

Klinik remisyondaki ülseratif kolit hastalarında anemi sıklığı, sebepleri ve ilişkili faktörler

ANEMIA PREVALENCE, CAUSES AND RELATED FACTORS AMONG ULCERATIVE COLITIS PATIENTS IN CLINICAL REMISSION

 Nalan Gülşen ÜNAL,  Ali ŞENKAYA,  Ferit ÇELİK,  Seymur ASLANOV,  Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖZ

Amaç: Ülseratif kolit (ÜK) inflamatuvar bağırsak hastalığı alt tipidir. Anemi, ÜK'de en sık görülen ekstraintestinal bulgudur. Bu çalışmada amaç klinik remisyondaki ÜK hastalarında anemi sıklığı, sebepleri ve ilişkili faktörlerin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Ocak-Temmuz 2019 arasında Gastroenteroloji kliniğinde ÜK tanısı ile ayaktan takip edilen ve klinik remisyonda 265 ÜK hastası çalışmaya alınmıştır. Klinik remiyon, parsiyel Mayo skoru <2 olarak kabul edilmiştir. Ülseratif kolit tutulumu Montreal'e göre E1, E2 ve E3 olarak gruplanmıştır. Yeni tanı ÜK, <18 yaş, klinik aktivite ve gebe olanlar çalışmadan dışlanmıştır. Demografik, klinik ve laboratuvar veriler kaydedilmiştir. Anemi tanısı, DSÖ'ye göre; hemoglobin, erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL olarak kabul edilmiştir. ECCO kılavuzuna göre, aktif hastalığı olmayanlarda serum ferritin<30 µg/L demir eksikliği anemisi (DEA), ferritin>100µg/L ve transferrin<%20 kronik hastalık anemisi (KHA), ferritin 30-100 µg/L DEA+KHA, B12/folat eksikliği ile MCV>100 fL megaloblastik anemi olarak tanımlanmıştır. Anemi olmaksızın serum demir, B12 ve folatın normalin alt sınırı altında olması eksiklik olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 48,2±15,2 yıl, 154'ü (% 58) erkek, ortalama hastalık süresi 11,4±7 yıl, 98'inde (%37) anemi, 76'sında (%28,7) anemisiz demir, B12 veya folat eksikliği vardı. Hastaların 63'ü (%23,8) DEA, 4'ü (%1,5) KHA, 19'u (%7,2) DEA+megaloblastik anemi, 12'si (%4,5) DEA+KHA, 67'si (%25,2) demir eksikliği, 7'si (%2,6) B12, 2'si (%0,75) folat eksikliğidir. Anemi olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, hastalık süresi, tutulum, tedavi, CRP ve albümin düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (p <0,05).

Sonuç: Bu çalışma aneminin klinik remisyondaki ÜK hastalarında bile sık olduğunu ve kılavuzlara göre taranması gerekliliğini vurgulamıştır.

Anahtar Sözcükler: inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, remiyon, anemi

ABSTRACT

Objective: Ulcerative colitis (UC) is a subtype of inflammatory bowel disease. Anemia is the most common extraintestinal finding in UC. The aim of this study is to determine the frequency, causes and related factors of anemia in UC patients with clinical remission.

Materials and Methods: This is a cross-sectional study. Total 265 UC patients followed up in Gastroenterology Unit between January-July 2019 were included. Clinical remission was defined as partial Mayo scores<2. Ulcerative colitis

Nalan Gülşen ÜNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Gastroenteroloji Bilim Dalı, İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-8870-2450>

extention was grouped as E1, E2 and E3 according to Montreal. New diagnose, <18 years, clinical activity, pregnancy were excluded. According to WHO; Hb<13 g/dL in men and <12 g/dL in women were accepted as anemia. According to ECCO guidelines, anemia was categorized as follows; serum ferritin<30 µg/L iron deficiency anemia (IDA), ferritin>100 µg/L and transferrin<20% chronic disease anemia (CDA), ferritin 30-100 µg/L IDA+CDA, MCV>100 fL with B12/folate deficiency megaloblastic anemia. Serum iron, B12, folate deficiencies were defined as levels under the lower limit of normal without anemia.

