu ve hedef organ hasarlarından sorumludur (80, 81). KBH' lı hastalarda yapılan çalışmalar fosfat bağlayıcılar ile serum fosfat ve FGF-23 seviyelerini azalmasının sağkalım oranlarını arttırdığını göstermiştir (82).



Şekil 10. KBH' nın progresyonunda klotho proteini, FGF-23, PTH, 1,25$(OH)_2$D ve fosfordaki değişiklikler (74).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Nefroloji Polikliniğinde izlenen ve renal replasman tedavisi almayan 5-18 yaş arası evre 2-4 KBH olan 35 hasta ile Hasta ve Sağlam Çocuk Polikliniklerine Nisan 2013 - Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran, kronik hastalığı ve aktif enfeksiyonu olmayan 5-18 yaş arası 35 sağlıklı çocuk alındı. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul Başkanlığından çalışmanın etik kurul onayı alındı (MAR-AEK-09-2012-0188) (Ek 1). Proje BAPKO tarafından desteklendi (SAG-C-TUP-191212-0347) (Ek 2). Çocuklar ve ailelelerine çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onamları alındı (Ek 3).

Kronik böbrek hastalığı etyolojisinde kronik inflamatuar hastalık olan yada immunsüpresif kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kronik böbrek hastalığı tanısı GFH' nın 3 ay ve daha uzun süre 90 ml/dk/1.73m^2' den düşük olması ile konuldu. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi ABD Ulusal Böbrek Vakfının NKF-K/DOQI alt grubunun yaptığı evrelemeye göre yapıldı (2). Glomerül filtrasyon hızı 60-89 ml/dk/1.73m^2 arası evre 2, 30-59 ml/dk/1.73m^2 arası evre 3, 15-29 ml/dk/1.73m^2 arası evre 4 KBH kabul edildi.

3.2. Yöntemler

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların dosyalarından demografik bilgileri ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların boy ve kilo ölçümleri yapıldı; BUN, kreatinin, ürik asit, CRP, demir, TDBK, ferritin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve iPTH düzeyleri için kan örneği alınarak 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Tam kan sayımı, retikülosit, 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D) ve 1,25$(OH)_2$D düzeyleri için EDTA' lı tüplere kan örneği alındı. Serum ve kan örnekleri

aynı gün Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biokimya Labaratuvarında çalışıldı. Hepsidin, IL-6 ve FGF-23 için kan örnekleri serumları ayrıldıktan sonra çalışılıncaya kadar -20 C' de saklandı.

Kreatinin klirensi hesaplamak amacıyla 24 saatlik idrar örneğinde kreatinin düzeyi serum kreatinini ile birlikte eş zamanlı çalışıldı. Kreatinin klirensi:

$$\text{CCr (ml/dk/1.73 m}^2\text{)}: \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl) X 24 saatlik idrar hacmi(ml) x 1.73}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl) X 1440 x vücut yüzeyi (m}^2\text{)}}$$

formülü ile hesaplandı (1, 3).

İdrar kreatinini ile serum üre, kreatinin, ürik asid, demir, TDBK, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri spektrofotometrik (Cobas 8000 Modular Analytics, Roche Diagnostics, Almanya) yöntemle otomatize olarak çalışıldı. Jaffé yöntemine dayanarak ölçülen serum kreatinin için üretici firma tarafından sunulan verilerde 2.33-4.77 mg/dL aralığı için çalışma içi değişkenlik katsayıları sırasıyla %1.2-1.3 olarak; çalışmalararası değişkenlik katsayıları 2.27-4.64 mg/dL konsantrasyonlarda sırasıyla %2.5-2.2 arasında değişmiştir. Ölçüm aralığı 0.17-24.9 mg/dL olarak bildirilmiştir.

Tam kan sayımı ve retikülosit ölçümü LH 780 (Beckman Coulter, USA) otomatik tam kan sayım cihazı kullanılarak yapıldı. Ferritin ve iPTH, serum örneklerinden elektrokemiluminesans immunolojik (Modular Analytics E170, Roche Diagnostics, Almanya) yöntem ile otomatize olarak çalışıldı.

25(OH)D, EDTA' lı serum örneklerinden yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) ile UV detektör (Recipe Chemicals, Almanya) kullanılarak çalışıldı. $1,25(OH)_2D$ serum düzeyleri ELISA ile ticari kit (1,25-dihidroksivitamin D3, Eastbiopharm, China) kullanılarak çalışıldı. Üretici firma tarafında verilen bilgiye göre düşük, orta ve yüksek düzeydeki konsantrasyonlar için çalışma içi değişkenlik katsayısı % 10 çalışmalararası değişkenlik katsayısı % 12'dir. Tespit edilebilen en düşük $1,25(OH)_2D$ konsantrasyonu 2 pmol/L olarak bildirilmiştir.

Serum CRP düzeyleri spektrofotometrik yöntemle otomatize olarak çalışıldı (Cobas Integra 800 Modular Analytics, Roche Diagnostics, Almanya). Üretici firma tarafından sunulan verilerde 6.2-142 mg/L konsantrasyon aralığı için çalışma içi değişkenlik katsayıları sırasıyla % 1.8-1.5 ve çalışmalararası değişkenlik katsayıları aynı konsantrasyonlarda sırasıyla % 2.9-2.7 arasında değişmiştir. Ölçüm aralığı 1-200 mg/L olarak bildirilmiş, aktivitesi daha yüksek olan numuneler 1:10 dilüsyonla çalışılmıştır.

Hepsidin serum düzeyleri "Enzim Linked Immuno-Sorbent Assay" (Enzim immunotest-ELISA) ile ticari kit (Hepcidin, Wuhan EIAab Science, China) kullanılarak çalışıldı. Tespit edilebilen en düşük hepsidin konsantrasyonu 0.187 ng/mL olarak bildirilmiştir. Üst ölçüm sınırı 12 ng/mL olup daha yüksek konsantrasyonlar dilüsyonla çalışıldı.

Interleukin-6, serum örneklerinden solid faz enzim işaretli kemiluminesans immunometrik yöntem (Immulite 2000, Siemens, Almanya) ile otomatize olarak çalışıldı. Üretici firma tarafından sunulan verilerde 89-112-244-421-695-724 pg/mL konsantrasyonları için çalışma içi değişkenlik katsayıları sırasıyla % 4.5-3.3-4.4-4.7-4.9-3.8 ve çalışmalararası değişkenlik katsayıları ise sırasıyla % 5.3-7.2-4.6-5.6-6.5-5.4 olarak bildirilmiştir. Tespit edilebilen en düşük IL-6 konsantrasyonu 2 pg/mL olarak bildirilmiştir.

Fibroblast Growth Factor-23 serum düzeyleri (ELISA) ile ticari kit (FGF-23, Eastbiopharm, China) kullanılarak çalışıldı. Üretici firma tarafından verilen bilgiye göre düşük, orta ve yüksek düzeydeki konsantrasyonlar için çalışma içi değişkenlik katsayısı % 10, çalışmalararası değişkenlik katsayısı % 12'dir. Tespit edilebilen en düşük FGF-23 konsantrasyonu 2 pg/mL olarak bildirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois) 15.0 programı ile yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hastaların sonuçları ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, birbirleriyle ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde Spearman nonparametrik korelasyon testi kullanıldı. $p< 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla 12.3±4.53 (5-18) ve 11.74±4.3 (5-18) yıl idi. Çalışma gruplarının demografik verileri Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.

