

Emelkedett hepcidinszint nőgyógyászati műtéteket követő harmadik napon

Gyarmati Béla dr.¹ ■ Szabó Eszter² ■ Szalay Balázs dr.³ ■ Cseh Áron dr.³
Czuczy Noémi² ■ Toldi Gergely³ ■ Vásárhelyi Barna dr.^{3,4} ■ Takáts Zoltán dr.²

¹Fővárosi Önkormányzat Uzsoki Utcai Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

³Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem,

Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A hepcidin a vasszorbódást és a plazmavasszintet közvetlenül csökkentő endogén vegyület. Technikai okok miatt meghatározása nem terjedt el, klinikai jelentőségére vonatkozóan korlátozottak az adatok. Munkánk során nőgyógyászati műtétek kapcsán elemeztük a bekövetkező hepcidinszint-változást. Vizsgálatunk során 17 nőgyógyászati műtéten átesett nő esetében a műtét előtt közvetlenül, majd azt követően 3 nappal vett vérmintában határoztuk meg tömegspektrometriával a hepcidinszintet, valamint ELISA-módszerrel a legfontosabb hepcidininduktor, az interleukin-6 szintjét. A műtét után csökkent a szérumvasszint [medián, interkvartilis (17,85 [15,25–24,9] versus 10,1 [7,6–15,0] $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,01$)] és transferrinszint [60,3 (55,93–67,18) versus 53,1 (49,7–60,0) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,01$], míg nőtt a hepcidinszint [2,75 (2,24–3,51) versus 8,01 (6,8–9,67) $\mu\text{g/L}$, $p < 0,01$] és az interleukin-6-szint (ND – nem detektálható) [ND [ND – 2.2] versus 8,15 (2,31–12,86), $p < 0,01$]. *Következtetés:* A műtétet követő vasanyagcsere-változásokkal egyidejűleg a hepcidinszint – hasonlóan más akutfázis-fehérjékhez – gyorsan emelkedik. Eredményeink alapján a hepcidinszint emelkedése és a vasszint csökkenése közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsíthető. A hepcidinszint mérésének a mindennapos gyakorlatban a műtétet követő vasanyagcsere-változás monitorozásában, esetleges előrejelzésében lehet szerepe. Elterjedése azonban rutin laboratóriumi tesztek hiányában egyelőre nem valószínű. Orv. Hetil., 2010, 43, 1790–1794.

Kulcsszavak: hepcidin, vasháztartás, interleukin-6, műtét, nőgyógyászat

Increased hepcidin levels three days after gynecological interventions

Hepcidin is an endogenous substance that inhibits iron absorption and plasma iron levels. Due to technical reasons its levels are not routinely assessed and data regarding its clinical relevance are limited. We analyzed the alteration of hepcidin levels following gynecological interventions. Hepcidin levels were determined by mass spectrometry, along with the levels of interleukin-6, the main inducer of hepcidin with ELISA in 17 women undergoing gynecological intervention just prior to and three days after the surgery. The results were related to iron homeostasis parameters. A decrease in serum iron (median, interquartile range) (17.85 [15.25–24.9] versus 10.1 [7.6–15.0] $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.01$) and transferrin levels (60.3 [55.93–67.18] versus 53.1 [49.7–60.0], $p < 0.01$) $\mu\text{mol/L}$, simultaneously with an increase in hepcidin (2.75 [2.24–3.51] versus 8.01 [6.8–9.67] $\mu\text{g/L}$, $p < 0.01$) and interleukin-6 levels (ND = not detected) (ND [ND – 2.2] versus 8.15 [2.31–12.86], $p < 0.01$). *Conclusion:* As with other acute phase proteins postoperative hepcidin levels dramatically increase, simultaneously with other changes in iron homeostasis. These results indicate a possible causative relationship between increased hepcidin and decreased iron levels. In clinical practice, determination of hepcidin levels may be indicated for characterization and, possibly, prediction of postoperative iron homeostasis. However, measurement of hepcidin level in clinical practice is unlikely in the near future due to the lack of available kits for routine clinical laboratories. Orv. Hetil., 2010, 43, 1790–1794.

