



Çölyak hastalarında serum hepsidin düzeylerinin değerlendirilmesi ve demir parametreleri ile ilişkisi

Evaluation of serum hepcidin levels in celiac disease and relationship with iron parameters

Çağlar KESKİN¹, Gül Sema KESKİN¹, Mehmet CİNDORUK²

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi sıklıkla görülmektedir. Hepsidin demir metabolizmasında ve emiliminde önemli rolü olan bir proteindir. Literatürde çölyak hastalarında hepsidin düzeylerinin incelendiği sınırlı sayıda araştırma vardır ve bu araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada çölyak hastaları ve sağlıklı kontrollerde hepsidin düzeylerini karşılaştırmak ve demir parametreleriyle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Tüm hastalar için çölyak hastalığı tanısı serolojik testler, klinik ve endoskopik bulgulara dayandırılarak konulmuştur. Hastaların kan örnekleri ilk başvuruda alınarak analiz zamanına kadar saklanmıştır. Bunlara ek olarak tam kan sayımı parametreleri, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri gibi demir parametreleri, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, serum eritropoetin ve serum hepsidin düzeyleri de çalışılmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, patoloji sonuçları hastane veri sisteminden alınarak kaydedilmiştir. Tüm parametreler açısından sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmış ve serum hepsidin düzeyleri ile korelasyonları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya 39 yeni tanı çölyak hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubunun büyük çoğunluğu kadındı (%73). Tanıda 39 hastanın 18'inde demir eksikliği anemisi tespit edildi (%46). Serum hepsidin düzeyleri çölyak hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü [sırasıyla, 10031 (811 - 74147) pg/ml ve 20199 (4506 - 89163) pg/ml; p = 0.031]. Anemisi olan çölyak hastalarında anemisi olmayanlara göre serum hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p = 0.5). Çölyak hastalarında hepsidin düzeyleri ferritin, transferrin saturasyonu ile pozitif korelasyon gösterdi [sırasıyla; (r = 0.752, p < 0.001), (r = 0.456, p = 0.004)]. **Sonuç:** Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi sıklıkla görülmektedir. Hepsidin düzeyleri çölyak hastalığında sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Hepsidin, çölyak hastalarında demir metabolizmasının önemli bir düzenleyici aktörü olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, hepsidin, anemi, demir eksikliği

Background and Aims: Iron deficiency anemia is a common presenting finding in patients with celiac disease. Hepsidin is a key player in iron metabolism. In literature, there is limited and controversial data about serum hepcidin level in celiac disease. We aimed to compare serum hepcidin levels in celiac patients and healthy controls and to evaluate the relationship between hepcidin levels and iron parameters. **Materials and Methods:** Diagnosis of celiac disease was established by serological, clinical and endoscopic findings. At the first admission, blood samples of the patients were taken and stored until the time of analysis. All subjects underwent following tests: complete blood count parameters, iron parameters including serum iron level, ferritin, total iron binding capacity and transferrin saturation, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, serum erythropoietin level and serum hepcidin level. Patient's demographics, clinical findings and pathological characteristics were also recorded. These parameters were compared in groups and correlation analysis was performed between serum hepcidin level and other parameters. **Results:** Thirty nine newly diagnosed celiac patients and 30 healthy controls were included in the study. The vast majority of the patients were female (73%). Iron deficiency anemia was detected in 18 of 39 patients at the time of diagnosis (46%). Serum hepcidin levels were lower in celiac patients than in healthy controls [10031 (811 - 74147) pg/ml and 20199 (4506 - 89163) pg/ml, respectively; p = 0.031]. There was no statistically significant difference in serum hepcidin levels in celiac patients with anemia compared to patients without anemia (p = 0.5). Hepsidin levels were positively correlated with ferritin and transferrin saturation [(r = 0.752, p < 0.001), (r = 0.456 p = 0.004), respectively]. **Conclusions:** Iron deficiency anemia is common in celiac patients. We found that hepcidin levels were lower in celiac patients than in healthy controls. Hepsidine has been evaluated as a prominent regulator actor of iron metabolism in patients with celiac disease.

