

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tedaviye Dirençli Anemi Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Dr. Semra AKTAŞ, Dr. Aysel ÜLKER

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH); etyolojisi tam olarak bilinmeyen, primer olarak gastrointestinal sistemi tutan bir grup kronik inflamatuvar hastalık için kullanılan bir terimdir.

Kronik İBH iki major grupta incelenebilir:

- 1) Ülseratif Kolitis (ÜK)
- 2) Crohn Hastalığı (CH)

Epidemiyolojik olarak her iki hastalık da tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. İBH'in immunopatolojisinde, mukozal immunoregülasyonda kronik defektler mevcuttur. Aktif hastalık sırasında nötrofil ve monosit sayısı kanda ve inflame mukozada ve submukozada artar. Aktivasyonda fagositik PMNL hücrelerinden potent proinflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır. İnterleukin-1 (IL-1 α , IL-1b), ve Tumor Nekroze Edici Faktör α (TNF- α) bu mediyatörlerin en önemlileridir. IL-1 ve TNF- α , Prostaglandin I2 ve E2, Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) sentezleri artırır. Bu faktörler doku hasarında önemli rol oynarlar. Tedavide kullanılan ilaçların bir kısmı bu mediyatörlerin sekresyonunu ve sentezini inhibe ederler. Steroidler IL-1 sekresyonunu,

İnfimixab TNF- α 'yı inhibe ederek inflamasyonu geniletirler (1, 2, 3).

IL-4 ise IL-1 reseptör antagonistlerinin ekspresyonunu artırarak antiinflamatuvar etki gösterir.

IL-10 sitokin inhibitör faktör olarak tanımlanmaktadır. IL-1 α , IL-1b, IL-6, TNF- α 'in aktive monositlerden sentezini inhibe eder (4, 5).

CH ve ÜK'da primer barsak hastalığının yanı sıra ekstraintestinal çok sayıda bulgusu mevcuttur (Tablo 1).

Bu bulgular CH ve ÜK'in bazen ilk başlangıç bulguları olabilmektedir. Bu bulgular İBH olgularının prognozunu, tedaviye yanıtlarını hatta mortalitelerini önemli ölçüde etkilemektedirler. İBH'da ekstraintestinal bulguların varlığı araştırılmalı ve mevcut olan patolojiler tedavi edilmelidir (6).

İBH'da anemi önemli ve sık görülen bir ekstraintestinal problem olup genellikle tedaviye dirençlidir ve hastanın yaşam kalitesini ileri derecede bozar (7).

İBH'da görülen anemi sıklıkla 'demir eksikliği anemisi (DEA)' dir (%75-80). Kronik hastalık anemisi

Tablo 1. İBH'da Ekstraintestinal Bulgular (Sistemik Komplikasyonlar).

1) Nutrisyonel ve Metabolik bulgular

- kilo kaybı, gelişme geriliği (çocuklarda).
- elektrolit kaybı (potasyum, kalsiyum, magnezyum).
- hipoalbuminemi (beslenme bozukluğuna veya pro tein kaybettiren enteropatiye bağlı).
- anemi (kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, B12 vitamin eksikliği ve folat eksikliğine bağlı makrositer anemi).
- Kolelithiasis (ileal hastalıkta safra tuzu eksikliğine bağlı).
- Nefrolithiasis (kolonik oksalat absorpsiyonunun artmasına bağlı).

2) Muskuloskeletal bulgular

- periferik artralji, artrit
- ankilozan spondilitis, sakroileitis
- granülamatöz miyozitis

3) Hepatobiliyer bulgular

- yağlı karaciğer
- kolelithiasis
- perikolanjitis, biliyer siroz
- sklerozan kolanjitis
- safra yolları karsinomu
- kronik aktif hepatit veya siroz

4) Deri ve Müköz membranlara ait bulgular

- eritema nodosum
- piyoderma gangrenozum
- aftöz stomatit
- bukkal mukoza, gingiva ve vajinada CH tutulumu

5) Göz bulguları

- iritis
- anterior üveitis
- episkleritis

6) Vasküler bulgular

- tromboemboli (dehidratasyon veya hiperkoagülopatiyeye bağlı).

7) Kardiyolojik bulgular

- karditis
- perikarditis

8) Diğer

- amiloidozis
- akut febril nötrofilik dermatosis (Sweet's Sendromu).