Keywords: hepcidin, iron homeostasis, interleukin-6, surgery, gynecology

(Beérkezett: 2010. május 12.; elfogadva: 2010. szeptember 7.)

A szervezet vaskiválasztási képessége a vasszűrődással ellentétben korlátozott, és a vaskiválasztás mértéke csak igen szűk határok között változik. A vasszűrődést és a plazmavasszintet közvetlenül csökkentő endogén vegyületet, a 25 aminosavból álló, döntően májban termelődő hepcidin 2000-ben azonosították. A 25 aminosavból álló hepcidin egy defenzin típusú polipeptid [1, 2].

A hepcidin a ferroportinhoz kötődve gátolja a vasszabadulást a vasraktárakból [3, 4]. A ferroportin-hepcidin komplex a ferroportint expresszáló sejtekbe internalizálódik, majd degradálódik [5.]. Ezenkívül a hepcidinszint emelkedésekor a bélhámsejtekben a vasszűrődést biztosító molekulák expressziója is csökken [6].

Az anaemia és/vagy a hypoxia gátolja a hepcidin termelődését [7]. Ha a hepcidinszint alacsony, a macrophagokból és a reticuloendothelialis sejtekből vas szabadul fel és kielégíti a vasigényt, ami egyébként fokozott az alacsony szöveti oxigénnyomás miatt fokozott erythropoiesis miatt. A fokozott erythropoiesis vagy közvetve, a vasraktárak csökkenésén keresztül, vagy pedig közvetlenül, a szolubilis transferrinreceptor szintjének emelkedése révén gátolja a májsejtekben a hepcidintermelést.

A hepcidin expresszióját a gyulladás fokozza. Ebben a jelenségben a magasabb interleukin-6 (IL-6) -szintnek van döntő szerepe: hatására olyan jelátviteli útvonalak indulnak be, amelyek fokozzák a hepcidin termelődését. Egyéb gyulladásos citokinek, így az interleukin-1 α és a tumornekrózis-faktor- α hatására nem változik a hepcidinszint [8, 9].

A hepcidin felfedezését követő nagy lelkesedést gátolta az a tény, hogy egészen a legutóbbi időkig nem állt rendelkezésre a hepcidinszint meghatározására alkalmas mérőmódszer. Ennek több oka van. A hepcidin igen konzervatív szerkezetű, ezért nehéz ellene specifikus antitestet termeltetni. A hepcidin speciális térszerkezete miatt szintézise nehéz [10]. Világszerte, így Magyarországon is, több kutatócsoport próbálkozott több-kevesebb sikerrel hepcidinszintméréssel [2]. A Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinikán működő tömegspektrometriás laboratórium munkája révén 2009 során a hepcidinszintméréssel kapcsolatosan több módszertani kérdést sikerült megoldani, aminek köszönhetően lehetőség nyílt klinikai mintákban (szérumokban) a hepcidinszint meghatározására.

Ezzel az eljárással elemeztük, hogy különböző mértékben invazív nőgyógyászati műtétek kapcsán a vasanyagcsere esetében bekövetkező változásokat milyen hepcidinszint-eltérések kísérik.

Betegek és módszerek

Betegek

Vizsgálatunkba 17, olyan műtéten áteső nő tartozott [életkoruk (középtérték, kvartilis): 35 (30–40) év], akik-

nél az osztály profiljába tartozó, különböző invazivitással járó nőgyógyászati beavatkozásokra került sor; cysto-, rectocele miatt végzett hüvelyfalplasztikát 4, cysta ovarii miatt laparoszkópos cystectomiát 2, méhen kívüli terhesség miatt laparoszkóppal salpingectomiát 3, myoma uteri miatt hasi műtéttel hysterectomiát 7, prolapsus uteri miatt hüvelyi műtéttel hysterectomiát 1 betegnél végeztünk. Vizsgálatunkat az Uzsoki Utcai Kórház Etikai Bizottsága engedélyezte.