Key words: Celiac disease, hepcidin, anemia, iron deficiency

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde gluten içeren besinlere karşı ince bağırsak mukozasındaki duyarlılık ile karakterize otoimmün bir enteropatidir (1). Dünyada görülme sıklığı toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir (%0.5-2) (2). ÇH'nda demir eksikliği anemisi (DEA) sıklıkla görülmektedir (3,4). Literatürde yeni tanı ÇH'nda anemi sıklığı erişkin popülasyonda %12-82 arasında bildirilmektedir (5). Çölyak hastalığında duodenum tutulumu görülmektedir (6). Demir emilimi ağırlıklı olarak proksimal ince bağırsakta gerçekleştiğinden demir eksikliği yetişkinlerde en sık görülen ekstraintestinal bulgudur.

Hepsidin, esas olarak karaciğerden sentezlenen ve idrarla atılan protein yapıda hormondur. Sistemik demir metabolizmasının ana düzenleyicisidir. Hepsidin reseptörü enterosit bazolateral membranında bulunan ferroportin reseptörleridir. Ferroportin demirin hücreden sistemik dolaşıma katılmasını sağlamaktadır. Hepsidin sentezi ile ferroportin degradasyonunda artışla beraber enterositlerden demir emilimi azalmaktadır. Bu nedenle eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, demir eksikliği durumlarında hepsidin sentezi azalırken; demir yüklenmesi ve sistemik inflamasyon durumlarında hepsidin sentezi artmaktadır (7-9).

Martinelli ve arkadaşları tarafından pediatrik popülasyonda yapılan bir araştırmada; inflamatuvar barsak hastaları (İBH) ve çölyak hastalarında hepsidin düzeyleri ve demir parametreleri karşılaştırılmış ve hepsidin düzeyleri İBH grubunda daha yüksek bulunmuştur (10). Literatürde erişkin çölyak hastalarında hepsidin düzeylerinin demir parametreleri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış anemik ve anemik olmayan çölyak hastalarında ve sağlıklı kontrollerde hepsidin düzeylerini belirlemek, diğer demir parametreleri ile ilişkilerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Mayıs 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde tanı almış 39 çölyak hastası ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çölyak hastalığı tanısı klinik, serolojik ve patolojik bulgulara dayandırılarak konuldu.

Kronik böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği, akut enfeksiyon ve malignitesi olan hastalar, oral veya intravenöz demir tedavisi alan hastalar, gebeler ve son bir yıl içerisinde transfüzyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 28-05-2012 tarih ve 189 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların rutin tam kan parametreleri ve biyokimyasal testleri ile beraber; ferritin, serum demir, demir bağlama düzeyleri, B12 ve folik asit düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) düzeyleri çalışılmıştır. Bunlara ek olarak hepsidin ve eritropoetin düzeyleri çalışılmıştır. Alınan kan örnekleri en geç 30 dk içerisinde laboratuvara ulaştırılmış, 1000 x g'de 20 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrılmış ve ayrılmış serumlar eppendorf tüplerine konulup -80 C° de analiz zamanına kadar saklanmıştır. Hepsidin düzeyi ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (USCN ELISA hepsidin kiti, lot no: L121127598). Kitin intra-assay CV değeri < %10, inter-assay CV değeri < %12 idi. Eritropoetin (EPO) düzeyleri de yine ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (eBIOSCIENCE San Diego, eritropoetin kiti; lot no: 75947019). Anemi tanımı yapılırken Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri dikkate alınmıştır. Kadınlar için hemoglobin (Hb) değeri-

nin 12 g/l, erkekler için 13 g/l altında olması anemi olarak değerlendirilmiştir. Kadınlarda Hb değeri 11 - 11.9 g/dl arası hafif anemi, 8 - 10.9 g/dl arası orta şiddette anemi, < 8 g/dl şiddetli anemi; erkeklerde 11 - 12.9 g/dl arası hafif, 8 - 10.9 g/dl arası orta, < 8 g/dl ise şiddetli anemi olarak kabul edilmiştir.

