

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi

Filiz AKYÜZ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

ANEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anemi, kırmızı kan hücrelerin esas ölçümlerinde (Hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit, eritrosit sayısı) azalmadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi tanımlaması Tablo 1'de görülmektedir. Anemi gelişebilmesi için eritroid seride üretim azlığı veya yıkım olması gerekmektedir.

Anemisi olan bir hastada problemin yıkım veya yapım sorunu ile ilişkili olup olmadığını anlamak için retikülosit değeri gibi genç eritroid seriyi değerlendirdiğimiz laboratuvar parametresine gereksinim vardır. Özellikle retikülosit indeksi bu ayırımı net olarak yapabilmektedir (Aşağıda belirtilmiştir).

✓ **Retikülosit indeksi (RPI)** = düzeltilmiş retikülosit sayısı */ olgunlaşma süresi**

* Düzeltilmiş retikülosit sayısı = Hasta retikülositi x (Hasta Hct/45)

**Olgunlaşma süresi = Hct

%45 için	1
%35	1.5
%25	2
%15	2.5 sabit de-

ğer kullanılmaktadır.

Retikülosit indeksi >2.5 ise kanama veya hemoliz varlığı düşünülmelidir. Retikülosit indeksi <2.5 ise eritroid seride olgunlaşma problemi olabilir. Bu nükleer defektler (B12 ve folat eksikliği, ilaç toksisitesi makrositik anemiye neden olur-

ken; demir eksikliği, mikrositik anemiye neden olur) veya eritroid seride proliferasyon eksikliği (kemik iliği hasarı veya supresyonu) nedeni ile gelişebilir.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA ANEMİ SIKLIĞI ve NEDENLERİ

İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) anemi sıklığı %7-94 arasında değişen bir oranda görülmektedir. Voegtlin ve ark'nın yaptığı 66 Crohn ve 59 ülseratif kolit hastasının değerlendirildiği bir çalışmada üniversite hastanelerindeki hastalarda anemi sıklığı diğer sağlık kurumlarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (1). İsveç'ten yapılan başka bir çalışmada, anemi sıklığı toplumdan farklı bulunmaz iken, Crohn hastalığında anemi sıklığının ülseratif kolite göre biraz daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (2). Neticede çalışmalara alınan

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü anemi tanımlaması

Yaş veya cinsiyete göre	Hb (g/dl)*	Hb (mmol/l)
Çocuk (0,5-5,0 yaş)	11,0	6,8
Çocuk (5-12 yaş)	11,5	7,1
Genç (12-15 yaş)	12,0	7,4
Kadın (>15 yaş)	12,0	7,4
Gebe kadın	11,0	6,8
Erkek (>15yaş)	13,0	8,1

*Hb; 1 g/dL = 0,6206 mmol/L

Tablo 2. İBH'da anemi nedenleri

Sık nedenler	Demir eksikliği Kronik hastalık anemisi
Nadir	B12 eksikliği Folat eksikliği İlaça bağlı (AZT, 6-MP, 5-ASA, sulfosalazin)
Çok nadir	Hemoliz MDS Aplastik anemi

AZT: Azatiopürin, MP: Merkaptopürin, 5-ASA: 5-aminosalisilik asit.
MDS: Miyelodisplastik sendrom.

hasta gruplarının özelliklerine göre anemi sıklığı oranları da geniş yelpazede olabilir. İBH'da anemi, akut veya kronik olabilir. Akut anemi sıklığı %3-20'dir. Akut anemi özellikle Crohn hastalığında masif kanamaya bağlı daha fazla görülmektedir. Kronik anemi nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir (3).