	Hasta n= 35	Kontrol n= 35
Yaş (yıl±SD)	12.3±4.53	11.74±4.32
Cinsiyet (K/E)	17/18	20/15
Primer hastalık		
Konjenital üropatiler ve reflü nefropatisi	25	
Glomerülonefritler	4	
Herediter böbrek hastalıkları	6	
KBH evreleri		
Evre 2	8	
Evre 3	13	
Evre 4	14	

Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 3).

On beş hasta $1,25(OH)_2D$ (Rocaltrol®, Roche) (0.07-0.2 μg/gün), 29 hasta 4-6 mg/kg/gün elementer demir (Ferrosanol B®, Adeka; Ferrosanol duodenal®, Adeka; Ferrum®, Abdi İbrahim), 3 hasta ise 100-150 U/kg/hafta dozlarında rekombinant Epo (Eprex®, Santa Farma) ve 12 hasta oral fosfor bağlayıcı olarak 1500-4000 mg/gün kalsiyum karbonat (Anti-fosfat cc®, ASSOS) ya da kalsiyum asetat (Anti-fosfat ca®, ASSOS) tedavisi almaktaydı.

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal incelemeleri, anemi, inflamasyon, kemik mineral metabolizması parametreleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4' de gösterilmiştir. İki grup arasında GFH, BUN, kreatinin, IL-6, CRP, ürik asit,

kalsiyum, PTH, hemoglobin, hematokrit, TDBK, ferritin ve retikülosit değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4).

Hasta ve kontrol grubu arasında hepsidin, FGF-23, fosfor, alkalen fosfataz, 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$, demir ve TSAT bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubununun biyokimyasal verileri, anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri.

Parametre	Hasta	Kontrol	***P***
GFH (ml/dk/1.73 m^2)	41.76±20.99	113.47±11.93	**<0.001**
BUN (mg/dL)	31.54 ± 19.39	10.08 ± 1.78	**<0.001**
Kreatinin (mg/dL)	1.84± 1.11	0.54± 0.15	**<0.001**
Hepsidin (ng/mL)	9.55±5.18	9.68±4.24	0.698
IL-6 (pg/mL)	3.08±2.33	2.42±1.76	**0.047**
CRP (mg/L)	2.62±3.66	0.83±0.77	**0.016**
Ürik asit (mg/dL)	5.64± 1.49	3.63± 0.97	**<0.001**
Kalsiyum (mg/dL)	9.43± 0.51	9.80± 0.27	**0.002**
Fosfor (mg/dL)	4.72± 0.69	4.70± 0.76	0.977
Alkalen fosfataz (U/L)	212.05± 111.75	206.02± 150.80	0.681
PTH (pg/mL)	135.58± 89.70	42.99± 13.94	**<0.001**
25(OH)D (ug/L)	24.78± 15.36	17.42± 7.40	0.094
$1,25(OH)_2D$ (pmol/L)	180.31±141.08	170.47±155.72	0.635
FGF-23 (pg/mL)	444.46±309.21	440.08±323.73	0.916
Hgb (g/dL)	12.52± 1.74	13.38± 1.22	**0.011**
Hct (%)	36.29± 5.05	38.58± 3.23	**0.012**
Demir (ug/dL)	90.17± 44.55	98.60± 44.26	0.359
TDBK (µg/dL)	304.25±60.39	398.91±40.91	**<0.001**
Ferritin (ng/mL)	138.36±126.17	25.63±16.32	**<0.001**
TSAT (%)	30.65±15.85	24.85±12.64	0.136
Retikülosit (%)	1.27± 0,57	0.96± 0,42	**0.031**

Evre 2 KBH olan hastalar ile kontrol grubunun anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 5' de gösterilmiştir. Tüm KBH' lı hastalar değerlendirildiğinde IL-6, CRP, ürik asit, kalsiyum, hemoglobin, hematokrit, TDBK, ferritin ve retikülosit değerleri kontrollere göre farklı iken evre 2 KBH' lı hastalarda bu değerler kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Evre 2 kronik böbrek hastalığı olanl hastalar ile kontrol grubunun anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri.

Parametre	Evre 2	Kontrol	***P***
GFH (ml/dk/1.73 m^2)	70.31±8.18	113.47±11.93	**<0.001**
BUN (mg/dL)	17.75±7.22	10.08 ± 1.78	**0.008**
Kreatinin (mg/dL)	1.15±0.38	0.54± 0.15	**0.002**
Hepsidin (ng/mL)	8.08±3.71	9.68±4.24	0.980
IL-6 (pg/mL)	3.18±1.87	2.42±1.76	0.699
CRP (mg/L)	3.05±3.60	0.83±0.77	0.242
Ürik asit (mg/dL)	4.92±1.70	3.63± 0.97	0.782
Kalsiyum (mg/dL)	9.67±0.20	9.80± 0.27	0.993
Fosfor (mg/dL)	4.48±0.59	4.70± 0.76	0.190
Alkalen fosfataz (U/L)	259.25±157.86	206.02± 150.80	0.916
PTH (pg/mL)	92.50±57.96	42.99± 13.94	**0.011**
25(OH)D (ug/L)	17.86±5.13	17.42± 7.40	0.916
$1,25(OH)_2D$ (pmol/L)	152.12±123.97	170.47±155.72	0.879
FGF-23 (pg/mL)	398.66±301.68	440.08±323.73	0.931
Hgb (g/dL)	13.61±1.74	13.38± 1.22	0.523
Hct (%)	39.36±5.10	38.58± 3.23	0.524
Demir (ug/dL)	75.37±31.85	98.60± 44.26	0.242
TDBK (µg/dL)	327.37±59.45	398.91±40.91	0.990
Ferritin (ng/mL)	82.43±57.14	25.63±16.32	0.665
TSAT (%)	24.12±12.87	24.85±12.64	0.395
Retikülosit (%)	1.12±0.20	0.96± 0.42	0.523

Evre 3 KBH' lı hastaların kontrol grubu ile biyokimyasal verileri, anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 6' da gösterilmiştir. Evre 3 KBH' lı hastalar ile kontrol grubunun IL-6, CRP, ürik asit, kalsiyum, hemoglobin, hematokrit ve retikülosit değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Evre 3 kronik böbrek hastalığı olan hastalar ile kontrol grubunun anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri.