Results: Mean age was 48.2±15.2, mean disease duration was 11.4±7 years, 154(58%) were male. Total 98 (37%) patients had anemia, 76(28.7%) had iron, B12 or folate deficiency. Total 63 (23.8%) patients had IDA, 4 (1.5%) CDA, 12 (4.5%) IDA+CDA, 19 (7.2%) IDA+megaloblastic anemia. Deficiencies of iron, B12 and folate without anemia were defined in 67(25.2%), 7 (2.6%) and 2 (0.75%) patients consecutively. There were significant differences between anemic and non-anemic groups according to gender, disease duration, extention, treatment, CRP and albumin levels (p<0.05).

Conclusion: These study results show that anemia is frequent among UC patients even in clinical remission. Anemia should be screened according to guidelines.

Keywords: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, remission, anemia

Ülseratif kolit (ÜK), kolon mukozasında inflamasyonla karakterize, atak ve remisyonlarla seyreden, etiyojisi net aydınlatılmamış kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) alt tipidir. Ana semptomları, mukozal inflamasyona bağlı kanlı mukuslu ishal, karın ağrısı, kilo kaybı ve tenezmdir. ÜK'e eklem, göz, cilt tutulumu gibi ekstraintestinal organ tutulumları ve bulgular eşlik edebilir (1, 2). Anemi, ÜK'nin en sık görülen komplikasyonu ve ekstraintestinal bulgusudur (1, 3, 4). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre anemi hemogloblin değerinin, erkeklerde 13 g/dl, hamile olmayan kadınlarda 12 g/dl olmasıdır (5). İBH hastalarında anemi prevalansı % 6 - % 74, ÜK hastalarında % 8,8 - % 66,6 olarak bildirilmiştir (6 - 12). Bu hastalarda aneminin en sık nedenleri, demir eksikliği anemisi (DEA) ve takiben kronik hastalık anemisi (KHA) (13, 14). DEA; demir depoları tükendiğinde ve kemik iliğine demir kaynağı tehlikeye girdiğinde ortaya çıkar. ÜK'de DEA nedenleri; diyet ile demir alımının azalması, intestinal kayıp, emilimin azalması, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi inflamatuvar sitokinlere bağlı ferroportin yıkımında artış ve bunun sonucu olarak hepsidin aşırı ekspresyonudur (1, 15). KHA nedenleri; proinflamatuvar sitokinlere bağlı immün düzensizlik olduğu düşünülmektedir (16). ÜK'de aneminin daha az görülen

nedenleri, B12 ve folik asit vitamin eksikliğidir. B12 ve folik asit vitamin eksikliklerinin olası bazı nedenleri; diyetle yetersiz alım, kısmi ya da tam emilim kusuru, ince bağırsakta bakteriyel aşırı translokasyon, sülfasalazin ve metotreksat gibi tedavilerin yan etkisidir (17 - 19). Anemi tedavisi, altta yatan nedene dayanmalıdır. Bu nedenle, öncelikle altta yatan etiyojii tanımlamak önemlidir. Anemi, hastalık üzerinde önemli bir etkiye sahiptir çünkü fiziksel, duygusal ve bilişsel işlevleri etkileyerek yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar. Aneminin düzeltilmesi hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği ve bu iyileşmenin hastalığın klinik aktivitesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (20, 21). Bu çalışmada amaç, remisyondaki ÜK hastalarında anemi sıklığı, sebepleri ve anemiyle ilişkili faktörlerin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır. Ocak-Temmuz 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İBH polikliniğinde ÜK tanısıyla takip edilen ve klinik remisyonda olan hastalar çalışmaya alınmıştır. ÜK tanısı, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) kılavuzuna göre klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak konulmuştur. Klinik remisyon; parsiyel Mayo skorunun <2 altında ve herhangi bir alt