İstatiksel Yöntemler

Öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle bakılmış ve ardından, normal dağılım göstermeyen ($p < 0.05$) veriler nonparametrik testler kullanılarak normal dağılım gösteren veriler ise parametrik testler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum - maksimum değerler) şeklinde belirtilmiştir. Nonparametrik analiz yapılan 3 grubun karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanan verilerde ikili analizler yapılmış ve farklılığın hangi gruplar arasında olduğu anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Yeni tanı hasta grubunda tüm parametrelere yönelik korelasyon analizi yapılmıştır. Nonparametrik korelasyon analizlerinde Spearman's rho testi kullanılmış ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Analizler sırasında SPSS- 17 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya yeni tanı 39 çölyak hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.42$, $p = 0.34$). Hastaların büyük çoğunluğu kadındı (K/E: 30/9; %77). Çölyak grubunda 18 hastada tanı anında anemi tespit edildi. Hafif derece anemisi olan 12 hasta, orta derecede anemi tespit edilen 6 hasta vardı. Şiddetli anemisi olan hasta bulunmamaktaydı. Anemisi olan 18 hastanın (%46.1) sadece birisinde DEA ve kronik hastalık anemisi birlikteliği varken diğer 17 hastada sa-

dece DEA tespit edildi. Hastaların %35'inde B12 eksikliği (kesme değer 200 pg/ml kabul edildiğinde) %13'ünde folat eksikliği vardı. Çölyak hastalarında başlangıç semptomları değerlendirildiğinde; %29.1'inde ishal, %29.1'inde karın ağrısı ve/veya dispeptik yakınmalar, %21.8'inde halsizlik, %14.5'inde ise kilo kaybı görülmüştür. Hastaların %5.4'ünde ise tanı anında herhangi bir şikayet bulunmamaktaydı. Patolojik değerlendirmede Marsh skorlarına göre hastaların dağılımı; Marsh 1 (10 hasta), Marsh 2 (2 hasta), Marsh 3a (7 hasta), Marsh 3b (8 hasta), Marsh 3c (11 hasta), Marsh 4 (1 hasta) şeklindeydi.

Çölyak hastalarında vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü [22.2 (15.4 - 36.5) kg/m^2 ve 25.3 (20.4 - 32.4) kg/m^2 ; $p < 0.001$]. Hasta grubunda hemoglobin, ferritin, transferrin saturasyonu ve ortalama korpüsküler hacim (MCV) değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu [sırasıyla 12.2 (8.8 - 16.4) g/dl ve 13.8 (12.5 - 16.5) g/dl; $p < 0.001$, 10.2 (2.3 - 67) ng/ml ve 34.4 (7.2 - 155) ng/ml; $p = 0.002$, 10.8 (1.3 - 55) ve 25 (4.5 - 104); $p < 0.001$, 86 (62 - 95) fL ve 88 (82 - 94) fL; $p = 0.025$]. Trombosit, lökosit, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) değerleri ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu [sırasıyla; 306 (191 - 700) $\times 1000/\text{mm}^3$ ve 239 (159 - 356) $1000/\text{mm}^3$; $p = 0.007$, 7.5 (3.8 - 20.8) $1000/\text{mm}^3$ ve 5.8 (4.6 - 11.7) $1000/\text{mm}^3$; $p < 0.001$, 15.1 (12.5 - 23.2) ve 13.4 (12 - 16.2); $p < 0.001$] (Tablo 1). Serum hepsidin düzeyi çölyak hastalarında kontrol grubuna göre düşük, EPO düzeyleri ise hasta grubunda daha yüksek bulundu [sırasıyla, 10031 (811 - 74147) ve 20199 (4506 - 89163) pg/ml; $p = 0.026$, 9.7 (3.2 - 169) ve 6.5 (0.8 - 38) IU/L; $p = 0.002$]. Gruplar arasında eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, B12 ve folat düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı [sırasıyla; 16 (3 - 91) mm/h ve 15.5 (3 - 33) mm/h; $p = 0.90$, 1.9 (1 - 64) mg/dl ve 2.3 (1 - 8) mg/dl; $p = 0.44$, 243 (113 - 657) pg/ml ve 294 (130 - 473) pg/ml; $p =$