Parametre	Evre 3	Kontrol	***P***
GFH (ml/dk/1.73 m^2)	47.26±7.47	113.47±11.93	**<0.001**
BUN (mg/dL)	23.46±7.11	10.08 ± 1.78	**0.004**
Kreatinin (mg/dL)	1.31±0.25	0.54± 0.15	**<0.001**
Hepsidin (ng/mL)	10.29±6.26	9.68±4.24	0.874
IL-6 (pg/mL)	3.05±2.89	2.42±1.76	0.214
CRP (mg/L)	2.15±3.75	0.83±0.77	0.058
Ürik asit (mg/dL)	5.49±1.39	3.63± 0.97	0.097
Kalsiyum (mg/dL)	9.42±0.54	9.80± 0.27	0.862
Fosfor (mg/dL)	4.64±0.82	4.70± 0.76	0.512
Alkalen fosfataz (U/L)	208.00±93.29	206.02± 150.80	0.415
PTH (pg/mL)	96.03±69.45	42.99± 13.94	**0.019**
25(OH)D (ug/L)	24.46±11.34	17.42± 7.40	0.784
$1,25(OH)_2D$ (pmol/L)	176.72±153.74	170.47±155.72	0.963
FGF-23 (pg/mL)	454.51±336.00	440.08±323.73	0.415
Hgb (g/dL)	12.56±1.76	13.38± 1.22	0.768
Hct (%)	36.49±5.29	38.58± 3.23	0.874
Demir (ug/dL)	109.30±54.68	98.60± 44.26	0.442
TDBK (µg/dL)	299.53±66.62	398.91±40.91	**0.001**
Ferritin (ng/mL)	133.02±132.41	25.63±16.32	**0.014**
TSAT (%)	36.38±15.20	24.85±12.64	0.768
Retikülosit (%)	1.19±0.70	0.96± 0.42	0.183

Evre 4 KBH olan hastalar ile kontrol grubunun biyokimyasal verileri, anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 7' de gösterilmiştir. İki grup arasında IL-6, CRP, hemoglobin ve retikülosit bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), ancak TSAT değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Evre 4 kronik böbrek hastalığı olanlar ile kontrol grubunun anemi, inflamasyon ve kemik mineral metabolizması parametreleri.

Parametre	Evre 4	Kontrol	***P***
GFH (ml/dk/1.73 m^2)	20.35±6.32	113.47±11.93	**<0.001**
BUN (mg/dL)	46.92±21.72	10.08 ± 1.78	**<0.001**
Kreatinin (mg/dL)	2.74±1.29	0.54± 0.15	**<0.001**
Hepsidin (ng/mL)	9.70±4.98	9.68±4.24	0.937
IL-6 (pg/mL)	3.06±2.15	2.42±1.76	0.870
CRP (mg/L)	2.82±3.83	0.83±0.77	0.493
Ürik asit (mg/dL)	6.18±1.34	3.63± 0.97	**<0.001**
Kalsiyum (mg/dL)	9.30±0.59	9.80± 0.27	**0.035**
Fosfor (mg/dL)	4.93±0.60	4.70± 0.76	0.348
Alkalen fosfataz (U/L)	188.85±96.13	206.02± 150.80	0.813
PTH (pg/mL)	196.92±89.56	42.99± 13.94	**0.012**
25(OH)D (ug/L)	29.03±20.86	17.42± 7.40	0.145
$1,25(OH)_2D$ (pmol/L)	201.25±145.31	170.47±155.72	1.000
FGF-23 (pg/mL)	461.29±308.46	440.08±323.73	0.937
Hgb (g/dL)	11.85±1.48	13.38± 1.22	0.090
Hct (%)	34.35±4.14	38.58± 3.23	**0.041**
Demir (ug/dL)	80.85±35.94	98.60± 44.26	0.228
TDBK (µg/dL)	295.42±55.72	398.91±40.91	**<0.001**
Ferritin (ng/mL)	175.27±142.39	25.63±16.32	**<0.001**
TSAT (%)	29.07±17.12	24.85±12.64	**0.010**
Retikülosit (%)	1.43±0.57	0.96± 0.42	0.761

Kronik böbrek hastalığı olan 35 hastanın inflamasyon belirteçleri ile hepsidin ve anemi parametreleri arasındaki ilişki Tablo 8' de gösterilmiştir.

Kronik börek hastalığı olan grupta hepsidin ile hemoglobin, hematokrit, demir, TDBK, ferritin ve TSAT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8). İnflamasyon belirteçlerinden CRP ve ürik asit ile hepsidin arasında anlamlı ilişki saptanmamışken, IL-6 ile hepsidin arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p= 0.02$) (Tablo 8).

Tablo 8. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda inflamasyon belirteçleri ile hepsidin ve anemi parametreleri arasındaki ilişki.

		Hepsidin (ng/mL)	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)	Demir (ug/dL)	TDBK (µg/dL)	Ferritin (ng/mL)	TSAT (%)
Hepsidin (ng/mL)	***r***		0.028	0.025	0.009	0.008	0.163	0.038
	p		0.875	0.885	0.960	0.963	0.292	0.829
CRP (mg/L)	***r***	0.004	0.105	0.087	0.325	0.358	0.121	0.417
	p	0.984	0.548	**0.037**	0.057	**0.035**	0.490	**0.013**
IL-6 (pg/mL)	***r***	0.508	0.080	0.066	0.111	0.175	0.477	0.165
	p	**0.002**	0.648	0.706	0.524	0.314	**0.004**	0.343
Ürik asit (mg/dL)	***r***	0.036	0.327	0.329	0.398	0.299	0.157	0.447
	p	0.839	0.055	0.054	**0.018**	0.081	0.367	**0.007**

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda inflamasyon belirteçleri ile kemik mineral metabolizması parametreleri arasındaki ilişki Tablo 9' da gösterilmiştir. Hastaların hepsidin ile kalsiyum ve $1,25(OH)_2D$ düzeyleri arasında arasında anlamlı

ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Hepsidin ile FGF-23 arasında pozitif yönde bir ilişki olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık sınırındadır ($p=0.059$). CRP ve IL-6 ile kalsiyum, fosfor, ALP, 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$, FGF-23 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda inflamasyon belirteçleri ile kemik mineral metabolizması parametreleri arasındaki ilişki.

		Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	ALP (U/L)	PTH (pg/mL)	25(OH)D (ug/L)	$1,25(OH)_2D$ (pmol/L)	FGF-23 (pg/mL)
Hepsidin (ng/mL)	***r***	0.347	0.213	0.017	0.156	0.125	0.421	0.323
	p	**0.041**	0.220	0.921	0.372	0.474	**0.013**	0.059
CRP (mg/L)	***r***	0.224	0.041	0.055	0.022	0.162	0.201	0.143
	p	0.196	0.815	0.752	0.902	0.354	0.255	0.413
IL-6 (pg/mL)	***r***	0.069	0.211	0.142	0.012	0.142	0.214	0.106
	p	0.692	0.224	0.416	0.946	0.415	0.225	0.544
Ürik asit (mg/dL)	***r***	0.350	0.025	0.478	0.096	0.074	0.024	0.000
	p	**0.039**	0.888	**0.004**	0.582	0.671	0.894	0.999

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybıdır. Anemi KBH' da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aneminin önemli bir sebebi KBH' daki kronik inflamasyon ve artmış hepsidin düzeyidir (2, 18, 20, 21). Biz çalışmamızda pediatrik erken evre prediyaliz KBH olan çocuklarda hepsidin ile anemi ve kemik mineral metabolizması arasındaki ilişkiyi inceledik.