İBH, özellikle Crohn hastalığında tüm gastrointestinal sistemi tutabilir. Duodenumdan demir, jejunumdan folik asid ve ileumdan B12 emilimi gerçekleşmesi nedeni ile Crohn hastalığında aneminin malabsorbsiyon nedeni ile daha fazla olması beklenen bir durumdur. Özellikle ameliyat hikayesi olan hastalarda rezeksiyon yeri önemlidir. İleoçekal rezeksiyonda B12 eksikliği sıktır. Takiplerde dikkat etmek gerekir. İBH hastalarında en fazla demir eksikliği anemisi, daha sonra kronik hastalık anemisi, B12 eksikliği, tiopürinlere bağlı anemi ve diğer nadir nedenler görülmektedir. Çocuklarda ve aktif hastalığı olanlarda anemi daha sıktır (4).

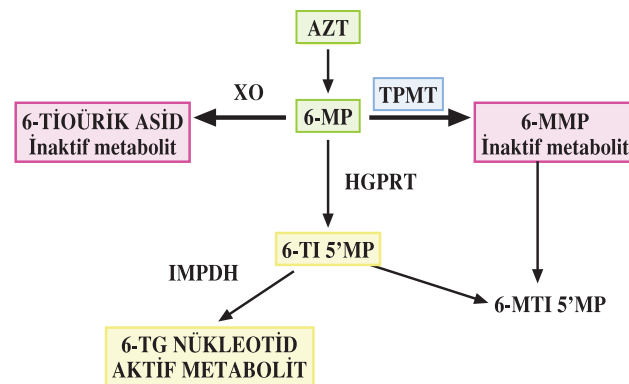
Bermejo ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada, 180 Crohn ve 70 ülseratif kolit hastasını 24 aylık takip süresince değerlendirmişlerdir. Crohn hastalığında, kümülatif B12 eksikliği oranı, ülseratif kolitten daha yüksek saptanmıştır. [%15 (95%CI 9.7-10%) vs %2.8 (95%CI 0.8-9.8) (p=0.007)]. Kümülatif folat eksikliği oranı da benzer bir şekilde Crohn hastalığında, ülseratif kolite göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [%22 (95%CI %16-28) vs %4.3 (95%CI %1.4-12)(p=0.001)]. B12/folat eksikliği olanların %23'ünde makrositik anemi (95%CI %14-35) saptanmıştır. Çok değişkenli analizde, B12 eksikliği için ileal rezeksiyon (OR 2.5; 95%CI 1.1-6.2; p=0.04), folat eksikliği için hastalık aktivitesi (OR 2.4; 95%CI 1.1-5.1; p=0.02) risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Düşük vitamin B12 ve folik asid düzeylerinin, yüksek homostein düzeyi ile birlikte olması tromboemboli riskini artırır (6). Bu nedenle mutlaka eksikliğin fark edilip yerine konul-

ması, bazı hastalar için hayati önem taşımaktadır. Demir eksikliği de İBH'da önemli bir sekonder trombositoz nedenidir. Replasman ile düzeldiği gösterilmiştir. Bu durumda da tromboza eğilim ihtimali olabilir. Bu nedenle demir replasmanı da takip sırasında önemlidir.

İBH hastaları, reçetelenen ilaçlar ve anemi sıklığı açısından değerlendirildiğinde; anti-tümör nekrozis faktör (TNF) reçetelenen hastalarda 5-amino salisilik asit (5-ASA), immunsupresif ve steroid kullananlara göre anemi anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır. Bu tespit yüksek olasılıkla, anti-TNF kullanan hastalarda hastalık aktivitesinin daha ciddi olması ile ilişkili olabilir (2).