0.20, 5.2 (0.9 - 22) ng/ml ve 7 (3.4 - 14.7) ng/ml; p = 0.26]. Anemik ve non-anemik çölyak hastalarının laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; serum demir ve transferrin saturasyonu değerleri hasta grubunda daha düşüktü; ferritin, hepsidin ve EPO düzeyleri ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 2). Anemisi olan çölyak hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hepsidin ve ferritin düzeylerinin düşük olduğu, ESR değerlerinin ise daha yüksek olduğu bulundu [sırasıyla, 8727 (811 - 64019) pg/ml ve 20199 (4506 - 89163) pg/ml; p = 0.017, 6.9 (2.3 - 56) ng/ml ve 34.4 (7.2 - 155) ng/ml; p < 0.001, 25 (11 - 91) mm/h ve 15 (3 - 33) mm/h; p = 0.006]. Çölyak hastalarında tanı anında histolojik bulgulara göre yapılan

sınıflamada Marsh 3b ve üzeri olan 20 hastada, Marsh1, Marsh 2, Marsh 3a olan 19 hastaya göre; Hb ve ferritin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük, ESR düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti. Hepsidin düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu [sırasıyla, 11.9 (8.8 - 14.8) g/dl ve 13.4 (9.4 - 16.4) g/dl; p = 0.09, 6.6 (2.3 - 48) ng/ml ve 12.6 (4.7 - 66) ng/ml; p = 0.08, 20 (3 - 43) mm/h ve 12 (3 - 91) mm/h; p = 0.08, 9025 (811 - 50071) pg/ml ve 12657 (1615 - 74147) pg/ml; p = 0.24]. Çölyak hastalarında hepsidin düzeyleri ferritin, TS ile pozitif korelasyon gösterdi [sırasıyla; (r = 0.752, p < 0.001), (r = 0.456, p = 0.004)].

Tablo 1 Çölyak hastalarının genel özellikleri ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Çölyak Hastaları (n = 39)	Kontrol (n = 30)	P Değeri
Yaş (yıl)	37 (19 - 65)	41 (23 - 62)	0.42
Cinsiyet	30 K / 9 E	20 K / 10 E	0.34
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	22.2 (15.4 - 36.5)	25.3 (20.4 - 32.4)	< 0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.2 (8.8 - 16.4)	13.8 (12.5 - 16.5)	< 0.001
Ferritin (ng/ml)	10.2 (2.3 - 67)	34.4 (7.2 - 155)	0.002
Serum demir (mg/dl)	39 (7 - 177)	85 (21 - 169)	< 0.001
Transferrin saturasyonu %	10.8 (1.3 - 55)	25 (4.5 - 104)	0.001
Demir bağlama kapasitesi (mg/dl)	392 (152 - 575)	336 (161 - 464)	0.109
MCV (fL)	86 (62 - 95)	88 (82 - 94)	0.025
RDW (%)	15.1 (12.5 - 23.2)	13.4 (12 - 16.2)	< 0.001
Trombosit (x 1000/mm ³)	306 (191 - 700)	239 (159 - 356)	0.007
Lökosit (x 1000/mm ³)	7.5 (3.8 - 20.8)	5.8 (4.6 - 11.7)	< 0.001
Nötrofil sayısı (x 1000/mm ³)	4.6 (2.4-15.3)	3.3 (2.2 - 8.3)	0.001
Lenfosit sayısı (x 1000/mm ³)	2.3 (0.8 - 4.9)	1.8 (1.2 - 3.2)	0.006
Vitamin B12 (pg/ml)	243 (113 - 657)	294 (130 - 473)	0.20
Folat (ng/ml)	5.2 (0.9 - 22)	7 (3.4 - 14.7)	0.26
Sedimentasyon (mm/h)	16 (3 - 91)	15.5 (3 - 33)	0.90
CRP (mg/dl)	1.9 (1 - 64)	2.3 (1 - 8)	0.44
Hepsidin (pg/ml)	10031 (811 - 74147)	20199 (4506 - 89163)	0.031
Eritropoetin (IU/l)	9.7 (3.2 - 169)	6.5 (0.8 - 38)	0.002

MCW: Ortalama korpusküler hacim; RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği CRP: C-reaktif protein.