(KHA) %10-15 oranında görülebilmektedir. İBH'da görülen aneminin birçok nedeni vardır:

- 1) akut veya kronik kan kaybı
- 2) kronik inflamasyon
- 3) malnutrisyon (alım ve/veya emilim bozukluğuna bağlı).
- 4) hemoliz (ilaçlara bağlı).
- 5) tedavi amacıyla kullanılan ilaçlara bağlı kemik iliği süpresyonu veya vitamin eksikliğidir.

İBH tedavisinde kullanılan Sulfasalazin folat eksikliğine veya hemolize yol açarak makrositer tipte anemiye neden olur. Bu hastalarda folik asit replasmanı yapılabilir (8).

İmmünesupresif ilaçlardan özellikle AZT ve 6- Merkaptopurin (6-MP) ise kemik iliğini süprese ederek anemiye yol açmaktadırlar (9).

İBH hastalarında kronik kan kaybına bağlı olarak gelişen demir eksikliği anemisi en sık görülen anemi tipidir. DEA, mikrokromik mikrositer bir anemidir. Serum demiri normalin altındaki düzeylerde- dir. Serum total demir bağlama kapasitesi normalden yüksek, transferrin saturasyonu ise normalden düşük seviyelerde bulunur. Serum ferritin düzeyleri ise aktif hastalarda akut faz reaktanı olarak yükselilebileceğinden, beklenen düşük değerler tespit edilemeyebilir. Bu nedenle serum ferritini İBH hastalarında anemi tipini ve derecesini genelde doğru olarak yansıtmamaktadır. İBH hastalarında gözlenen DEA'nin tedavisi oral (ferros sulfat, ferros fumarat, ferros glukonat) veya parenteral (demir dekstran) demir preparatları ile yapılabilmektedir. Akut şiddetli ve yaşamı tehlikeye sokan kanamalarda ise eritrosit veya tam kan transfüzyonları anemiye düzeltmek için kullanılan tedavi yöntemleri arasındadır. Ancak tüm bu tedavilere rağmen istenen hemoglobulin değerlerine birçok olguda ulaşılamamaktadır.

İBH hastalarında sık görülen diğer bir anemi tipi ise kronik hastalık anemisi (KHA)' dir (%15). ABD, Almanya ve Avusturya'da İBH hastalarında görülen KHA'nın sıklığının giderek arttığı belirlenmiştir. KHA normokrom normositer bir anemidir. Kronik hastalık anemisi olan olguların serum demir düzeyleri normalden düşük veya normal , serum total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu normalden düşük olarak tespit edilir. Serum ferritin düzeyleri normal veya normalin üzerinde bulunabilir. İBH'da görülen KHA'nın en önemli nedenleri:

- 1) bozulmuş demir utilizasyonu,
- 2) bozulmuş veya yetersiz Eritropoeitin (EPO) sentezi,
- 3) anemiye baskılanmış EPO yanıtıdır.

Kronik inflamasyonla karakterize olan ÜK ve CH'da inflamatuvar sitokinlerin eritropoez üzerindeki olumsuz etkileri KHA oluşumunun en önemli nedenidir. Bu sitokinler, başlıca IL-1α ve b, TNF-α olarak gösterilmiştir (10, 11).

Eritropoezis, Eritropoeitin (EPO) tarafından kontrol edilen bir süreçtir. 1950'de Erslev tarafından 'kırmızı hücre stimüle edici faktör' olarak ilk kez tanımlanmıştır. EPO ve rekombinant-EPO (r-EPO) glikozillenmiş α-globulin yapısındadırlar. Yapılarının %60'i aminoasit, %40'i karbonhidrat içermektedir. EPO geni kromozom 7 üzerinde yer alır. EPO, böbrek peri tübüler hücreleri ve karaciğer hepatositlerinden sentezlenir. Böbrekte sentezi daha fazladır. EPO mRNA'sı böbrek, karaciğer, intestinal hücreler (fetüs ve yenidoğan proksimal jejunumunda), nöronlar, kardiyomyositler ve endotel hücrelerinde gösterilmiştir (12, 13).

EPO etkisini eritropoetik hücreler üzerinde gerçekleştirir. Bu eritroid seri progenitör hücreleri BFU-E, CFU-E ve eritrosit prekürsör hücreleri olan Proeritroblastlar ve Eritroblastlardır (14).