Hepsidin enterosit, hepatosit ve makrofajlarda FPN'yi inhibe ederek plazmaya demir salınımını engeller. Sonuçta depo demir seviyesi artmasına rağmen plazma demir seviyesi azalmaktadır (2, 16). Hepsidinin KBH anemisindeki rolü ile ilgili çalışmaların çoğu hemodiyaliz ya da periton diyalizi tedavisi alan erişkin son dönem böbrek hastalarında yapılmıştır (44, 47, 52). Hemodiyaliz hastalarında hepsidin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir ve bu durumun hepsidinin hemodiyaliz ile klirensinin düşük olmasına bağlanmıştır (18, 20, 83). Zaritsky ve ark. hemodiyaliz tedavisi alan erişkin ve çocuk hastalarda hepsidin düzeylerini yüksek bulmuşlar ve hemodiyaliz sonrası düştüğünü bildirmişlerdir ancak diyalizatta hepsidin miktarını ölçememişlerdir. Ayrıca kontrol grubunun olmayışı nedeniyle sağlıklı kişilerle kıyaslanması yapılamamıştır (52). Ashby ve ark. ise erişkin hemodiyaliz hastalarında bu ilişkiyi gösterememişler, bu durumu hastalarının intravenöz demir tedavisi alıyor olmalarına bağlamışlardır (41). Bizim hasta grubumuzda serum hepsidin düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı. Ancak hasta grubumuz çoğu çalışmadan farklı olarak prediyaliz erken evre KBH' lıçocuklardan oluşmaktaydı. Literatürde prediyaliz erken evre pediatrik KBH' da hepsidin düzeyi ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir. Hemodiyaliz hastalarında hepsidinin kinetiği tam olarak bilinmemektedir. Hepsidin klirensi kan akım hızı, diyaliz sıvısının akım hızı, hepsidinin diyaliz setlerine ve diyalizöre bağlanması gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Ayrıca hepsidin diyaliz sonrası rebound etki ile de yükselebilir. Bütün bu faktörlere bağlı olarak çalışmalardaki sonuçlar farklılık göstermektedir (52). Bu nedenle kendi hasta grubumuzun sonuçlarını bu çalışmalarla karşılaştırmak zordur. Ayrıca erişkin hemodiyaliz hastalarında çocuk hastalara göre hepsidin düzeyleri anlamlı

olarak yüksek bulunmuştur (52). Bu durum erişkin hastalarla çocuk hastaların karşılaştırılmasını da zorlaştırmaktadır.

Kronik böbrek hastalığında hepsidin seviyesini birçok faktör etkiler. Hepsidin düzeyleri depo demirinden etkilenir. Artmış depo demiri ve yüksek ferritin düzeyleri yüksek hepsidin seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (84). Çocuk hemodiyaliz hastalarında hepsidinin diyalizle uzaklaştırılması sonucu eritropoezin arttığı bildirilmiştir (52). Normal sağlıklı kişilerde anemi varlığında hepsidin düzeyleri düşer, dolaşıma demir salınır ve eritropoez artar. Kronik böbrek hastalarında ise renal klirensin azalmasına ve kronik inflamatuar sürece bağlı olarak hepsidinin arttığı ve sonuç olarak KBH anemisine yol açtığı bildirilmiştir (47).

Kronik hastalık anemisinin hakim olduğu durumlarda genellikle serum demir ve TDBK düşük, retikülosit normal ve ferritin yüksektir (85). Çalışmamızda KBH' larda hemoglobin, hematokrit ve TDBK azalmış olmakla birlikte sadece evre 4 KBH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardı. Evre 2 ve 3 KBH' larda kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. Ferritin düzeyleri ve retikülosit artmıştı ancak sadece ferritin düzeyleri evre 3 ve 4 KBH' larda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık gösteriyordu. Bugün için KBH anemisinin klinik takibinde ideal parametre bulunamamış olmakla birlikte TSAT'ın en güvenilir parametre olduğu kabul edilmektedir (2). Bizim çalışmamızda KBH hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında demir ve TSAT değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Hastalarımızın hemoglobin ve hematokrit ortalamaları sırasıyla 12.5 g/dL ve % 36.3 idi. Hastaların belirgin anemilerinin bulunmayışı ve üç hasta dışında Epo ihtiyacının olmaması bu hastalarda eritropoezin yeterli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hastaların hemoglobin, hematokrit, demir, retikülosit, TDBK, TSAT değerleri ile hepsidin arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu durum KBH olan hastalarımızın erken dönemden itibaren düzenli ve yeterli dozda demir tedavisi almasına ve ciddi anemilerinin olmamasına bağlandı. Bu sonuçlar ile KBH' lı hastalarımızda erken dönemde etkin demir tedavisi ve sekonder kayıpların önlenmesi ile anemi kontrol altına alındığında hepsidin düzeylerinin yükselmediğini söyleyebiliriz.

Kronik böbrek hastalığında hepsidin artışının diğer önemli bir sebebi ise hepsidin klirensinin vücutta böbrekler yoluyla olması ve azalan GFH ile klirensin azalmasıdır (41). Benzer böbrek fonksiyonlarına sahip renal transplant hastaları ve KBH'lı hastalarda hepsidin düzeyleri kreatinin, GFH ve ferritin ile ilişkili bulunmuştur (43, 47). Benzer şekilde Taes ve ark. hepsidin artışını kreatinin ile ilişkili bulmuşlardır ancak hemoglobin, demir ve ferritin ile ilgili karşılaştırma yapmamışlardır (42). Kulaksız ve ark. Epo kullanan hemodiyaliz hastalarında hepsidini yüksek bulmuşlar, ancak aneminin belirgin olmadığı prediyaliz KBH'lı hastalarda hepsidini düşük saptamışlardır (86). Literatürdeki çalışmaların yöntem ve hasta gruplarındaki farklılıklar nedeniyle sonuçlarımızı karşılaştırmak zordur. Erken evre KBH'lı hastalarımızın GFH'nın çok düşük olmaması nedeniyle hepsidin klirensinin azalmamış olabileceği düşünüldü. Ancak hepsidinin renal klirensinin hesaplanmamış olması çalışmamızda kısıtlayıcı faktördür. Literatürde akut ya da kronik inflamasyonun eşlik etmediği, prediyaliz pediatrik hastalarda yeterli çalışma yoktur, çalışmalar arttıkça bu konudaki bilgiler biraz daha netleşecektir.

Hepsidin sentezi demir eksikliği anemisi, hipoksi ve eritropoezin arttığı durumlarda azalırken inflamasyon varlığında artmaktadır. İnflamasyon sürecinde hepsidin artışından IL-6 sorumlu tutulmaktadır (20, 23). Hastalarımızın hiç birinde akut enfeksiyon ya da kronik inflamasyonun eşlik ettiği bir durum yoktu. Ancak kronik böbrek hastalığının kendisi kronik inflamatuar bir süreçtir. Bunun altındaki sebepler; bu hastalıkta artan proinflamatuar sitokin seviyesi, enfeksiyon sıklığındaki artış, üremik ortam, özellikle erişkin hastalarda yaygın olarak görülen aterosklerozdur (2). Renal fonsiyondaki kayba paralel olarak ileri evre KBH hastalarında proinflamatuar sitokinlerin renal klirensinin azalmasına bağlı olarak inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (14,19). Yapılan hayvan çalışmalarında TNF-α ve IL-1' in plazmadaki yarı ömrü renal fonksiyondan etkilenmemesine rağmen IL-6 ve CRP nin plazmadaki yarı ömrünün renal fonksiyon azaldıkça arttığı görülmüştür (38, 39). Artan bu sitokinlerden özellikle IL-6 vasıtasıyla hepatositlerden hepsidin sentezi artmaktadır (40).