Tablo 2 Anemisi olan ve anemisi olmayan çölyak hastalarının özelliklerinin karşılaştırılması

	Çölyak (Anemisi Olanlar) (n = 18)	Çölyak (Anemisi Olmayanlar) (n = 21)	P Değeri
Yaş (yıl)	41 (20 - 65)	36 (19 - 53)	0.137
Cinsiyet (K/E)	16/2	14/7	0.101
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	21.8 (15.4 - 30.2)	22.3 (17.2 - 36.5)	0.80
Hemoglobin (g/dl)	11.1 (8.8 - 12)	13.6 (12.1 - 16.4)	< 0.001
Ferritin (ng/ml)	6.9 (2.3 - 56)	12.6 (4.5 - 67)	0.171
Serum demir (mg/dl)	19.5 (7 - 65)	54 (15 - 177)	< 0.001
Transferrin saturasyonu %	4.8 (1.3 - 21.3)	14.7 (3.2 - 55.4)	< 0.001
Demir bağlama kapasitesi (mg/dl)	394 (263 - 575)	388 (152 - 499)	0.29
MCV (fL)	78.5 (62 - 95)	87 (76 - 93)	< 0.001
RDW (%)	16.9 (13.2 - 23.2)	14.3 (12.5 - 16.5)	< 0.001
Trombosit (x 1000/mm ³)	323 (191 - 700)	290 (197 - 520)	0.117
Lökosit (x1000/mm ³)	7.3 (4.3 - 20.8)	8 (3.8 - 13.2)	0.87
Nötrofil sayısı (x 1000/mm ³)	4 (2.6 - 15.3)	5 (2.4 - 7.5)	0.82
Vitamin B12 (pg/ml)	254 (187 - 434)	243 (113 - 657)	0.90
Folat (ng/ml)	4.7 (0.9 - 18.2)	7.5 (3 - 22)	0.82
Sedimantasyon (mm/h)	25 (11 - 91)	10 (3 - 38)	0.003
CRP (mg/dl)	2.9 (1 - 64)	1.7 (1 - 16)	0.109
Hepsidin (pg/ml)	8727 (811 - 64019)	12657 (1730 - 74147)	0.501
Eritropoetin (IU/l)	13.4 (3.8 - 113)	8.1 (3.2 - 169)	0.585

MCW: Ortalama korpüsküler hacim; RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği CRP: C-reaktif protein.

TARTIŞMA

Bu çalışmada önceki çalışmalarla benzer olarak çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi sıklığı yüksek bulunmuştur. Hepsidin hormonunun demir eksikliğine yanıt olarak düşük düzeylerde olması çölyak hastalarında hepsidin hormonunun demir metabolizmasının ana düzenleyicisi olarak rol oynadığını düşündürmüştür. Hepsidin temel olarak ince barsaktan demir emilimini azaltarak ve demirin plazmaya geçişini engelleyerek etki gösterir (11). Vücutta demir depolarında azalma olduğunda hepatik hepsidin sentezi azalmaktadır. Akut ya da kronik enflamasyon durumlarında ise hepsidin sentezi artar, demir metabolizması üzerine negatif etki gösterir ve hipoferrinemi oluştu-

rur (12). Bizim çalışmamızda çölyak hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre hepsidin düzeyleri düşüktür ve demir eksikliğine adaptif bir davranış gösterdiği düşünülebilir, ancak çalışmamızdaki mevcut bulgulara dayanarak çölyak hastalarında hepsidin sentezindeki azalmanın anemiye neden olduğunu kesin olarak iddia etmek güçtür. Bunu kanıtlayabilmek için karaciğer biyopsi materyallerinde mRNA ekspresyon düzeylerinin değerlendirildiği farklı şekilde dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anemik ve non-anemik çölyak hastalarının sonuçları karşılaştırıldığında hepsidin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anemik grupta daha düşük olduğu bulunmuştur. İstatistiksel an-