skorun >1 olmaması olarak tanımlanmıştır (22 – 24). Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgilerine elektronik veri tabanından ulaşılmıştır. Hastaların; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık yaygınlığı, laboratuvar verileri [kan hemoglobinin, lökosit, trombosit, midkorpusküler volüm (MCV), demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 vitamini, folik asit vitamini, C-reaktif protein (CRP) ve albümin düzeyleri, yüzde hematokrit ve transferrin saturasyon oranları], kullandığı ilaçlar, cerrahi öyküsü, anemi varlığı, varsa anemi tipi olgu rapor formuna kaydedilmiştir. On sekiz yaş altı ve klinik aktif hastalığı olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Hastalığın yaygınlığı Montreal sınıflamasına göre; E1 hastalık (izole rektum tutulumu), E2 hastalık (splenik fleksuraya dek olan hastalık tutulumu) ve E3 hastalık (splenik fleksuranın proksimaline ilerlemiş hastalık) olarak gruplanmıştır (25). Anemi tanısı, DSÖ kriterlerine göre; hemoglobin değeri, erkeklerde < 13 g/dL, hamile olmayan kadınlarda < 12 g/dL olmasıyla konulmuştur (5). ECCO kılavuzuna göre aktif hastalığın klinik, endoskopik veya biyokimyasal kanıtı olmayan ÜK hastalarında, anemi varlığında, serum ferritin düzeyi < 30 µg/L olması durumunda DEA tanısı, serum ferritin düzeyi > 100 µg/L'nin ve transferrin saturasyonu < % 20 olması durumunda KHA, serum ferritini 30 ve 100 µg/L arasında olması durumunda ise DEA ve KHA birlikteliği olarak kabul edilmiştir. Anemi varlığında, MCV >100 fL ve B12 ve/veya folik asit vitamin eksikliği saptanması megaloblastik anemi olarak kabul edilmiştir. B12 vitamin eksikliği, serum B12 vitamin düzeyinin 200 pg/mL'nin (140 pmol/L) altında, folik asit vitamin eksikliği; serum folik asit vitamin düzeyinin 4 ng/mL altında olması olarak tanımlanmıştır (26 – 28). Çalışmanın yerel etik kurul onayı alınmıştır (etik kurul no:19-7T/52).

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U, korelasyon analizi için Spearman testi kullanılmıştır. p değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