Çalışmamızda ürik asit, CRP ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre KBH olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunurken beklenenin aksine hepsidin düzeyi bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. İstatistiksel olarak gruplar arasında farklılık olmakla birlikte sadece 6 hastamızın CRP, 12 hastamızın da IL-6 düzeyi normalin üstünde idi. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, hasta grubunda inflamasyon seviyesinin hepsidin artışına yol açacak kadar yüksek olmadığını düşündürmüştür. Bunun sebebi olarak hastalarımızın prediyaliz erken evre KBH olmaları ve eşlik eden akut veya kronik inflamatuar bir durumun eşlik etmiyor olmasını düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonucunda KBH' nın neden olduğu inflamatuar sürecin, altta yatan inflamatuar hastalık ve/veya enfeksiyon olmadıkça hepsidin düzeyine etkisinin sınırlı olduğu sonucuna varıldı. Kronik böbrek hastalığında hepsidin artışında rol alan başka faktörlerin varlığı henüz araştırma konusudur.

Hepsidin düzeyi KBH hastalarında alınan tedavi, tedavi sonrası örnek alma zamanı ve hepsidinin diürnal salınım paterni göstermesi gibi faktörlerden de etkilenir (15, 17, 21). Ancak literatürdeki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda hepsidin düzeylerini bu faktörlerin ne kadar etkilemiş olabileceğini belirlemek zordur.

Kemik mineral metabolizması bozukluğu KBH' daki diğer bir önemli mortalite ve morbidite sebebidir (1, 8). Kronik böbrek hastalığında hiperfosfatemi ve hipokalsemi sonucunda PTH salınımının artması ve $1,25(OH)_2D$ yetersizliği sonucu renal osteodistrofi gelişir (8, 13). Son yıllarda $1,25(OH)_2D$' nin antienflamatuar etkileri belirtilmiş olup KBH' da $1,25(OH)_2D$ sentezinin azalması sonucu inflamasyonda ve buna bağlı olarak da hepsidin düzeylerinde artış olduğu ileri sürülmüştür (4, 5). Carvalho ve ark. erişkin KBH' larda hepsidin ile düşük $1,25(OH)_2D$ düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (4). Çalışmamızda, hasta grubunda $1,25(OH)_2D$ ve 25(OH)D düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmadı. Benzer şekilde IL-6, CRP ve hepsidin ile $1,25(OH)_2D$ ve 25(OH)D arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuç çalışma grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun sekonder hiperparatiroidizmi önlemek amacıyla düzenli $1,25(OH)_2D$ tedavisi almasına bağlandı. Yıldırım ve ark. 340 erişkin KBH hastasında yaptıkları çalışmada çalışmamız bulgularına benzer şekilde

25(OH)D ile CRP, ESR ve lökosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (87). Literatürde erken evre pediatrik KBH hastalarında 25(OH)D ve $1,25(OH)_2D$'nin inflamasyon ve hepsidin ile ilişkisini inceleyen çalışma mevcut değildir. Çalışmamızın bu sonucu düzenli aktif D vitamini alan hastalarda inflamasyonun belirgin olmadığını ve bu durumun hepsidin düzeyleri üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik böbrek hastalığında artan fosfor ve PTH' nın IL-6 artışına sebep olarak inflamasyona katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (5, 49). Çalışmamızda hasta grubunda PTH kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, fosfor bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kronik böbrek hastalığının evrelerine göre de fosfor düzeyleri farklı değildi. Bu sonuçların hastaların erken evrelerden itibaren oral fosfor bağlayıcı kullanmaları ve serum fosfor düzeylerinin kontrol altında tutulmasına bağlandı. Bizim çalışmamızda fosfor ve PTH ile IL-6, CRP ve hepsidin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Gonzalez ve ark. 133 prediyaliz erken evre erişkin KBH hastalarında artan PTH ve fosfor ile CRP ve IL-6 arasında anlamlı ilişki olduğunu bulmuştur (5). Carvalho ve ark. erişkin prediyaliz KBH hastalarında yüksek PTH ve fosfor düzeylerinin hepsidin artışı ile ilintili olduğunu saptamışlardır (4). Carvalho ve ark. nın aksine bizim çalışmamızda benzer ilişki bulunmadı. Ancak hasta grubumuzun pediatrik yaş grubu olması, erken evre KBH olmaları sonuçların farklı bulunmasında etken olabilir. Ayrıca hastalarımızın PTH düzeyleri normale göre yüksek olmakla birlikte KBH için önerilen normalin 2-3 katı düzeylerinde idi. Daha yüksek PTH düzeylerinde PTH ile hepsidin ilişkisi araştırılmalıdır. Bu konuda sınırlı erişkin çalışması olması ve pediatrik çalışma olmaması nedeniyle yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik böbrek hastalığında FGF-23 düzeyleri artmaktadır (54-57). Artan FGF-23 nefron başına fosfor ekskresyonunu arttırır (78, 79). Buna karşın FGF-23' ün $1,25(OH)_2D$' yi azaltması hipokalsemiye ve PTH' nın artmasına neden olur (78). Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında FGF-23 bakımından anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunu KBH evrelerine göre kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda FGF-23 bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Fosfor, PTH ve hepsidin

ilişkisinde olduğu gibi serum fosfor düzeylerinin kontrol altında tutuluyor olması FGF-23 salınımını kontrol altında tutabileceği düşünüldü.

Literatürde çocularda hepsidin ile FGF-23 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma mevcut değildir. Carvalho ve ark. erişkin KBH' larda hepsidin düzeyi ile FGF-23 arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (4). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hepsidin ile FGF-23 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızın sonuçları bu alanda yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Sonuç olarak, prediyaliz erken evre KBH' lı çocuklarda akut veya kronik inflamatuar bir süreç eşlik etmiyorsa hepsidin düzeylerinde artış gözlenmedi. Kronik böbrek hastalığının kendisinin neden olduğu inflamasyonun hepsidin düzeyleri üzerine belirgin etkisinin olmadığı görüldü. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yeterli demir tedavisi ve aneminin kontrol altında tutulmasının hepsidin artışını engellediği düşünüldü. Ayrıca yeterli aktif D vitaminini ve serum fosforunun kontrol altında tutulması PTH artışını, FGF-23 düzeylerini ve inflamasyonu sınırlayarak hepsidinin normal sınırlarda kalmasına etkili olabileceği sonucuna varıldı.

6. SONUÇLAR

1- Çalışma grubuna Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Nefroloji Polikliniğinde izlenen ve renal replasman tedavisi almayan 5-18 yaş arası evre 2-4 KBH olan 35 hasta, kontrol grubuna Hasta ve Sağlam Çocuk Polikliniklerine Nisan 2013 - Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran, kronik hastalığı ve aktif enfeksiyonu olmayan 5-18 yaş arası 35 sağlıklı çocuk alındı.

2- Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla 12.3±4.53 (5-18) yaş ve 11.74±4.3 (5-18) yaş idi.

3- Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hemoglobin, hematokrit, TDBK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, BUN, kreatinin, ürik asit, IL-6, CRP, PTH, ferritin ve retikülosit düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p<0.05$).