A hasi és hüvelyi úton végzett méheltávolításokra és a laparoszkópos műtétekre általános anesztézia (intratrachealis narkózis, ITN) mellett, a hüvelyfalplasztikára lokális anesztéziában került sor. A beavatkozások időtartama a hasi műtétek esetében (középtérték, kvartilis) 45 (35–75) perc, a többi műtét esetében pedig 35 (25–45) perc volt. A műtét előtt minden beteg egyszeri 1,2 g amoxicillin-klavulánsav iv. profilaxisban részesült. A vizsgálatban részt vevő betegek mindegyike a beavatkozást követő harmadik napon láztalan volt, gyulladásra utaló szisztémás tünetet (a kissé magasabb fehérvérsejtszámokat leszámítva) nem észleltünk. Tájékozott beleegyezést követően a betegektől a műtét előtt, valamint a műtétet követő harmadik napon vettünk vérmintákat.

A vérvételek során alkalmanként vérkép-meghatározásra 2 ml EDTA-K₂ alvadásgátló vérminta, illetve 5 ml natív vérminta vételére került sor. A vér megalvadása után a mintákat centrifugáltuk, majd a szérumot –80 °C-on tároltuk a mérésekig.

Módszerek

A vizsgálatba vont betegek esetében a teljes vérképet (thrombocytá-, vörösvérsejt- és fehérvérsejtszám) Sysmex K4500 hematológiai automatával, Diagon reagensekkel végeztük. A latens vaskötő kapacitás, a szérumtranszferrin- és vasszintet Olympus 640 laboratóriumi automatán Olympus kitek alkalmazásával, a ferritinszint ABBOTT AxSYM készüléken Abbott kittel az Uzsoki Kórház központi laboratóriuma mérte.

A szérumban az IL-6-szinteket ELISA-elven működő IL-6-mérő teszttel határoztuk meg (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország). A mérési tartomány 1,5 és 5000 pg/ml közötti; az adatelemzés kapcsán az 1,5 pg/ml alatti IL-6-szinteket 0 pg/ml-nek vettük.

A szérumhepcidinszintet *Murphy és mtsai* [11] módszerének módosításával a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinikai Anyagcsere-laboratóriumában határoztuk meg: A humán szérummintát és az 50 ng/ml belső standardot tartalmazó acetónitriloldatot 1:1 arányban elegyítettük. A minták redukciójára TCEP-oldatot használtunk, majd a kén-hidrogén-csoportokat jódiacetammiddal blokkoltuk. A keveréket centrifugáltuk (7000 g, 10 perc, 5 °C). 150 μ l felülúszót Oasis HLB 30 μ m Elution SPE-lemezre vittük fel, ez mélyedésenként 500 μ l vizet tartalmazott. A mélyedéseket háromszor 500 μ l vízzel öblítettük. A leoldáshoz 180 μ l TCA/víz/acetónitril (0,1/20/80, vol/vol/vol) keveré-

1. táblázat | Vasháztartásra jellemző paraméterek, hepcidinszint és szérumszinterleukin-6-szint nőgyógyászati műtét előtt és azt követően 3 nappal (* $p < 0,01$, ** $p < 0,0001$), medián (interkvartilis tartomány). ND = nem detektálható

	Műtét előtt (n=17)	Műtét után (n=17)
Fehérvérsejtszám (G/L)	6,9 (6,0–7,9)	7,95 (6,5–8,8)
Vörösvérsejtszám (T/L)	4,47 (4,21–4,63)	4,08 (3,95–4,18)
Hemoglobinszint (g/L)	133,5 (124,8–138,0)	122,0 (114,5–130,3)
Hematokrit (L/L)	0,40 (0,38–0,41)	0,35 (0,34–0,39)
Thrombocytaszám (G/L)	217 (192–274)	180 (213–234)
Latens vaskötő kapacitás ($\mu\text{mol/l}$)	40,55 (33,875–47,875)	42,9 (38,3–45,4)
Szérumszinterleukin-6-szint (mg/L)	60,3 (55,925–67,175)	53,1 (49,7–60,0)*
Szérumszinterleukin-6-szint ($\mu\text{mol/L}$)	17,85 (15,25–24,9)	10,1 (7,6–15,0)*
Szérumszinterleukin-6-szint ($\mu\text{mol/L}$)	49,8 (22,05–68,6)	48,25 (42,3–51,2)
Szérumszinterleukin-6-szint ($\mu\text{g/L}$)	2,75 (2,24–3,51)	8,01 (6,8–9,67)**
Szérumszinterleukin-6-szint (pg/ml)	ND (ND–2,2)	8,15 (2,31–12,86)*