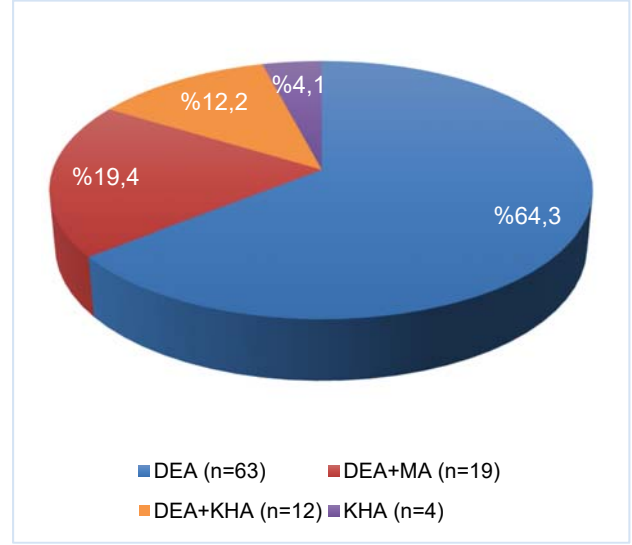
BULGULAR

Çalışmaya alınan 265 hastanın ortalama yaşı $48,2 \pm 15,2$ yıl, 154'ü (% 58,1) erkek, hastalık süresi ortalama $11,4 \pm 7$ yıl saptanmıştır. Toplam 265 hastanın 98'inde (% 37) anemi, 76'sında (% 28,7) demir, B12 veya folik asit vitamin eksikliği saptanırken, 91'inde (% 34,3) anemi veya herhangi bir eksiklik saptanmamıştır. Altmış üç hastada (% 23,8) DEA, 4'ünde (% 1,5) KHA, 19'unda (% 7,2) DEA ve megaloblastik anemi birlikteliği ve 12'sinde (% 4,5) DEA ve KHA birlikteliği, 67'sinde (% 25,2) demir eksikliği, 7'sinde (% 2,6) B12 vitamin eksikliği ve 2'sinde (% 0,75) folik asit vitamin eksikliği saptanmıştır. Ortalama hemoglobin değeri $12,9 \pm 2,2$ g/dL, ortalama hematokrit değeri % 40 \pm 5,5 bulunmuştur. Hastaların 38'inde (% 14,3) E1, 106'sında (% 40) E2 ve 121'inde (% 45,7) E3 hastalık tutulumu mevcuttur. Klinik remisyonda olan hastaların 15'inde (% 5,7) CRP > 5 mg/L ve anemisi saptanmayanların tümünde CRP \leq 5 mg/L saptanmıştır. Tüm hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri tablo 1'de gösterilmiştir. Anemi saptanan toplam 98 hastanın 63'ünde (% 64,3) izole DEA, 4'ünde (% 4,1) izole KHA, 19'unda (% 19,4) DEA ve megaloblastik anemi, 12'sinde (% 12,2) DEA ve KHA kombine şekilde izlenmiştir (Şekil 1). Anemi saptanmayan 167 hastanın 85'inde (% 50,9) herhangi bir eksiklik saptanmazken, 67'sinde (% 40,1) izole demir eksikliği, 7'sinde (% 4,2) izole B12 vitamin eksikliği ve 2'sinde (% 1,2) izole folik asit vitamin eksikliği, 5'inde (% 3) demir eksikliği ve B12 vitamin eksikliği, 1'inde (% 0,6) B12 vitamin eksikliği ve folik asit vitamin eksikliği saptanmıştır (Şekil 2). Anemi saptanmayan grupta en sık neden olarak saptanan izole DE grubu ile anemi saptanan grupta en sık neden olan DEA grubu klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık tutulumu, hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, sırasıyla (p=0,889), (p=0,380), (p=0,106), (p=0,398), (p=0,197), (p=0,264).

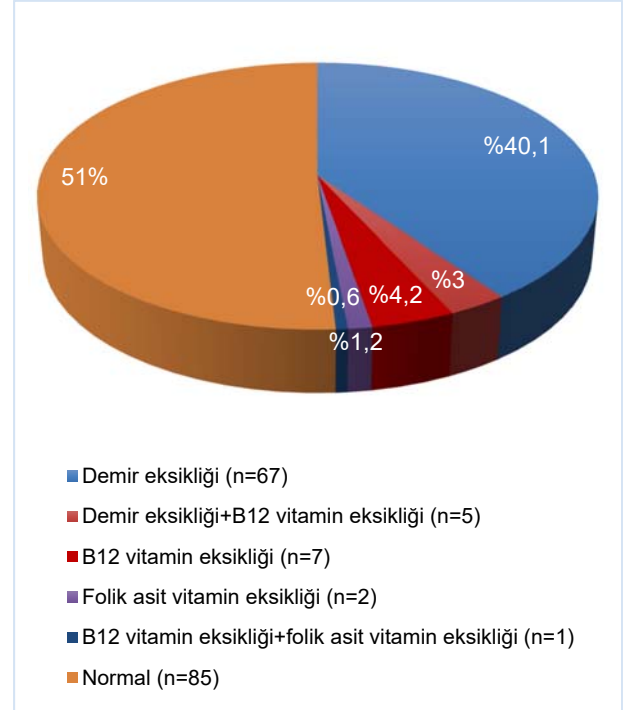
Tablo 1: Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar veriler.