Sık kullanılan immunsupresif ajanlardan azatiopürin (AZT) anemi ve kemik iliği supresyonu yapabilir. Şekil 1'de AZT metabolizması şematik olarak gösterilmektedir. Yan etkiler tiopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Toplumun yaklaşık %90'ında enzim aktivitesi normaldir (homozigot doğal tip). TPMT aktivitesinin düşük veya olmaması toksisite riskini artırır. Bu nedenle tedavi öncesi TPMT enzim aktivitesine bakmak yararlıdır; ancak ülkemizde rutin pratikte kullanmak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, ilk 3 ayda 1-2 haftalık hemogram takipleri önerilmektedir. Daha sonra, 3 ayda bir kontrol yeterlidir. 417 İBH hastasını değerlendirdiğimiz çalışmamızda [%58 ülseratif kolit, ortalama 42 ay takipte (6-288 ay), AZT kullanma süresi ortalama 33 ay], AZT ile ilişkili major toksisite (Kemik iliği supresyonu, pankreatit, hepatotoksisite) oranı %4 olarak bulunmuştur. Hastaların %20'si tedaviyi bırakmak zorunda kalmışlardır. Tedaviyi bırakanlar içinde bırakma nedeni %40'unda yan etkidir (8).



Şekil 1. Azatiopürin metabolizması.

(AZT; azatiopürin, TPMT; tiopürin metil transferaz, MMP; metil merkaptopürin, TG; tioguanin)

İBH'da demir eksikliğinden sonra en fazla kronik hastalık anemisi görülmektedir. Çoğu zaman demir eksikliği anemisi ile birlikte görülmektedir. Kronik hastalık anemisi gelişmesinde, demir homeostazında önemli rolü olan hepsidin esas aktördür.

Vücutta demirin emilimi ve atılması dengededir. Demirin vücuttan atılması için hücre kaybı ve hemoraji dışında bir mekanizma yoktur (Şekil 2).

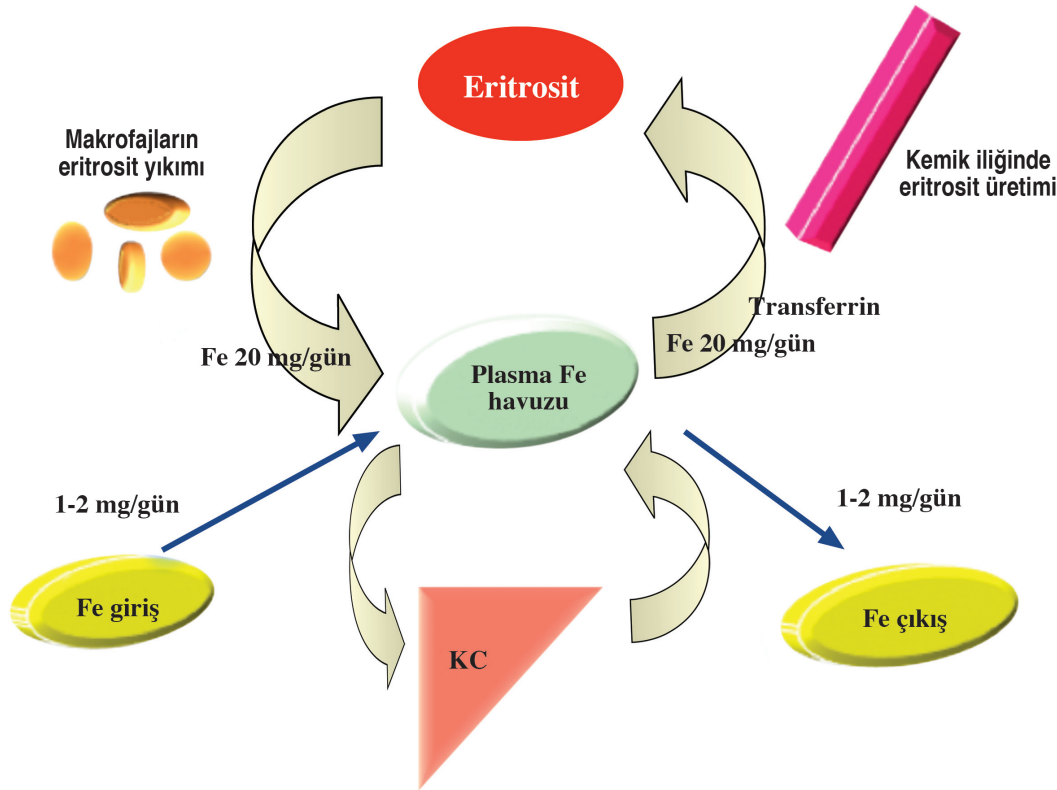
Demir diyetten Fe^{+3} veya hem olarak alınır. Trivalan demir, duodenal sitokrom B (ferrik redüktaz) aracılığı ile Fe^{+2} 'ye indirgenir. Divalan metal transporter (DMT1) ile hücre membranını geçer. Enterositten (hepatosit ve makrofajlardan da) demirin dışarı çıkması, son dekadta keşfedilen "hepsidin" diye adlandırılan bir peptid tarafından düzenlenir. Hepsidin doğrudan ferroportine bağlanır. Böylece ferroportin içeri alınır ve yıkılır. Hücre membranından ferroportinin kaybı, demirin hücre dışına çıkmasına engel olur (Şekil 3).