ket használtunk. Az oldószert 96 lyukú polipropilén-lemezre vittük fel, majd 20 °C-on kiszárítottuk. A mintákat 100 μl , 0,5%-os töménységű ecetsavval oldottuk, majd a mintákat HPLC-oszlopra vittük fel (LiChro-CART 55-2 Purospher STAR RP-18 3 μm). A lineáris gradiens elúció: 'A' eluensben oldva: 0,5%-os vizes ecetsav, 'B' eluens: 0,5%-os ecetsav acetonitril/metanol 3:1 arányú keveréke (0. perc: 95% A, 2. perc: 95% A, 12. perc: 5% A, 18. perc: 5% A), áramlási sebesség: 200 μl /perc. 10 μl mintát vittünk fel az oszlopra. A HPLC-rendszert pozitív ionelektrospray-módban üzemeltetett tömegspektrométerhez kapcsoltuk (Orbitrap Discovery XL, ThermoScientific). A modifikált hepcidin ket-tős töltésű ionjait 30000 FWHM nominális felbontás mellett detektáltuk.

Statisztikai elemzés

Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk a műtét előtti és utáni értékek összehasonlítására. A vizsgált paraméterek közötti összefüggést Spearman-féle korrelációs teszttel elemeztük.

Eredmények

Külön-külön vizsgáltuk a hüvelyplasztikán, a laparoszkópián, valamint a nyílt hasi műtéten átesett betegeknél bekövetkező változásokat. Mivel a három csoport között egyik paraméter esetében sem volt szignifikáns különbség, a műtét kapcsán jelentkező változásokat együttesen elemeztük (1. táblázat).

A műtét után közel szignifikáns mértékben csökkent a hemoglobinszint és a hematokritérték. A szérumszinterleukin-6-szint és a szérumszinterleukin-6-szint szignifikáns mértékben csökkentek, míg a hepcidinszintek szignifikáns mértékben emelkedtek (1. ábra). Ezzel egy időben az IL-6-szint is emelkedett.

Megbeszélés

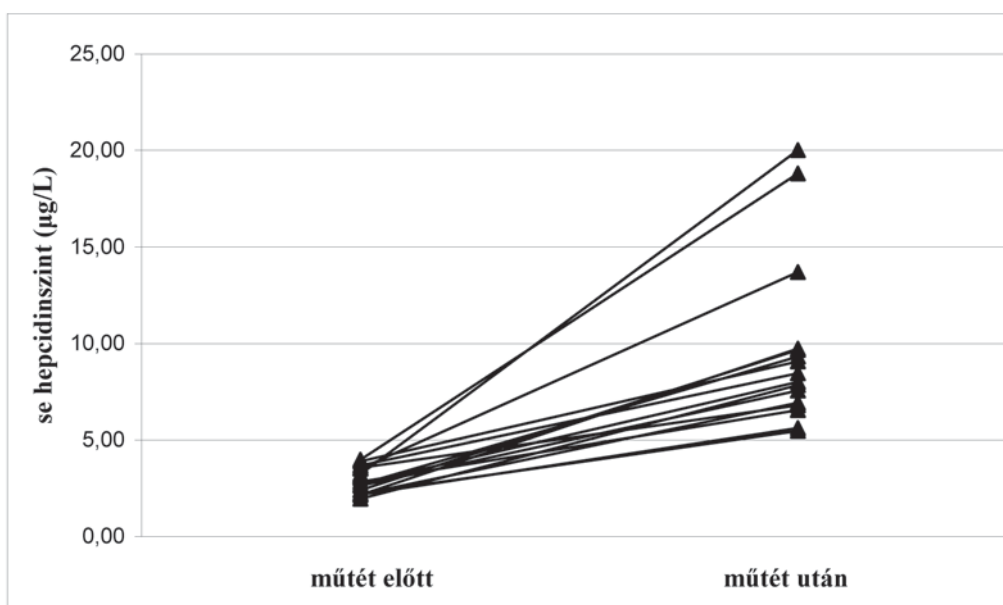
Teoretikusan a műtétek kapcsán bekövetkező hepcidinszint-változásokat alapvetően két, egymással ellentétesen ható mechanizmus határozza meg. Eredményeink jelzik, hogy nőgyógyászati műtéteket követően döntően a hepcidinszint-emelő hatások dominálnak.