Değişkenler	(n=265)
Yaş (yıl) (ort.±SS)	48,2 ± 15,2
Hastalık Süresi (yıl) (ort.±SS)	11,4 ± 7
Cinsiyet (erkek) (n, %)	154 (58,1)
Hastalık tutulumu (n, %)	
E1	38 (14,3)
E2	106 (40)
E3	121 (45,7)
Tedavi (n, %)	
5-ASA	194 (73,2)
5-ASA + IM + Anti-TNF	71 (26,8)
Laboratuvar değerleri (kan)(ort.±SS)	
Lökosit (10 ³ /μL)	7,46 ± 2,35
Hemoglobin (g/dL)	12,9 ± 2,2
Hematokrit (%)	40 ± 5,5
MCV (fL)	81,8 ± 8,2
Trombosit (10 ³ /μL)	287 ± 88,2
Demir (μg/L)	57,7 ± 37,9
Demir bağlama kapasitesi (μg/L)	352,5 ± 78,6
Transferrin saturasyonu (%)	17 ± 12,7
Ferritin (μg/L)	43,4 ± 77
B ₁₂ vitamini	369 ± 193,2
Folik asit (μg/L)	10,4 ± 22,4
CRP (mg/L)	1,28 ± 2,5
Albumin (g/dL)	4,4 ± 0,5
CRP >5 mg/L (n, %)	15 (5,7)
Anemi (n,%)	98 (37)
DEA (n, %)	63 (23,8)
DEA+MA (n, %)	19 (7,2)
DEA+KHA (n, %)	12 (4,5)
KHA (n, %)	4 (1,5)
Demir eksikliği (n,%)	67 (25,2)
B ₁₂ vitamin eksikliği (n,%)	7 (2,6)
Folik asit vitamin eksikliği (n,%)	2 (0,75)

SS: standart sapma, 5-ASA: 5-aminosalisilik asid, IM: immünomodülatör, Anti-TNFα: anti-tümör nekroz faktör α, MCV: ortalama korpusküler volüm, CRP: C reaktif protein, DEA: demir eksikliği anemisi, MA: megaloblastik anemi, KHA: kronik hastalık anemisi.

**Şekil 1.** Anemi saptanan grupta (n=98) anemi nedenlerinin dağılımı.

DEA: demir eksikliği anemisi, MA: megaloblastik anemi, KHA: kronik hastalık anemisi.

**Şekil 2.** Anemi saptanmayan grupta (n=167) demir, B₁₂ ve folik asit vitamin eksikliklerinin dağılımı.

Anemi saptanan ve saptanmayan gruplar karşılaştırıldığında anemi parametreleri haricinde cinsiyet, ortalama hastalık süresi, tedavi, ortalama serum CRP ve ortalama serum albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Anemi olan ve olmayan gruplar arasında tutulum açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,014$),

anemisi olan grupta E1 hastalık oranı düşük bulunmuştur. Anemisi olan ve olmayan gruplara ait laboratuvar ve klinik özellikler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Anemi olan grupta anemi ile ilişkili parametrelere bakıldığında Hb düzeyi ile albümin düzeyinin pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p=0,000$ ve $r=0,424$).

Tablo 2: Anemi olan ve olmayan hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verilerin karşılaştırması.

