

Inflamatuvar barsak hastalıklarında anemi ve serum eritropoietin düzeyleri

Anemia and serum erythropoietin levels in patients with inflammatory bowel disease

Semra KALAYCI¹, Z. Mesut Yalın KILIÇ¹, Yasemin ÖZİN¹, Selime AYAZ², Erkan PARLAK¹, Aysel ÜLKER¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Hematoloji Laboratuvarı², Ankara

Giriş ve Amaç: Anemi inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar için önemli bir problem olup, primer hastalığın prognozunu, tedaviye yanıtı, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Çalışmamızda Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan olgularda anemiye eritropoietin yanıtını ve bu yanıt üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmayı hedefledik. **Gereç ve Yöntem:** 106 inflamatuvar barsak hastası, bu dönemde Gastroenteroloji Servisi Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 39 akut gastrointestinal sistem kanamalı hasta ile 16 gönüllü sağlıklı kişi incelenmiştir. Ülseratif kolit hastaları lokalizasyonlarına göre 3 grupta incelenmişlerdir. Hastalığın şiddeti Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi ile belirlenmiştir. Crohn hastaları lokalizasyonlarına göre 3 grupta incelenmişlerdir. Hastalığın şiddeti CDAI kriterlerine göre belirlenmiştir. Tüm hasta grubunda demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi olanlarda serum eritropoietin düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. **Bulgular:** Sağlıklı kontrol grubu ile Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve GİS Kanamalı gruplar arasında eritropoietin ve hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p < 0.05$). Crohn hastalarında hemoglobin ve eritropoietin değerleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğu tespit edildi ($r = -0.352$, $p = 0.011$). Ülseratif kolit grubunda ise korelasyon tespit edilmedi ($r = 0.767$). Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının anemik olanlarının aktivasyon ve remisyon gruplarında hemoglobin ve eritropoietin düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$). Ülseratif kolit hastalarında hemoglobin düzeyi düştüğü halde eritropoietin düzeyi artmaz iken Crohn hastalarında anemik olgularda hemoglobin düzeyi düşer iken eritropoietin düzeyi artıyordu. **Sonuç:** Sonuç olarak inflamatuvar barsak hastalığı olan olgularda anemiye eritropoietin yanıtını incelediğimiz araştırmamızda, Crohn hastalığı-kronik hastalık anemisi grubunda anemiye basık eritropoietin yanıtı olduğunu tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, eritropoietin, anemi

Background and Aims: Anemia is an important problem in patients with inflammatory bowel disease, affecting the prognosis, response to treatment and quality of life of the patients. In this study, we aimed to investigate the response of erythropoietin to anemia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease and to determine the factors that might be operative in this response. **Materials and Methods:** A total of 106 patients with inflammatory bowel disease along with 36 patients with acute gastrointestinal hemorrhage and 16 healthy volunteers were evaluated in this study. Patients with ulcerative colitis were divided into three groups according to the disease localization, and the severity of the disease was recorded according to the Rachmilewitz endoscopic activity index. Similarly, patients with Crohn's disease were divided into three groups according to the disease localization, and the severity of the disease was recorded according to the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) criteria. Serum erythropoietin levels were analyzed by ELISA technique. **Results:** No statistically significant differences were determined between patient groups and controls with respect to erythropoietin and hemoglobin levels. There was a reverse relation between the erythropoietin and hemoglobin levels in patients with Crohn's disease ($r = -0.352$, $p = 0.011$), and no correlation was found in patients with ulcerative colitis. The hemoglobin and erythropoietin levels were not statistically different in the active and remission groups of the patients with anemia ($p > 0.05$). The erythropoietin levels were not increased in ulcerative colitis patients with anemia but were increased in patients with Crohn's disease. **Conclusions:** In our study evaluating the erythropoietin response to anemia in inflammatory bowel disease, patients with Crohn's disease were shown to have a reduced erythropoietin response to chronic anemia.

Key words: Ulcerative colitis, Crohn's disease, erythropoietin, anemia

GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH); etiyojisi tam olarak bilinmeyen, primer olarak gastrointestinal sistemi tutan, temelde Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak ikiye ayrılan kronik inflamatuvar bir tablodur.

Anemi inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar için önemli bir problem olup, primer hastalığın prognozunu, primer tedaviye yanıtı, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (1-3).

Kronik inflamasyon, akut veya kronik kan kaybı,

malnutrisyon (alım ve/veya emilim bozukluğuna bağlı), hemoliz (ilaçlara bağlı), kemik iliği supresyonu (primer tedavide kullanılan ilaçlara bağlı) veya vitamin eksikliği sonucunda anemi tablosu gelişebilir (4-6).

İBH'da %70-80 demir eksikliği anemisi (DEA) görülür iken %10-15 oranında kronik hastalık anemisi gözlemlenir (5, 6). Tedaviye refrakter anemi İBH hastalarında sık karşılaşılan problemdir. Tesbit edilen düşük Hb düzeylerine karşılık serum eritropoietin (EPO) düzeylerinde beklenilenden daha düşük artışlar olması anemi tedavisinde alternatif tedavi şekli olarak EPO kullanımının ön plana çıkmasına neden olmuştur (3, 7-10).