4- İki grup arasında demir, TSAT, hepsidin, fosfor, alkalen fosfataz, 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$ ve FGF-23 bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

6- Hepsidin ile anemi belirteçlerinden hemoglobin, hematokrit, demir, TDBK, ferritin ve TSAT arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

8- Hasta grubunda Hepsidin ile PTH, 25(OH)D ve FGF-23 arasında ilişki bulunamadı ($p>0.05$), hepsidin ile $1,25(OH)_2D$ arasında ise pozitif korelasyon saptandı ($p=0.013$).

5- Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hepsidin ile inflamasyon belirteçlerinden IL-6 arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.02$), hepsidin ile CRP ve ürik asit arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$)

7- Hasta grubunda IL-6 ile ferritin arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.04$).

9- IL-6 ve CRP ile PTH, fosfor ve $1,25(OH)_2D$ arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Anarat A. Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi. Türkiye Klinikleri 2008; 4: 132-43.

2. Malyszko J, Mysliwiec M. Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. Kidney and Blood Press Res 2007; 30: 15-30.

3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 :1–266.

4. Carvalho C, Isakova T, Collerone G, Olbina G, Wolf M at al. Hepcidin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. Clin Nephrol 2011; 76: 90-8.

5. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros M, Herrera H, García J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1646-54.

6. Yu X, White KE. Fibroblast growth factor 23 and its receptors. Ther Apher Dial 2005; 9: 308-12.

7. Kuro-o M. Overview of the FGF-23-Klotho axis. Pediatr Nephrol 2010; 25: 583-90.

8. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ at al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. Pediatrics 2003; 111: 1416-21.

9. US Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Erişim: http://www.usrds.org.

10. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye' de Nefroloji - Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2006; 17: 51-61.

11. Eddy A. Pathophysiology of Progressive Renal Disease. Ed: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric Nephrology. 6th Edition, pp. 1632-59. Springer Company, Wisconsin, USA, 2009.

12. Alpay H, Yıldız N, Özçay S. Kronik böbrek yetersizliğinde etyolojik değerlendirme. Turk Neph Dial Transpl 2002; 11: 144-8.

13. Vogt BA, Avner ED. Renal Failure. Ed: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Edition, pp. 1771-3. Saunders Company, Philedelphia, USA, 2011.

14. Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. Pediatrics in Review 2002; 23: 47-59.

15. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem 2001; 276: 7806–10.

16. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B et al. 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: 7811–9.

17. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. Am J Kidney Dis 2010; 55: 726–41.

18. Atkinson MA, White CT. Hepcidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist. Pediatr Nephrol 2012; 27: 33-40.

19. Peslova G, Petrak J, Kuzelova K, Hrdy I, Halada P et al. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood. Blood 2009; 113: 6225–36.

20. Tsuchiya K, Nitta K. Hepcidin is a potential regulator of iron status in chronic kidney disease. Therapeutic Apheresis and Dialysis 2013; 17: 1-8.

21. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. Clin Chem 2011; 57: 1650-69.

22. Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. The presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and downregulated by hepcidin. Blood 2005; 106: 3979–84.

23. Ramey G, Deschemin JC, Durel B, Canonne-Hergaux F, Nicolas G, Vaulont S. Hepcidin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. Haematologica 2010; 95: 501– 4.

24. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell 2010; 142: 24–38.

25. Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, Andrews NC. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis. Blood 2010; 115: 3817–26.

26. Silvestri L, Pagani A, Nai A, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. Cell Metab 2008; 8: 502–11.

27. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation. J Clin Invest 2002; 110: 1037–44.

28. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004; 113: 1271–6.

29. Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis. Blood 2008; 111: 924–31.

30. Lakhal S, Schödel J, Townsend AR, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Mole DR. Regulation of type II transmembrane serine proteinase TMPRSS6 by hypoxia-inducible factors: new link between hypoxia signaling and iron homeostasis. J Biol Chem 2011; 286: 4090–7.

31. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med 2007; 13: 1096–101.

32. Chou ST, Weiss MJ. Diseased red blood cells topple iron balance. Nat Med 2007; 13: 1020 –31.

33. Janssen MC, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23: 171– 83.

34. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. Blood 2006; 108: 3204 –9.

35. Verga Falzacappa MV, Vujic SM, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. Blood 2007; 109: 353–8.

36. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, Van Der Hoeven H, Swinkels D. Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. Blood 2005; 106: 1864-6.

37. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. Biochim Biophys Acta 2006; 1763: 690-9.

38. Poole S, Bird TA, Selkirk S, Gaines-Das RE, Choudry Y et al. Fate of injected interleukin-1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. Cytokine 1990; 2: 416–22.

39. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM at al. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. Ren Fail 2001; 23: 551–62.

40. Means RT. Hepcidin and cytokines in anaemia. Hematology 2004; 9: 357–62.

41. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND at al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. Kidney Int 2009; 75: 976–81.

42. Taes YE, Wuyts B, Boelaert JR, De Vriese AS, Delanghe JR. Prohepcidin accumulates in renal insufficiency. Clin Chem Lab Med 2004; 42: 387–89.

43. Dallalio G, Fleury T, Means T. Serum hepcidin in clinical specimens. Br J Haematol 2003; 122: 996–1000.

44. Pertosa G, Simone S, Corciulo R, Pontrelli P, Soccio M at al. Hepcidin serum levels, functional iron deficiency and erythropoietin hyporesponsiveness in hemodialysis and peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 476-82.

45. Weiss G, Theurl I, Eder S, Koppelstaetter C, Kurz K et al. Serum hepcidin concentration in chronic haemodialysis patients: associations and effects of dialysis, iron and erythropoietin therapy. Eur J Clin Invest 2009; 39: 883–90.

46. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Erythropoietin and iron. Clin Nephrol 1997; 47: 141–57.

47. 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: 832–7.

48. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, Bland R, Lepenies J at al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. Kidney Int 2008; 74: 1343-53.

49. Onyia JE, Bidwell J, Herring J, Hulman J, Hock JM. In vivo, human parathyroid hormone fragment (hPTH 1-34) transiently stimulates immediate early response gene expression, but not proliferation, in trabecular bone cells of young rats. Bone 1995; 17: 479-84.

50. Singh AK, Coyne DW, Shapiro W, Rizkala AR, DRIVE Study Group. Predictors of the response to treatment in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation. Kidney Int 2007; 71: 1163–71.

51. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low

transferring saturation: results of the Dialysis Patients Response to IV iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 975–84.

52. Zaritsky J, Young B, Gales B, Wang HJ, Rastogi A at al. Reduction of Serum Hepcidin by Hemodialysis in Pediatric and Adult Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1010–14.

53. Nemeth E. Targeting the hepcidin-ferroportin axis in the diagnosis and treatment of anemias. Adv Hematol. doi:10.1155/ 2010/750643. Epubda Aralık 2009.

54. Fibroblast growth factor 23 [Homo sapiens], 2011, http://omim.org/entry/605380.

55. Kolek OI, Hines ER, Jones MD, LeSueur LK, Lipko MA at al. 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF-23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 289: 1036-42.

56. Masuyama R, Stockmans I, Torrekens S, Van Looveren R, Maes C at al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF-23 production in osteoblasts. J Clin Invest 2006; 116: 3150-9.

57. Vainikka S, Partanen J, Bellosta P, Coulier F, Birnbaum D at al. Fibroblast growth factor receptor-4 shows novel features in genomic structure, ligand binding and signal transduction. EMBO J 1992; 11: 4273-80.

58. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A at al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. J Biol Chem 2006; 281: 6120-23.

59. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: Frizzled

related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. Endocrine Reviews 2006; 27: 221-41.

60. Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y at al. Anti-FGF-23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF-23. J Bone Miner Res 2008; 23: 1509-18.

61. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF-23): implications for disorders of phosphate metabolism. Pediatr Nephrol 2010; 25: 591-601.

62. Klotho; KL, 2011, http://omim.org/entry/604824.

63. Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T at al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. The FASEB Journal 2010; 24: 3438-50.

64. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M at al. The parathyroid is a target organ for FGF-23 in rats. The Journal of Clinical Investigation 2007; 117: 4003-8.

65. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q at al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1305-15.

66. Silve C, Beck L. Is FGF-23 the long sought after phosphaturic factor phosphatonin ? Nephrology Dialysis Transplantation 2002; 17: 958-61.

67. Farrow EG, Davis SI, Summers LJ, White KE. Initial FGF-23 mediated signaling occurs in the distal convoluted tubule. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 955-60.

68. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and the parathyroid glands. Pediatr Nephrol 2010; 25: 2241-5.

69. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G at al. Fibroblast growth factor 23 regulates parathyroid hormone and 1alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. J Endocrinol 2007; 195: 125-31.

70. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. Mol Endocrinol 2003; 17: 2393-403.

71. Kuro-OM. Phosphate and Klotho. Kidney Int Suppl 2011; 121: 20-3.

72. Gattineni J, Bates C, Twombley K, Dwarakanath V, Robinson ML at al. FGF-23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. American Journal of Physiology - Renal Physiology 2009; 297: 282-91.

73. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. JAMA 2005; 294: 1260-7.

74. Campos M, Couture C, Hirata IY, Juliano MA, Loisel TP at al. Human recombinant endopeptidase PHEX has a strict S1 specificity for acidic residues and cleaves peptides derived from fibroblast growth factor 23 and matrix extracellular phosphoglycoprotein. Biochem J. 2003; 373: 271-9.

75. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. Kidney Int 2001; 60: 2079-86.

76. Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y at al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. Endocrinology 2002; 143: 3179-82.

77. Emmett M. What does serum fibroblast growth factor 23 do in hemodialysis patients? Kidney Int 2008; 73: 3-5.

78. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. Kidney Int Suppl 2011; 121: 3-8.

79. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K at al. Direct evidence for a causative role of FGF-23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. Kidney Int 2010; 78: 975-80.

80. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H at al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. New England Journal of Medicine 2008; 359: 584-92.

81. Jean G, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C at al. High levels of serum fibroblast growth factor 23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation 2009; 24: 2792-6.

82. Cancela AL, Oliveira RB, Graciolli FG, Dos Reis LM, Barreto F at al. Fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients: effects of phosphate binder, calcitriol and calcium concentration in the dialysate. Nephron Clin Pract 2011; 117: 74-82.

83. Peters HP, Laarakkers CM, Swinkels DW, Wetzels JF. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2009; 25: 848–53.

84. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. Blood 2008; 112: 4292–7.

85. Uysal Z. Demir Eksikliği Anemisi. Ed: Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk Ö. Pediatrik Hematoloji. 1. Baskı, sayfa: 225-46. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, Türkiye, 2011.

86. 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 anemia. Gut 2004; 53: 735–43.

87. Yıldırım I, Hür E, Köktürk F. İnflammatory markers: C-reactive protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and Leukocyte Count in Vitamin D deficient patients with and without chronic kidney disease. International Journal of Endocrinology; http://dx.doi.org/10.1155/2013/802165.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/ 120255875
Konu :

20.12.2012

Sayın : Yrd.Doç.Dr. Nurdan YILDIZ

09.2012.0188 protokol nolu" Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hepsidin ile anemi ve kemik metabolizması arasındaki ilişki " isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr Haner DİRESKENELİ
Girişimsel olmayan Klinik
Araştırma Kurul Başkanı

EK 2. BAPKO Sözleşmesi

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
DESTEKLEME SÖZLEŞMESİ

Proje No: SAG-C-TUP-191212-0347

1. TARAFLAR:

Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri adına Rektör veya ilgili Rektör Yardımcısı ile Proje Yürütücüsü arasında aşağıdaki şartlarla bu araştırma projesi sözleşmesi yapılmış ve taraflarca imzalanmıştır.

2. TANIMLAR:

a) Bu sözleşmenin bundan sonraki kısımlarında Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri **"Komisyon"**, Proje Yürütücüsü **Yrd.Doç.Dr. NURDAN YILDIZ "yürütücü"**, kabul edilen proje önerisi **"proje"** ve Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi **"Yönerge"** olarak alınacaktır.

b) Bu sözleşmenin konusu **"Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Hepsidin ile Anemi ve Kemik Metabolizması Arasındaki İlişki"** başlıklı **Lisansüstü Tez Projeleri - Tıpta Uzmanlık** projesinin Komisyon tarafından sözleşmede gösterilen şekilde desteklenmesidir.

3. PROJE YÜRÜTÜCÜSÜNÜN GÖREVLERİ:

a) Projenin, bu sözleşme ekinde belirtilen program içinde, öngörülen süre, amaç, kapsam ve diğer hususlara uygun olarak yürütülmesi, geliştirilmesi ve sonuçlandırılmasından proje yürütücüsü sorumludur.

b) Desteklenmesi kabul edilmiş projenin amaç, kapsam, süre, program ve bütçesinde Komisyon'un yazılı izni alınmadan hiçbir değişiklik yapılamaz.

c) Proje yürütücüsü; proje süresince herhangi bir sebepten dolayı ayrılması halinde yürütücü değişikliği işlemleri tamamlanmadan ilişik kesemez.

4. ARAÇ, GEREÇ VE DONANIM:

a) Proje bütçesi ile temin edilen mal ve malzemeler Taşınır Mal Yönetmeliği Hükümleri'ne tabiidir.

b) Bu teçhizat proje süresince, proje yürütücüsünün gözetimi ve sorumluluğu altındadır.

5. GELİŞME RAPORLARI:

a) Kabul edilen C, D ve tümü diğer kurumlar tarafından desteklenen projeler hariç araştırma projesinin yürütücüsü, BAP birimi başkanlığına altı ayda bir geçmiş dönemdeki çalışmalarla ilgili bilgilerin yer aldığı gelişme raporu sunar.

b) Gelişme raporları zamanında gönderilmediği ve kabul edilebilir özür bildirilmediği takdirde Komisyon Kararı ile rapor gelene kadar proje durdurulur ve bu süre içinde hiçbir ödeme yapılmaz.

c) Komisyon tarafından kısmen veya tamamen desteklenen projeler gerektiğinde yerinde inceleme yoluyla, Komisyon'ca görevlendirilen diğer Komisyon Üyesi (Proje izleyicisi) tarafından izlenir. Proje Yürütücüleri, Proje izleyicisinin talep ettiği her türlü bilgi ve belgeyi vermekle yükümlüdürler.