lamlılığa ulaşılmasında hasta sayısının yetersiz oluşunun da rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde immün mekanizmalı gastrointestinal hastalıklarda hepsidin hormonunun demir metabolizması ile ilişkisinin araştırıldığı oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmaların çoğu da inflamatuvar barsak hastalıklarında yapılmış çalışmalardır (10,13). İnflamatuvar süreçlerin daha ön planda olduğu ülseratif kolit ve Crohn hastalığında serum hepsidin düzeyleri sağlıklı kontrolere göre yüksek bulunmuştur. Martinelli ve arkadaşlarının, inflamatuvar barsak hastalığı olan 50 hasta, çölyak hastalığı olan 45 hasta ve 50 sağlıklı gönüllünün hepsidin düzeyleri ve anemi parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, İBH grubunda çölyak ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anemi sıklığı daha yüksekti (10). Buna rağmen ferritin, hepsidin, ESR ve CRP düzeyleri İBH grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Pantelis ve arkadaşlarının 49 ülseratif kolit hastası, 51 Crohn hastası ve 102 sağlıklı kontrolle yaptıkları bir diğer araştırmada, İBH olanlarda kontrol grubuna göre anemi oranları yüksekken, hepsidin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş (13). Aynı çalışmada korelasyon analizlerinde İBH hastalarında hepsidin düzeylerinin ferritin ve CRP ile pozitif korelasyonu tespit edilmiştir. Bu ve bu bulguları destekleyen diğer çalışmalara göre hepsidin hormonu İBH hastalarında inflamatuvar bir belirteç olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda yeni tanı aktif çölyak hasta grubunda bir inflamasyon belirteci olan hepsidin düzeylerinin neden düşük bulunduğunu mevcut verilerle açıklamak güçtür. Çölyak hastalarında hızlı enterosit yapım yıkım döngüsünün hepsidin düzeylerinin düşük ölçülmesine neden olabileceği hipotezi öne sürülebilir (14).

Çölyak hastalığı kadınlarda daha sık görülmektedir (K/E: 2/1). Bizim çalışmamızda da çölyak hastalarının %73'ü kadındı. Çölyak ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında beklenildiği gibi anemi sıklığı çölyak grubunda daha yüksekti, demir pa-

rametreleri açısından da DEA ile uyumlu beklenen sonuçlar elde edildi. Geçmiş çalışmalara göre çölyak hastalarında anemi sıklığı %12'den %82'ye kadar değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da ÇH'nda anemi sıklığı %46 olarak tespit edilmiştir ve bu anlamda literatür ile uyumlu bir sonuç elde edilmiştir (15,16).

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar ise şu şekilde sıralanabilir; hasta sayısının yetersizliği temel sınırlılık olarak görülebilir. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu dışında çölyak hastalığı olmayan ve DEA olan bir kontrol grubu da hepsidin ÇH'nda normal bir DEA'nden farklı özellik gösterip göstermediği konusunda fikir verebilirdi. Ayrıca hepsidin serumda ve idrarda saptanabilen ve öncül maddesi olan prohepsidin yıkılmasıyla oluşan bir peptiddir. Hastaların idrar hepsidin ve serum prohepsidin düzeylerinin çalışması ÇH'nda hepsidin yerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktı. Ayrıca ÇH patogenezinde etkin olan bazı sitokinlerin serum düzeylerinin belirlenmesi çölyak hastalığındaki anemide hepsidin rolüne ilişkin daha güçlü veri sağlayabilirdi.

Sonuç olarak çalışmamızda çölyak hastalarında özellikle de anemisi olan çölyak hasta grubunda hepsidin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Anemik ve nonanemik çölyak hastaları arasında hepsidin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Gelecekte çölyak hastalarında hepsidin hormonunun DEA gelişimindeki rolünün değerlendirileceği daha çok sayıda hasta ve daha fazla parametreyle yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 28-05-2012 tarih ve 189 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet* 2022;399:2413-26.
2. Kylokas A, Kaukinen K, Huhtala H, ET AL. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. *BMC Gastroenterol* 2016;16:76.
3. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
4. Hershko C, Patz J. Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease. *Haematologica* 2008;93:1761-5.
5. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients* 2021;13:1695.
6. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:9233-8.
7. Ganz T, Nemeth E. HePCidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823:1434-43.
8. Nemeth E, Ganz T. The role of hePCidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009;122:78-86.
9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
10. Martinelli M, Strisciuglio C, Alessandrella A, et al. Serum HePCidin and Iron Absorption in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:566-74.
11. Lemos Ados R, Ismael LA, Boato CC, Borges MT, Rondo PH. HePCidin as a biochemical parameter for the assessment of iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2010;56:596-9.
12. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. HePCidin—central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007;78:1-10.
13. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, ET AL. Serum hePCidin and prohePCidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:262-8.
14. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3:150-62.
15. Seidita A, Mansueto P, Compagnoni S, et al. Anemia in Celiac Disease: Prevalence, Associated Clinical and Laboratory Features, and Persistence after Gluten-Free Diet. *J Pers Med* 2022;12:1582.
16. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Canamares-Orbis P, Garcia-Erce JA. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients* 2021;13:3437.