	Anemi (+) grup (n=98)	Anemi (-) grup (n=167)	p
	ortalama±SS		
Yaş (yıl)	45,9 ± 15	49,6 ± 15,2	0,057
Cinsiyet, erkek (n, %)	47 (47,9)	107 (64,1)	0,01
Hastalık süresi (yıl)	12,8 ± 7,5	10,6 ± 6,5	0,015
Tutulum yeri (n, %)			0,014
E1	6 (6,1)	32 (19,1)	
E2	38 (38,7)	68 (40,7)	
E3	54 (55,1)	67 (40,1)	
Tedavi (n, %)			0,000
5-ASA	60 (30,9)	134 (69,1)	
5-ASA + IM ± Anti-TNF α	38 (53,6)	33 (46,4)	
Laboratuvar değerleri (kan)			
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	7,5 ± 3	7,4 ± 1,8	anlamsız
Hemoglobin (g/dL)	14,2 ± 1,3	10,8 ± 1,4	0,000
Hematokrit (%)	34,8 ± 4,1	43,1 ± 3,6	0,000
MCV (fL)	78,3 ± 8,9	83,8 ± 7,5	0,000
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	321,5 ± 105	266,8 ± 69,6	0,000
Demir ($\mu\text{g/L}$)	38,9 ± 28,6	68,7 ± 38,5	0,000
Demir bağlama kapasitesi ($\mu\text{g/L}$)	351,3 ± 96,7	354 ± 96,7	anlamsız
Transferrin saturasyonu (%)	10 ± 10	20 ± 10	0,000
Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	24 ± 40,2	54,8 ± 90,2	0,002
B ₁₂ vitamini (ng/L)	366,5 ± 345,4	370,5 ± 156	anlamsız
Folik asit ($\mu\text{g/L}$)	12,2 ± 36,6	9,3 ± 3,5	anlamsız
CRP (mg/L) (ortanca, min-maks)	0,5 (0,05-16,3)	0,4 (0,05-5)	0,000
Albümin (g/dL) (ortanca, min-maks)	4,4 (2,8-6,8)	4,7 (2,4-5,4)	0,000

SD: standart sapma, 5-ASA: 5-aminosalisilik asid, IM: immünomodülatör, Anti-TNF α : anti-tümör nekroz faktör alfa, MCV: ortalama korpusküler volüm, CRP: C reaktif protein, min: minimum, maks: maksimum.

TARTIŞMA

Anemi, ÜK'li hastalarda en sık saptanan ekstraintestinal manifestasyonlardan biridir. Bu çalışmanın sonucunda, klinik remisyonda olan ÜK hastalarının % 37'sinde anemi, % 31'inde anemi olmaksızın demir eksikliği, B12 veya folik asit vitamin eksikliği saptanmıştır. Ülseratif kolit hastalarında anemi prevalansı % 8,8 ile % 66,6 arasında değişmektedir (12, 29, 30, 31). Remisyonda olan ÜK hastalarında da benzer şekilde % 53,1 oranında anemi prevalansı rapor edilmiştir (32). Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmada 566 ÜK hastasının % 55,7'sinde 18 yıllık takipte en az bir kez anemi olduğu bildirilmiştir (33). Bizim çalışmamızın sonuçları da hem ülkemiz hem de dünya literatüründe belirtilen oranları desteklemektedir.

Ülseratif kolit hastalarında DEA ve KHA anemi etiyolojisinde en sık karşımıza çıkan sebeplerdir (34, 35). Çalışmamızda anemisi olan 98 hastanın 63'ünde (% 64,3) izole DEA, 4'ünde (% 4,1) izole KHA saptanırken, 32 hastada (% 31,6) DEA, KHA ve megaloblastik anemi kombine şekilde izlenmiştir. Remisyonda olan ÜK hastalarında yapılan bir çalışmada anemi dağılımı % 70,5 DEA, % 26,4 DEA + KHA, % 2,9 KHA, % 8,8 megaloblastik anemi saptanmıştır (32). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ÜK hastalarında anemi dağılımı % 64,6 DEA, % 4,4 KHA, % 7,1 DEA+KHA şeklinde bulunmuştur (33) ve bizim çalışma sonuçlarımızla örtüşmektedir. Demir eksikliği anemisinin sık saptanması, mukozal ülserasyonlardan kanama sonucu oluşan demir kaybı, azalmış demir alımı ve bozulmuş emilim ile ilişkilendirilebilir.