Vérvesztés

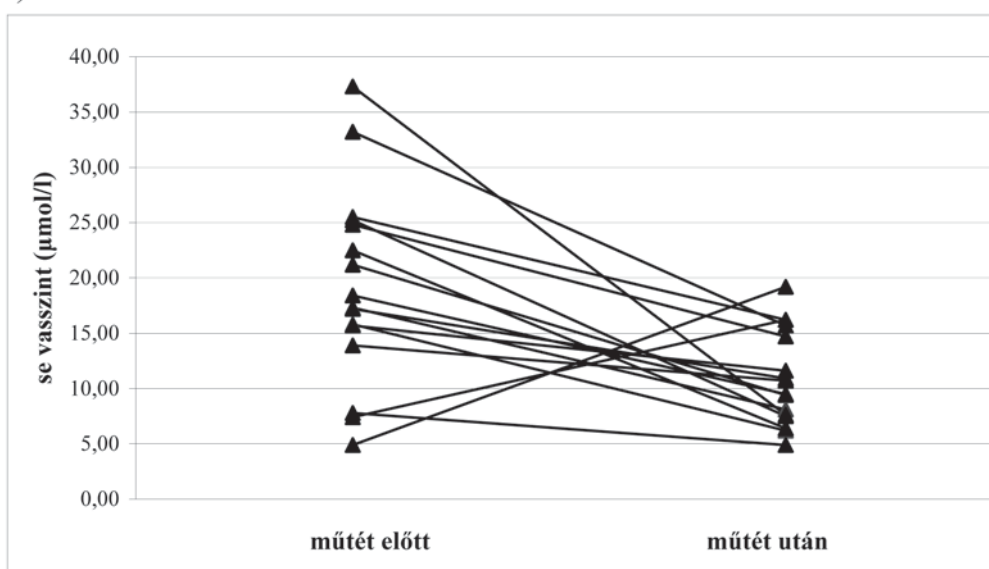
Krónikus vérvesztés esetén, illetve minden olyan állapotban, amikor az erythropoieticus aktivitás fokozódik, a hepcidin expressziója és szintje csökken [12, 13, 14]. Az általunk vizsgált műtétek kapcsán változó a vérvesztés mértéke, becsléseink szerint 20 és 300 ml között változott. (Transzfúzió adására egyetlen esetben sem került sor.) A különböző invazivitású – és eltérő vérvesztéssel járó – műtétek esetében azonban nem észleltünk a hepcidinszint esetében különbséget, ami arra utal, hogy ez a tényező nem játszik szerepet a hepcidinszint-változásban.

Gyulladás/akutfázis-reakció

Vizsgálatunkban a műtéteket követő harmadik napon a kialakuló akutfázis-reakció kapcsán a legfontosabb hepcidininduktor, az IL-6 szintje szignifikánsan nőtt, miközben emelkedett a hepcidin-, illetve csökkent a szérumszinterleukin-6-szint és a szérumszinterleukin-6-szint. Bár ez a megfigyelés megfelel azoknak az irodalmi adatoknak, amelyek szerint az akutfázis-reakcióval kapcsolatosan bekövetkező vasszintcsökkenés hátterében az IL-6-szint-emelkedés hatására bekövetkező hepcidinszint-emelkedés állhat [4, 5], az egyidejű változások nem jelentenek még feltétlenül ok-okozati összefüggést. Az IL-6-, a hepcidin- és a vasszint között szignifikáns korrelációkat nem tudtunk igazolni. Ennek egyik magyarázata az lehet,



a)



b)