EPO sentezi çeşitli faktörlerden etkilenir. Hipoksi, EPO sentezini direkt olarak arttıran bir faktördür. Böbrek ve karaciğer parankim kitlesi EPO sentezi ile direkt ilişkilidir. Nefrektomide, kronik karaciğer parankim hastalığı ve kronik böbrek yetmezliğinde EPO sentezi direkt olarak azalır. Kronik inflamatuvar hastalıklarda serum EPO düzeyleri değişken olarak bulunur. Romatoid Artrit (RA), HIV enfeksiyonu, solid kanserler, Multiple Miyeloma hastalarında yapılan araştırmalarda bu hastalardaki anemiye yetersiz- baskılı bir EPO yanıtının olduğu bulunmuştur. Kronik hastalıklardan RA'de inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin, HIV enfeksiyonunda kemik iliği supresyonu yapan ilaçların kullanımının, kanser hastaların da kemik iliği tutulumu veya immunsupresif ilaç kullanımının bu baskılı yanıtta rol aldığı ileri sürülmektedir (15, 16, 17).

Kronik inflamatuvar hastalarda aneminin en önemli nedeni proinflamatuvar sitokinlerin eritropoezis üzerindeki negatif etkileridir. Eritropoezis, EPO tarafından kontrol edilen bir süreçtir. Hb seviyeleri düştükçe EPO sentezi artar. Bu ters korelasyon "End-product (son ürün) Feedback" mekanizması ile sağlanmaktadır (14). Kronik hastalıkların

bir çoğunda bu feedback mekanizması bozulmaktadır (17). Bu mekanizmanın bozulması sonucu düşük Hb düzeylerine yeterli EPO yanıtı gerçekleşmemekte ve relatif bir EPO yetmezliği söz konusu olmaktadır. Bu hastalara uygulanan parenteral EPO tedavisi ile hastaların Hb düzeylerinde belirgin artışlar tespit edilmiştir.

Kronik hastalıklarda izlenen bu 'baskılı EPO yanıtının en önemli nedenleri arasında inflamasyonda sentezlenen aşırı miktardaki proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF-α, IL-8, IL-12'in EPO sentezi üzerindeki inhibitör etkileridir. Bu sitokinler, dokuda inflamasyonu indüklemelerinin yanısıra EPO sentezini de inhibe ederler. Kronik hastalıklarda izlenen aneminin en önemli mekanizması, proinflamatuvar sitokin-EPO sentezi inhibisyonu döngüsünün olduğu kabul edilmektedir (11, 22, 23).

Hochberg ve arkadaşları, RA'li anemik bir hasta grubunda EPO düzeylerini araştırmışlardır. 116 hasta üzerinde yapılan araştırmada hastalar anemik ve non-anemik olarak 2 gruba ayrılmışlardır (46/ 70). Bu hastalar, 20 DEA olan kontrol grubuyla karşılaştırılmışlardır. Anemik RA'li olguların Hb değerleri ile log-EPO değerleri arasında ters bir korelasyon elde edilmiştir. Ancak bu olgulardaki serum EPO düzeyleri DEA olan kontrol grubundaki olguların serum EPO düzeylerine göre daha düşük düzeyde idi. 'Anemiye Baskılı EPO Yanıtı' olarak tanımlanan bu durumun en önemli nedeni RA'li olgularda sitokinlerin EPO sentezini inhibe etmesi ve RA tedavisinde kullanılan PG inhibitörlerinin veya salisatlar ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların PG sentezini inhibe etmeleridir. Araştırmaların sonucunda EPO sentezinde stimülatör faktörlerden birinin de PG'lerin olduğu gösterilmiştir (15).

HIV enfeksiyonu olan hastalarda EPO düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, 152 HIV enfeksiyonu olan veya taşıyıcı olan olguda Hb ve EPO düzeylerine bakılmıştır. Hastaların DEA olan grubunda EPO düzeyleri yüksek iken, KHA ile uyumlu olan olgularda relatif yetersiz EPO yanıtı tespit edilmiştir. Zidovudin ile tedavi edilen HIV olgularının serum hemoglobulin ve EPO düzeylerinin, tedavi edilmeyenlere göre daha yüksek olması; inflamasyonun düzelmesi ile birlikte EPO sentezinin arttığı görüşünü desteklemektedir (18).