Anemisi olan grupta olmayan grup arasında tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,014$). Anemisi olan grupta E1 hastalık oranı düşük bulunmuştur. Bu literatürle uyumlu bir bulgudur, yapılan çalışmaların çoğunda hastalığın yaygınlığı arttıkça anemi sıklığının da arttığı görülmektedir (36, 37). Remisyonda ÜK hastalarının değerlendirildiği benzer bir çalışmada pankolitli hastaların % 100'ünde ve sol taraflı kolitli hastaların % 20,8'inde anemi görülmüştür (32). Bunun sebebi olarak, yaygın tutulumda artmış kayıp ve inflamasyon yükünün fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda anemi olan ve olmayan gruplarda ortalama hastalık süresinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,015$). Hastalık süresi arttıkça anemi saptanma sıklığının arttığı görülmüştür. Bu konuda literatürde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada 10 yıllık izlemde anemi prevalansı hem erkek hem kadınlarda azaldığı gösterilirken, ülkemizde yapılmış bir çalışmada anemi oranı hastalık süresine paralel olarak önemli ölçüde artmıştır (38, 39). Bu çelişkili sonuçların olası sebebi hastalık şiddeti ve geçirilmiş atak sayılarının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, anemi mevcut olmayan tüm ÜK hastalarında CRP normal saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada yüksek CRP tanıda ve 10 yıllık takip süresi boyunca anemi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (38). Diğer çalışmalarda aneminin CRP yüksekliği ve dolayısıyla hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37, 40, 41). İnflamasyonun objektif bir biyobelirteci olan CRP anemi ile ilişkili bulunması anemi patofizyolojisinde inflamasyonun önemini desteklemektedir. Anemisi olmayan ÜK'li hastalarda CRP düzeyinin normal sınırlarda saptanması, bu hastalarda remisyondan hem endoskopik hem laboratuvar olarak indirekt bir prediktörü olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda anemi saptanan ÜK'li hastalarda anemisi olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,01$). Yapılan çalışmaların çoğunda ÜK'li kadınlarda anemi sıklığı daha fazladır (12, 31, 33, 37). Bu bulgu, anemi sıklığının genel popülasyonda da kadınlarda daha fazla saptanmasıyla açıklanabilir (42).

Ülseratif kolit tedavisinin anemi üzerindeki etkilerine baktığımız zaman, yapılan bir çalışmada azatiyoprin ve metoteksat gibi immünomodülatör tedavi kullananlar, daha yüksek anemi oranlarına sahipti (% 64,5 vs % 41,9). İmmünomodülatör kullananlarda megaloblastik anemi en sık görülen anemi tipiydi (39). İBH hastalarında anti-TNF- α tedavisinin anemi üzerindeki terapötik etkisi hakkındaki veriler sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada immünomodülatörlerin veya biyolojik ajanların kullanımı, anemi varlığı ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (41). Anemi ile immünomodülatörlerin veya

biyolojiklerin kullanımı arasındaki ilişki, bu ilaçların kullanımının zaten daha ciddi bir hastalık durumunu yansıttığı ve bundan dolayı anemi ile ilişkili saptandığını düşündürmektedir. ÜK hastalarında anemi ile yaş arasında çalışmamızda ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu literatürle uyumludur (37, 43).

Anemi olmayan grupta hemoglobin düzeyi ile albumin arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır, bunun olası nedeni albumin düzeylerinin beslenme göstergesi olması ve negatif faz reaktanı olarak kullanılmasıdır. Dolayısıyla beslenme durumunun iyileşmesi ve hastalığın remisyonunda olması hemoglobin düzeylerini olumlu yönde etkilemesi beklenen bir sonuçtur.