1. ábra a) Szérumhepcidinszint a beavatkozás előtt, majd a beavatkozás utáni 3. napon. A hepcidinszint az összes betegnél nőtt ($p < 0,0001$)
 b) Szérumvaszint a beavatkozás előtt, majd a beavatkozás után 3 nappal. A vasszintek a 17 betegből 15 esetében csökkentek ($p < 0,01$)

hogy a kapcsolatot egyéb, általunk nem vizsgált tényezők befolyásolják. A másik lehetőség, hogy az IL-6 és a hepcidin felezési ideje rövid, szintjük jelentősen ingadozhat egyazon betegnél. Emiatt, mire az IL-6 hatására indukált hepcidin megjelenik a szérumban, lehet, hogy az IL-6 szintje változik. Ezt egy napon belül többször ismételt mérésekkel lehetne igazolni.

A különböző invazivitású nőgyógyászati beavatkozások kapcsán tehát kimutattuk, hogy a műtét előtti értékhez képest a harmadik posztoperatív napra nő a szérumhepcidinszint. Ez a jelenség az aktuális citokinszintektől, valamint az egyébként csökkenő vas- és transferrinszintektől független volt, így nem egyértel-

mű a hepcidin szerepe a posztoperatív vasanyagcsere-változásokban: erre a kérdésre a betegek utánkötése alapján lehetne választ kapni.

Vizsgálatunk további korlátját jelenti az igen kis esetszám és a heterogén betegpopuláció. Ennek ellenére a hepcidinszintek esetében a műtéttel kapcsolatos változások minden betegnél egyöntetűen jelentkeztek, ami azt valószínűsíti, hogy a műtéti beavatkozással járó noxa (az alkalmazott anesztézia nem vagy csak kevésbé) önmagában indukálja a hepcidinszint emelkedését.

A hepcidin mint a jelenleg ismert egyetlen vasszint-csökkentő faktor meghatározásának nagy jelentősége

lehet a vasanyagcsere-zavarok és az anaemiák differenciáldiagnosztikájában.

Hepcidinhiány van jelen az öröklött haemochromatosis legtöbb formájában; valamilyen ok miatt a hepcidinszintézis zavart vagy a szervezet képtelen a vasraktárak telítettsége ellenére fokozni a hepcidintermelést [15, 16]. Vastúlterheléssel járó anaemiában, például thalassaemia major esetén is nagymértékben csökkent a szérumhepcidinszint [17]. Az is ismert, hogy májbetegségekben, például hepatitis C-vírus-fertőzés esetén, gátolt a hepcidinexpresszió [18].

A hepcidinszint számos gyulladásos kórképben, illetve akutfázis-reakció kapcsán emelkedhet. A gyulladásos anaemia egyik lehetséges prediktív markereként [19] segítheti az anaemiák differenciáldiagnosztikáját. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél – részben a fennálló szisztémás gyulladás, részben a csökkent vesefiltráció miatt – igazoltan emelkedik a hepcidinszint [20].

A hepcidin jelentőségét nőgyógyászatban egészséges és szövődmenyes terhességben vizsgálták. Egy bangladesi vizsgálat során a vasraktárak telítettsége és a vizelethepcidin-szint között találtak szoros kapcsolatot várandós nők esetében [21]. Egy finn felmérés kapcsán kimutatták, hogy szüléskor – feltehetően a magzati vasellátottság biztosítása érdekében – az anyai hepcidinszint rendkívül alacsony [22]. A közelmúltban munkacsoportunk írta le, hogy praeeclampsziában a magasabb hepcidinszintek ellenére magasabbak a vaszintek, ami viszonylagos hepcidinrezisztenciára utalhat [23].

Az egyre növekvő számú klinikai megfigyelés ellenére a hepcidinszint mérése továbbra sem terjedt el a klinikai gyakorlatban. Ennek oka a bevezetésben említett metodikai probléma: napjainkban lényegében csak speciális tömegspektrometriás módszerek alkalmazásával lehetett reprodukálható és összehasonlítható adatokat szerezni a hepcidinszintekkel kapcsolatban. Ezért az eddigi megfigyeléseknek – beleértve a műtét körüli hepcidinszint-változásokat is – inkább csak elméleti jelentősége van, a hepcidinszint-meghatározásra a rutin klinikai gyakorlatban egyelőre nem fog sor kerülni.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az OTKA 76316 és TÁMOP-4.2.2.-08/1/KMR-2008-0004 pályázatok támogatták.