6. KESİN RAPOR:

a) **A ve B Tipi Projeler:** Bu tip projelerden, Marmara Üniversitesi atama ve yükseltme ölçütlerinde benimsenen uluslar arası bir bilimsel makale veya kitap içerisinde bölüm niteliğinde yayın beklenir. Bu şekilde yapılmış bir yayın/patent varsa, sonuç raporu olarak benimsenir. Aynı yürütücünün bir sonraki veya aynı dönemde aynı kategoride ikinci bir proje alabilmesi için bu yayın koşulunu sağlamış olması gerekir. Bir dergi tarafından değerlendirilmesi yapılmakta olan yayın için BAPKO karar verir. Bu koşulların yerine getirilmediği durumlarda BAP birimi başkanlığına kesin rapor sunulur.

b) **C Tipi Projeler:** Bu proje çerçevesinde desteklenen bir yüksek lisans, doktora veya tıpta uzmanlık projesi, tezin veya sanatta yeterlik (tez/sergi/proje) çalışmasının tamamlanması ile sonuçlanmış olur. Teze ait bir adet CD ve jüri tutanağı BAP birimi başkanlığına iletilir.

c) **D Tipi Projeler:** Proje yürütücüsü, bu kapsamda desteklenen projelerde, proje gerekçelerinin ve hedeflerinin gerçekleştiğini belirten bir raporu BAP birimi başkanlığına sunar.

d) **E Tipi Projeler:** Proje yürütücüsü verilen desteğin ne şekilde sonuçlandırıldığını ve alt yapının nasıl kullanılabilir hale geldiğini gösteren bir kesin raporu BAP birim başkanlığına sunar. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından yerinde incelenir.

e) **F Tipi Projeler:** Bu kapsamda desteklenen projelerde, projeyi destekleyen kuruluş tarafından proje gerekçelerinin ve hedeflerinin gerçekleştiğini belirten bir belge istenir. Gizlilik aranmayan projelerin sonuçlandırılması A ve B tipi projelerde olduğu gibi yapılır.

f) **I Tipi Projeler:** Bu kapsamda desteklenen projelerin sonuçlandırılması için hazırlanan bir rapor ders araç ve gereçleri ile ilgili Fakülte/Yüksekokul/Enstitü/Merkez müdürlükleri birimlerinde oluşturulan Strateji Planlama Komisyonuna sunulur. Bu komisyon görüşlerini bir kesin rapor halinde BAP birimi başkanlığına sunar.

7. GÜVENLİK TEDBİRLERİ:

Proje yürütücüsü, proje yerinde kazaları önleme ve sağlık şartları bakımından İş Kanunu, Sosyal Sigortalar Kanunu ve ilgili diğer kanun, tüzük ve yönetmeliklere göre gerekli her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından sorumludur.

8. GİZLİLİK:

Proje yürütücüsü, projeyle ilgili olarak elde edilecek bilgilerin gizliliğinin korunması bakımından Kurum'a karşı sorumludur.

9. PATENT VE TELİF HAKLARI:

a) Projenin gerçekleştirilmesi sonucunda bir ihtira geldiği takdirde, bu ihtiradan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edilecek patentin **%30**'u Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna, **% 70**'i **Yrd.Doç.Dr. NURDAN YILDIZ Arş.Gör. OSMAN YEŞİLBAŞ**' a aittir. Ancak, patent alındığının Kurum'a bildirilmesi zorunlu olup patentin yurtdışına satılması veya kiralanması kurumun iznine tabidir. Projeden elde edilen bilimsel sonuçların telif hakkı Marmara Üniversitesine aittir. Aksi taktirde her iki durumdada yasal işlem uygulanır.

b) Proje yürütücüsünün proje bitiminden itibaren 2 yıl içerisinde Sağlık ve Fen Bilimleri için Science Citation Index'te, Sosyal ve Eğitim Bilimleri için ise Uluslar arası bir bilimsel makale, sergi veya kitap içerisinde bölüm niteliğinde yayına dönüştürmesi zorunludur. Bu yayının bilgilendirme kısmında çalışmanın Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından **SAG-C-TUP-191212-0347** proje numarası ile desteklendiği mutlaka belirtilecektir.

10. DESTEK MİKTARI

a) Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nca projeye **9.547,00.TL** destek sağlanacaktır.

b) Bu sözleşme **19.12.2012** tarihinden **19.12.2013** tarihine kadar yürürlüktedir.

c) Bu sözleşme ile öngörülen toplam maddi destek miktarı ve buna ait ödeme planında, Komisyon'a tahsis edilen bütçe imkânları ile Komisyon'a nakit akışında meydana gelebilecek kısıntıların sebep olacağı aksamalar mücbir sebep olarak kabul edilir ve bundan ötürü taraflar sorumlu tutulamaz.

11. SÖZLEŞMENİN UZATILMASI:

A, B, E ve I tipi Bilimsel Araştırma Projeleri en çok üç yıl içinde tamamlanır. Proje yürütücüsünün gerekçeli başvurusu üzerine, proje süresi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun kararı ile 1 (bir) yıl uzatılabilir.

12. UYGULAMA VE YÜRÜTME

Bu sözleşmede yer almayan hususlarda Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi ve Yüksek Öğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik hükümleri uygulanır.

TARİH: 30../..01.../2013

Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanı

Prof. Dr. HAMZA KANDUR
Rektör Yardımcısı
imsel Araştırma Projeleri
Komisyonu Başkanı

Yürütücü

Yrd.Doç.Dr. NURDAN YILDIZ
Proje Yürütücüsü

EK 3. Aile Onam Formu

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA HEPSİDİN İLE ANEMİ VE KEMİK METABOLİZMASI ARASINDAKİ İLİŞKİ AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın Katılımcı,

Kronik böbrek hastalığı çocuk yaş grubunda oldukça sık görülmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuk hastalarda anemi ve mineral kemik metabolizmasındaki bozukluklar yaşam kalitesini ve uzun dönemde sağkalımı etkilemektedir. Bu hastalarda tedaviye dirençli aneminin sebepleri arasında gösterilen hepsidin adlı protein yeni tedavi stratejileri geliştirme bakımından umut vaat etmektedir. Yine yapılan bazı çalışmalar sonucu hepsidin adlı protein ile mineral metabolizması arasındada ilişki olabileceği ileri sürülmüş ve bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hepsidin ile anemi ve mineral metabolizması arasındaki ilişki incelenecektir. Bu amaçla çocuğunuzdan BUN, kreatinin, ürik asit, hemogram, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, iPTH, 1-25 dihidroksi vitamin D3, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, IL-6, FGF-23 ve hepsidin düzeyi için kan alınıp ücretsiz olarak çalıştırılacaktır. Bu tetkikler hastanızın aylık rutin kontrolleri için alınacak kanlar ile birlikte alınacaktır. Tüm veriler gizli kayıt altına alınacak, hastanın veya ailenin adı kesinlikle açıklanmayacaktır. Hasta veya ailesi isterse sonuçlar hakkında bilgilendirilecektir. Araştırmaya katılmamanız durumunda tedaviniz ve takibiniz aksamayacaktır. Araştırmaya katılmama hakkınız vardır.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAMI

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren "Aydınlatılmış Onam Formu"nu okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (hasta veya sağlam çocuk) Adı-Soyadı: Yaş/Cinsiyet:
İmzası: Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; Veli ya da vasisinin
Adı-Soyadı:
Adresi:
Telefon:
İmzası: Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı-Hekimin Adı-Soyadı:
İmzası Tarih:

5