Antimikrobiyal bir peptid olan hepsidin, demir emilimini ve salınımını kontrol etmek için demir hormonu gibi davranır. Böylece anemide hepsidin düzeyleri düşer. İnhibitör etkisi azalır. Neticede, diyetten ve makrofaj ile hepatosit havuzun-

dan daha çok demir kullanılabilmesi sağlanır. Hepsidin demir yükü ile de dengelenir; transfüzyon ve diyetteki fazla demir negatif etki ile hepsidin sentezini artırır. Demir depoları yeterli veya yüksekse, karaciğer hepsidin üretir ve enterosite gider. Ferroportini içeri alır ve yıkılır. Böylece enterositten demir plazmaya geçemez. Demirin hepsidin tarafından dışarı çıkmasının bloke edilmesi, hücre içi demiri artırır. DMT1 sentezi azalır ve demir alımı da buna bağlı olarak azalır.

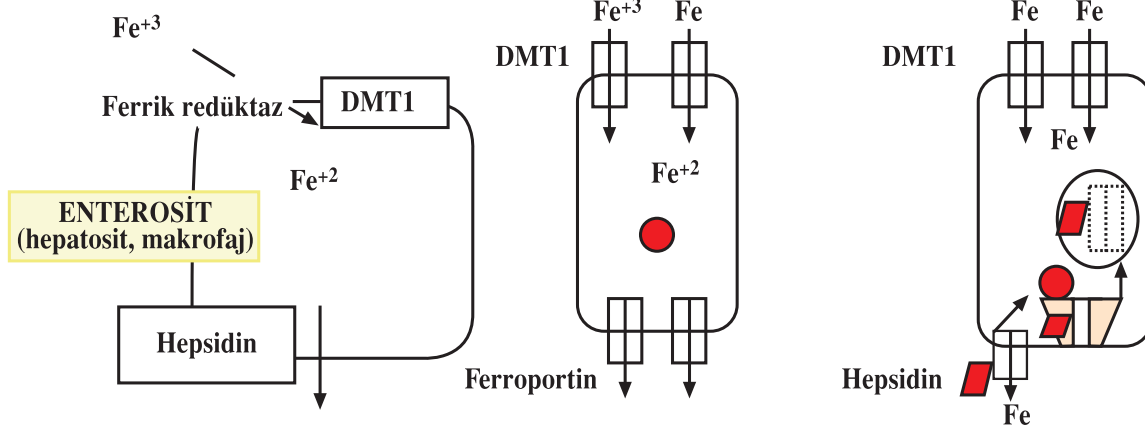
İnflamasyon ve infeksiyon hepsidin sentezini artırmaktadır. İBH'da olduğu gibi, otoimmün dengenin bozulması T hücre aktivasyonu ve monosit aktivasyonuna neden olur. Bu hücrelerin uyarılması sitokin salınımına neden olur (TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-10). Özellikle IL-6 ve lipopolisakkarid sentezinin uyarılması akut faz proteini olan hepsidin sentezini artırır (yukarıda bahsedilen mekanizmalar ile demir emilimini azaltır). Aynı zamanda TNF-alfa ve interferon gamma böbrekten eritropoetin sentezini inhibe eder. Özet olarak, tüm bu mekanizmalar demir kullanımını bozar, dolaşımdaki demir havuzunu azaltır (9). Böylece kronik hastalık anemisi gelişir.

Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği ayırımında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi Tablo 3'de özetlenmiş-



Şekil 2. Vücutta demir döngüsünün basit şematik gösterilmesi.

DIYETTEN ALINAN DEMİR



Şekil 3. Hücre düzeyinde demirin girişi ve çıkışının düzenlenmesi

Tablo 3. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği ayırımında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi (9)

	Kronik Hastalık Anemisi	Demir Eksikliği Anemisi	Her ikisi
Demir	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Transferrin	Azalmış	Artmış	Azalmış
Transferrin saturasyonu	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Ferritin	Normal veya artmış	Azalmış	Azalmış veya normal
Solubl transferin reseptörü	Normal	Artmış	Normal veya artmış
Solubl transferin reseptörü/ log ferritin	Düşük <1	Yüksek >2	Yüksek >2
Sitokin düzeyleri	Artmış	Normal	Artmış

tir. Ancak, pratikte bu parametrelerin hepsini kullanmak mümkün değildir. Bu nedenle kabaca transferrin saturasyonu < %16 ise; ferritin düzeyi < 30 ng/ml olanlarda demir eksikliği, > 100 ng/ml olanlarda kronik hastalık anemisi, 30-100 ng/ml arasında olanlarda ise demir eksikliği ile birlikte kronik hastalık anemisi tanısı koymak daha pratik bir yaklaşımdır.

TEDAVİ

Anemiyi saptayıp nedenini belirledikten sonra replasman yapmak çok önemlidir. Demir eksikliği saptanmasına rağmen 1/3 hasta tedavi edilmemektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların %70'inde anemi saptanmış olmasına karşın %34.4'ünde demir, ferritin ve transferrin saturasyonu ölçülmüştür. Replasman tedavisi ise değişik sürelerde ve düzensiz yapılmıştır. Tedavi alanlarında %20'si replasman tedavisini tolere edememişlerdir.

Oral replasman için aşağıda belirtilen demir preparatları kullanılabilir. Yetişkinlerde günlük doz genellikle 180 mg elementer demir olarak belirlenmiştir.

- Demir sülfat (Tardyferon, Ferro-Sanol Duodenal)
- Demir fumarat (Vifer)
- Demir glukonat (Ferroglukonat)

Demir tedavisinde unutulmaması gereken bir durum demirin, ülser alanında, hidroksi radikallerinin oluşumuna neden olmasıdır (Fenton reaksiyonu: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH \cdot + OH \cdot$). Hidroksil radikalleri organik moleküllerin yıkımına neden olarak mukozal hasarı artırır. Böylece, hastalık aktivitesini artırabilir.

Parenteral demir preparatları, özellikle hastanede yatan aktif dönemdeki hastalar için daha uygun olabilir. Aşağıda kullanılacak preparatlar özetlenmiştir.

- Demir sükröz (Venofer)
- Demir glukonat (Ferrelect)
- Demir dekstran (Cosmofer)
- Demir karboksimaltoz (Ferinject)

Hastanın demir eksikliği basit bir formül ile hesaplanabilir. [Toplam Fe dozu (mg) = ağırlık (kg) x (Normal-hasta Hb farkı) x 2.4 + 500]

Demir sükröz (7 mg/kg) için tek infüzyonda 500 mg aşılmamalıdır. Tek infüzyonda 200 mg demir, 100 ml serum fizyolojik içinde yavaş infüzyon şeklinde verilmelidir. Haftada 2 kez, daha sonra haftada bir şeklinde uygulamalar ile demir replasmanı yapılabilir. Demir sükröz enjeksiyonlarının aterosklerozu tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Parantral tedaviler sırasında alerjik reaksiyonlar da çok nadir değildir. Dikkat edilmesi gerekir. Bunun yanında, demir karboksimaltozun plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, parantral demirin anemi nüksünü de engellediği gösterilmiştir (11).