Irodalom

- [1] Balogh Á., Derzsbach L., Vásárhelyi B.: Hepcidin, a vasháztartás negatív irányú regulátora. *Orv. Hetil.*, 2004, 145, 1549–1552.
- [2] Balogh Á., Bószé S., Horváti K. és mtsai: A vasháztartást szabályzó hepcidin kimutatása és szerepe a perinatalis vasháztartásban. *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 83–91.
- [3] Kaplan, J., Kushmer, J. P.: Mining the genome for iron. *Nature*, 2000, 403, 711–713.

- [4] Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V. és mtsai: IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 1271–1276.
- [5] De Domenico, I., Ward, D. M., Langelier, C. és mtsai: The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol. Biol. Cell.*, 2007, 18, 2569–2578.
- [6] Anderson, G. J., Frazer, D. M., Wilkins, S. J. és mtsai: Relationship between intestinal iron-transporter expression, hepatic hepcidin levels and the control of iron absorption. *Biochem. Soc. Trans.*, 2002, 30, 724–726.
- [7] Roy, C. N., Andrews, N. C.: Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr. Opin. Hematol.*, 2005, 12, 107–111.
- [8] Lee, P., Peng, H., Gelbart, T. és mtsai: Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2005, 102, 1906–1910.
- [9] Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J. és mtsai: Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004, 306, 2090–2093.
- [10] Balogh, Á., Horváti, K., Mező, G. és mtsai: Synthesis of hepcidin derivatives in order to develop standards for immune adsorption method. *J. Peptide Sci.*, 2009, 15, 285–295.
- [11] Murphy, A. T., Witcher, D. R., Luan, P. és mtsai: Quantitation of hepcidin from human and mouse serum using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Blood*, 2007, 110, 1048–1054.
- [12] Krijt, J., Fujikura, Y., Šefc, L. és mtsai: Hepcidin downregulation by repeated bleeding is not mediated by soluble hemojuvelin. *Physiol. Res.*, 2010, 59, 53–59.
- [13] Peyssonnaud, C., Zinkernagel, A. S., Schuepbach, R. A. és mtsai: Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J. Clin. Invest.*, 2007, 117, 1926–1932.
- [14] Pinto, J. P., Ribeiro, S., Pontes, H. és mtsai: Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha. *Blood*, 2008, 111, 5727–5733.
- [15] Franchini, M., Montagnana M., Lippi, G.: Hepcidin and iron metabolism: From laboratory to clinical implications. *Clin. Chim. Acta*, 2010, 411, 1565–1569.
- [16] Beutler, E.: Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu. Rev. Med.*, 2006, 57, 331–347.
- [17] Kattamis, A., Papassotiriou I., Palaiologou D. és mtsai: The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *Haematologica*, 2006, 9, 809–812.
- [18] Miura, K., Taura, K., Kodama, Y. és mtsai: Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology*, 2008, 48, 1420–1429.
- [19] Sasu, B. J., Li, H., Rose, M. J. és mtsai: Serum hepcidin but not prohepcidin may be an effective marker for anemia of inflammation (AI). *Blood Cells Mol. Dis.*, 2010, 45, 238–245.
- [20] Nemeth, E., Ganz, T.: The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.*, 2009, 12, 78–86.
- [21] Schulze, K. J., Christian, P., Ruczynski, I. és mtsai: Hepcidin and iron status among pregnant women in Bangladesh. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2008, 17, 451–456.
- [22] Rehn, M., Punnonen, K., Ostland, V. és mtsai: Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status. *Eur. J. Haematol.*, 2010, 85, 345–352.
- [23] Toldi, G., Stenczer, B., Molyvarec, A. és mtsai: Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2010 Jul 13. PMID: 20626300.

(Vásárhelyi Barna dr.,
Budapest, Bókay u. 54., 1085
e-mail: vasbar@gyerl.sote.hu)