'Anemiye baskılı EPO yanıtı' kanser hastalarında da incelenmiştir. Miller ve arkadaşları solid tümörü olan 81 anemik kanser olgusundaki EPO düzeylerini, DEA olan 24 hastanın EPO düzeyleri ile karşılaştırmışlardır. Kanser olgularında Hb değerleri ile log-EPO arasında ters bir korelasyon bulunmuştur.

Tespit edilen EPO değerleri, DEA olgularındaki EPO değerlerine göre daha düşüktü. Miyelosüpresif ilaç kullanımı, radyoterapi, kemik iliği metastazı, oral alımın bozulması, malnütrisyonun yanı sıra 'Anemiye baskılı EPO Yanıtı- Relatif EPO Yetmezliği' kanser olgularındaki aneminin önemli bir nedeni olarak kabul edilmiştir (17).

Romatoid Arthrit, kanser, ve HIV enfeksiyon hastalarında yapılmış bu çalışmaların ışığında kronik inflamatuvar bir manifestasyonlar bütünü olan Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit'de tedaviye dirençli anemide eritropoetin rolü araştırılmıştır (7, 19, 21).

Horina ve arkadaşları, 39 ÜK ve 49 CH olgusunu incelemişlerdir. Bu hastaların tedaviye refrakter anemileri mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların Hb ve log-EPO düzeyleri arasında ters korelasyon mevcuttu. Maksimum EPO düzeyi ÜK'li hastalarda 200 mU/L iken kontrol grubu olarak alınan kronik böbrek yetmezliği olmayan lösemik hastalarda bu değerler 500 mU/L 'ye ulaştığı tespit edilmiştir. İBH hastalarındaki bu relatif yetersiz EPO yanıtının, bozuk EPO feedback mekanizması, sitokinlerin EPO sentezi üzerindeki inhibitör etkilerine bağlı olarak oluştuğu görüşüne varılmıştır (7).

Schreiber ve arkadaşlarının çalışmasında, demir tedavisine dirençli anemisi olan 15 ÜK ve 19 CH olgusu incelenmiştir. Bu hastaların daha önce 6 hafta kadar oral demir tedavisi aldıkları halde hemoglobulin düzeyleri 10 gr/dl'den düşüktü. Bu hastalardan 19'una haftada iki kez subkutan 150 U/kg eritropoetin ve 100 mg oral demir tedavisi ve-

rilmiştir. Diğer hastalara ise plasebo ve 100 mg oral demir tedavisi uygulanmıştır. 12 haftalık tedavi sonunda eritropoetin uygulanan gruptaki hastaların serum hemoglobulin değerlerinin plasebo grubuna göre %25 daha fazla arttığı tespit edilmiştir (23).

Literatürde sadece ÜK hastalarında EPO düzeylerinin araştırıldığı sadece bir çalışma bulunabilmiştir. Bu çalışmada 20 anemik ÜK hastası incelenmiştir. Bu hastaların 14'ü aktif ve 15'i ekstensif tipteydi. Bu hastalardan 19 hastada (%95) DEA mevcuttu. Bu hastalarda Hb ile EPO arasında ters orantı tespit edilmiştir ve bu sonuçların CH olgularıyla yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu olduğu sonucu bildirilmiştir. Bu çalışmada ÜK hastalarında daha fazla kan kaybı olması, daha az sistemik inflamatuvar patern olması nedeniyle DEA'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (47). ÜK ve CH hastalarında anemiye EPO yanıtının hastalığın şiddeti ve inflamasyonun yaygınlığı ve şiddeti (aktivasyonun derecesi) ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19).