ECCO kılavuzu, remisyonunda olan ÜK hastalarında her 6 ila 12 ayda, aktif hastalığı olan hastalarda ise her 3 ayda bir anemi parametrelerinin değerlendirilmesi ve CRP bakılmasını önermektedir (26). Çalışmamızın limitasyonları retrospektif olması, hastalara ait atak sayısının ve tedavi ilişkisi anemi etiyojilerinin değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışma aneminin veya anemiye öncülü olan demir, B12 ve folat eksikliğinin klinik remisyonunda olan ÜK hastalarında bile sık olduğunu göstermiştir. Bu durum bize klinik remisyonunda olan hastaların da aneminin kılavuz önerileri dâhilinde taranmasını ve altta yatan nedenin saptanarak tedavisinin gerekliliğini vurgulamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1507–23.
2. De la Morena, F, Gisbert, JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:285–93.
3. Gasche, C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:142–50.
4. Gisbert, Javier P, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299–307.
5. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011. p.3-4 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, [erişim tarihi: 15.02.2020]).
6. Danese S, Hoffman C, Vel S, Greco M, Szabo H, Wilson B, et al. Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1385–91.
7. Stein J, Bager P, Befrits R, Gasche C, Gudehus M, Lerebours E, et al. Anaemia management in patients with inflammatory bowel disease: routine practice across nine European countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:1456–63.
8. Blumenstein I, Dignass A, Vollmer S, Klemm W, Weber-Mangal S, Stein J. Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: the German AnaemIBD Study. *J Crohn's Colitis.* 2014;8:1308–14.
9. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswong H, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:304–9.
10. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, Straumann A, Voegtlin J, Regler G, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohn's Colitis.* 2010;4:642–8.
11. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswong H, et al. High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:1286–93.

12. Wilson A, Reyes, E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116:44-9.
13. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:599-610.
14. Gomollon F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4659-65.
15. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1198-208.
16. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
17. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1120-8.
18. M'Koma AE, Wise PE, Schwartz DA, Muldoon RL, Herline AJ. Prevalence and outcome of anemia after restorative proctocolectomy: a clinical literature review. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:726-39.
19. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Hematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166:496-513.
20. Ott C, Liebold A, Taksas A, Strauch UG, Obermeier F. 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;2012:595970.
21. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141:846-53. e841-42.
22. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Eng J Med.* 1987; 317: 1625-29.
23. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
24. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1660-6.
25. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749-53.
26. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9:211-22.
27. Alkhoury RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:89-92.
28. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:666S-72S
29. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, Koutroubakis J, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:936-45.
30. Burisch J, Vegh Z, Katsanos K.H, Christodoulou DK, Lazar D, Goldis A, et al. Occurrence of anaemia in the first year of inflammatory bowel disease in a European population-based inception cohort—an ECCO-EpiCom study. *J Crohn's Colitis.* 2017; 11:1213-22.

31. Akhuemonkhan E, Parian A, Miller K, Hanauer S, Hutflesch S. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4.1:e000155.
32. Chaubal A, Pandey V, Choksi D, Poddar P, Ingle M, Phadke A, et al. Anemia in patients with ulcerative colitis in remission: A study from western India. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36:361–5.
33. Atuğ Ö, Kani HT, Banzragch M, İmeryüz N, Akın H. Incidence rate of anemia in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol.* 2006;27:143–8.
34. Gasche C, Lomer E, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;53:1190–7.
35. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:429–38.
36. Woźniak M, Barańska M, Małecka-Panas E, Talar-Wojnarowska R. The prevalence, characteristics, and determinants of anaemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol.* 2019;14: 39–47.
37. Lucendo A. J, Arias Á, Roncero Ó, Hervías D, Verdejo C, Naveas Polo J, et al. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. *Dig Liver Dis.* 2017;49:405–11.
38. Høivik L, Reinisch W, Cvancarova M, Boum M, IBSEN Study Group. Anaemia in inflammatory bowel disease: A population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:69–76.
39. Bengi G, Keyvan H, Durmaz SB, Akpınar H. Frequency, types, and treatment of anemia in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24: 4186–96.
40. Koutroubakis IE, Ramos–Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schoen RE, et al. Persistent or recurrent anemia is associated with severe and disabling inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* 2015;13:1760–6.
41. Koutroubakis IE, Ramos–Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, et al. Five-year period prevalence and characteristics of anemia in a large us inflammatory bowel disease cohort. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:638–43.
42. Dilek İ, Altun S, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etiyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. *Van Tıp Fak Derg.* 2000;7:51–6.
43. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Botiglieri E, et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2016; 48:267–70.