Oral ve parenteral demir preparatlarının yararının karşılaştırıldığı meta-analiz çalışmasında, anemi düzeltilmesinde ve ilaç yan etki nedeni ile tedaviyi bırakma açısından değerlendirildiğinde parantral demirin tedavide daha etkin olduğu bulunmuştur. Oral demir preparatlarının ishal, karın ağrısı, bazı hastalarda kabızlık, bulantı gibi gastrointestinal sistem yan etkileri en sık tedaviyi aksatma veya bırakma nedenidir. Parantral demir tedavide etkin olsa bile günlük pratikte ayaktan hastaya rahatlıkla uygulanamamaktadır. Öte yandan, başka bir çalışmada düşük doz oral demirin de (20-150 mg/gün) yüksek doz kadar etkin ve yan etkisinin az olduğu gösterilmiştir.

Günlük tek tablet ferröz sülfat aktivasyona neden olmadan parantral demir tedavisi kadar etkin bulunmuştur (12).

Kılavuzlara göre de; tedavide hemoglobin düzeyi 10-12 g/dl ise oral demir preparatları günde tek doz yeterlidir (14). Eğer Hb <10 g/dl ise 200-300 mg/hafta parantral demir verilebilir. Kronik hastalık anemisi eşlik ediyor ve demir replasmanına rağmen anemi düzeltileniyorsa altta yatan hematolojik hastalık da mutlaka araştırılmalıdır (diğer klinik ve laboratuvar bulgular değerlendirilerek). Pratikte İBH'da eritropoetin kullanımına ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak teorik olarak kronik hastalık anemisi eşlik ediyorsa yararlı olabileceği bilinmektedir (150U/kg, 3hafta).

SONUÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığında anemi; malabsorbsiyon, malnutrisyon, inflamasyon, intestinal rezeksiyon ve ilaç etkilerine bağlı gelişen kompleks bir durumdur. Hastalığın tedavisi esas olmak ile birlikte, eksiklerin tespiti ve tedavisinde önemlidir. En sık demir eksikliği görülür. Anemi saptandığında (Hb erkek <13 g/dl, kadında <12 gr/dl) depolar doluncaya kadar replasman yapılmalıdır. Özellikle aktif dönemde parantral replasman tercih edilmelidir. Özellikle ameliyatsız Crohn hastalarında B12, folik asid kontrol edilmeli ve eksik tamamlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: A cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis* 2010;4:642-8.
2. Rejler M, Tholstrup J, Andersson-Gare, Spangeus A. Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: A population-based study in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:937-42.
3. Gashe G, Lomer MCE, I Cavill, G Weiss. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-7.
4. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:513-9.
5. Bermejo F, Algaba A, Gisbert JP, et al. Prospective Controlled Analysis of Vitamin B12 and Folate Deficiency in Crohn's Disease. *AGA* 2011:S434.
6. Chowdhury Y, Sela BA, Holland R, et al. Increased levels of homocysteine in patients with Crohn's disease are related to folate levels. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3498-502.
7. Kulnigg-Dabsch S, Evstatiev R, Dejaco C, Gasche C. Effect of iron therapy on platelet counts in patients with inflammatory bowel disease-associated anemia. *PLoS ONE* 2012;7:e34520.
8. Uyanikoglu A, Akyuz F, Ermis F, et al. Azathiopurine toxicity in inflammatory bowel disease. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol* 2012;2:59-62.
9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
10. Ott C, Liebold A, Taksess A, et al. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract* 2012;ID595970.
11. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:269-77.
12. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2012;6:267-75.
13. Rizvi S, Schoen RE. Supplementation with oral vs. intravenous iron for anemia with IBD or gastrointestinal bleeding: is oral iron getting a bad rap? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1872-9.
14. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1-33.