İBH olgularında 6-8 haftadan fazla uygulanan oral veya paranteral tedaviye rağmen düzeltilemeyen dirençli aneminin patogenezinde relatif eritropoetin yetmezliği olması nedeniyle, bu olgulara 8-12 hafta uygulanacak olan subkutan 100-300 U/kg rekombinant eritropoetin tedavisinin hastaların hemoglobin değerlerini ve yaşam kalitelerini belirgin düzeyde artırması, anemi tedavisinde EPO kullanımını alternatif bir tedavi şekli olarak ön plana çıkarmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hoang P, Crotty B, Dalton H. R. Epithelial cells bearing class 2 molecules stimulate allogenic human colonic intraepithelial lymphocytes. *Gut* 1992; 33: 1089.
2. Selby W. S, Janossy G, Mason D. Y, Jewell D. P. Expression of HLA-DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Med* 1993; 53: 614.
3. Mayer L, Schlein R. Evidence for function of molecules on gut epithelisl cells interactions. *J Exp. Med* 1993; 178: 1471.
4. Mullin G, Lazenby A, Increased interleukin-2 mRNAs in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992; 102: 1620.
5. Hugot J, Laurent-Puig P, Linkage analyses of Ch 6 loci, including HLA, in famalial agregations of CH. *Am J Med Genet* 1994; 52: 207.
6. Harrison's principle of internal medicine. 12th edition, editors: Jean D, Wilson, Braunwald. *Inflammatuar bowel disease, clinical features; Chapter 241: 1271.*
7. Jörg H. Horina, Wolfgang Petritsch, Christine R. Schmid, Gerhard Reicht, Heimo Wenzl, Heinz Silly, Guenter J. Krejs; *Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease with*
8. Logan ECM, Williamson LM, Ryrie DR. Sulphasalazine Associated Pancytopenia may be caused by Acute Folate Deficiency. *Gut* 1986; 27: 868-872.
9. Farmer RG. *Small Bowel Disease: Medical Theraphy. In: Bayless TM, ed. Current Management of Inflammatory Bowel Disease. Philadelphia: B.C Decker, 1989: 193-201.*
10. R Sahay, D R Prangnell, B B Scott. *Inflammatory Bowel Disease and Refractory Anaemia (Myelodysplasia). Gut* 1993; 34: 1630-1631.

-
11. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner- Felmayer G, Dierich MP, Wachter h. Immune Activation and the Anemia Associated with Chronic Inflammatory Disorders. *Eur J Haematol* 1991; 46: 65-70.
 12. D. J. Ledbetter, S. E. J uul. Erythropoietin and Incedence of Necrotizing Enterocolitis in Infants with Very Low Birth Weight. *J of Pediatric Surgery* 2000; 35: 178-182.
 13. Williams Hematology, 5th edition, editors: Beutler E M.D, Lichtman M M.D. Production and metabolism of erythropoietin; Chapter 39: 435.
 14. Williams Hematology, 5th edition, editors: Beutler E M.D, Lichtman M M.D. Feedback model of the regulation of red blood cell; Chapter 39: 43.
 15. Hochberg Marc. C, Arnold Cynthia M., Hogans Beth B., Spivak Jerry L. Serum Immunoreactive Erythropoietin in Rheumatoid Arthritis: Impaired Response to Anemia. *Arthritis and Rheumatism* 1988; 31: 1318-1321.
 16. Baer Alan N., Dessypris Emmanuel N., Goldwasser E, Krantz Sanford B. Blunted Erythropoietin Response to Anemia in Rheumatoid Arthritis. *Brit J of Haematol*, 1987; 66: 559-564.
 17. Miller Carole B., Jones R J., Piantadosi S, Abeloff Martin D., Spivak J L. Decreased Erythropoietin Response in Patients with the Anemia of Cancer. *The New Eng J of Medicine* 1990; 332: 1689-1692.
 18. Spivak Jerry L., Barnes David C., Fuchs E, Quinn Thomas C. Serum Immunoreactive Erythropoietin in HIV-Infected Patients. *JAMA* 1989; 261: 3104-3107.
 19. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Thillinger W, Reinisch W. Intravenous Iron and Erythropoietin for Anemia Associated with Croh's Disease. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 782-787.
 20. Simmonds NJ, Rampton DS:Inflammatory Bowel Disease- A Radical Rewiew. *Gut* 1993; 34: 865-868.
 21. Thomson ABR, Brust R, Ali MAN, Mant MJ, Valberg LS. Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 1978; 23: 705-709.
 22. Williams Hematology, 5th edition, editors: Beutler E M.D, Lichtman M M.D. Anemia of chronic disease; Chapter 49: 518-522.
 23. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche C,Lochs H. Erythropoietin for Inflammatory Bowel Disease Anemia. *Gastroenterology* 1997; 112: 660-665.