Bu çalışmada Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan olgularda anemiye EPO yanıtını ve bu yanıt üzerine etkili olabilecek faktörleri araştırmayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamızda Ekim 2001- Nisan 2002 tarihleri arasında TYİH-Gastroenteroloji Bölümü İBH Polikliniğinde takip edilen 106 İBH hastası, bu dönemde Gastroenteroloji Servisi Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 39 akut gastrointestinal sistem kanamalı (GIS-K) hasta ile 16 gönüllü sağlıklı kişi incelenmiştir.

Araştırmaya kabul edilen 106 İBH hastasının 55'i ÜK hastasıdır. ÜK tanısı; klinik, endoskopik, biyokimyasal ve laboratuvar parametrelerine göre konulmuştur. ÜK hastaları hastalık lokalizasyonlarına göre 3 grupta incelenmişlerdir: Sol tip, ekstensif tip, pankolit tip. Hastalığın şiddeti Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (RAİ) ile belirlenmiştir. RAİ > 4 olan hastalar aktif, RAİ ≤ 4 olan hastalar remisyon grubuna alınmışlardır (11).

Araştırmaya kabul edilen 51 Crohn Hastasının tanısı; klinik, endoskopik, histopatolojik ve biyokimyasal parametrelere göre konulmuştur. Hastalığın şiddeti Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) kriterlerine göre belirlenmiştir. CDAI ≤ 150 olan hastalar remisyon, CDAI > 150 olan hastalar aktif gruba alınmışlardır (12).

Araştırmaya Kabul Kriterleri:

1. Akut gastrointestinal kanama (alt veya üst sisteme ait, özofajit, duodenal ülser, peptik ülser, eroziv gastritis, divertikülozis, hemoroid) nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar,

2. Gönüllü sağlıklı kişiler çalışma ile ilgili bilgilendirildikten ve onayları alındıktan sonra araştırmaya kabul edilmişlerdir.
3. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı teşhisi konulmuş olan hastalardan DEA olanlar (13).

DEA:

- Hb < 11 gr/dl (K) veya Hb < 12 gr/dl (E),
- Ferritin < 10 ngr/dl (K) veya < 20 ng/dl (E)
- Serum Fe < 40 ng/dl, - TS < %15,
- DBK: 200-450 ngr/dl veya DBK > 450 ngr/dl şeklinde tanımlanmıştır.

4. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı teşhisi konulmuş olan hastalardan Kronik Hastalık Anemisi (KHA) olanlar.

KHA:

- Hb < 11 gr/dl (K) veya Hb < 12 gr/dl (E),
- Serum ferritin: Normal veya yüksek,
- DBK < 200 ngr/dl veya normal,
- TS > % 15 şeklinde tanımlanmıştır.

Araştırmaya Kabul Edilmeme Kriterleri:

1. İBH Polikliniğimizde takip edilen, ÜK veya CH tanısı almış; immunsupresif (AZT, MTX, 6-MP) veya immunmodülatör ilaç tedavisi kullanan hastalar,
2. Anemik olduğu tespit edilen ancak anemi tipinin DEA veya KHA ile tam uyumlu olduğu tespit edilmeyen komplike olgular ve anemi için tedavi alan hastalar.
3. ÜK veya CH'na ek olarak birlikte kronik karaciğer parankim hastalığı, renal yetmezlik (kan kreatinin >1.3 gr/dl, kan üre >40 gr/dl) gibi kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar,
4. Portal hipertansiyona bağlı, özofagus varis kanaması, kanama diyatezi (üremi veya kronik karaciğer hastalığına veya diğer hematolojik patolojilere bağlı) olan hastalar,
5. Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar araştırmaya dahil edilmemişlerdir.

Biyokimyasal Analizler

Tüm hastaların kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası kol veninden antikoagülan içermeyen vakumlu tüplere alındı. 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Örnekler analiz edilinceye kadar -40 °C

de saklandı.

Hemogram ölçümleri otomatik kan sayım cihazında (Sysmex 9500 R, Japan) yapıldı.

Serum demiri ve DBK düzeyleri ise kromojenik yöntemle otomatik analizörde (LISA- 400 Hycell) ölçüldü.

Ferritin düzeyleri kemilüminesens yöntemi ile otomatik immunoassay (Bio DPC) cihazında ölçüldü.

Eritropoietin düzeyleri ELİSA yöntemi (Medoc Diagnostic, Germany) ile ölçüldü.

İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi 'SPSS 10,0 for Windows' istatistik programında yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında ortalama ve standart hata değerleri kullanıldı, üç veya daha fazla grubun karşılaştırıldığı durumlarda 'Kruskall Wallis', iki grubun karşılaştırıldığı durumlarda ise 'Mann Whitney U Testi' kullanıldı. Parametreler arasındaki bağlantının incelenmesinde 'Pearson-Chi-Square Correlation Analizi' kullanıldı. Oran şeklinde belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında 'Pearson x2 testi' uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya kabul edilen 161 olgunun 106'sı İBH olgusu idi. İBH hastalarının 55'i ÜK, 51'i CH idi. 39 olgu GIS-K olgusu, 16 olgu ise sağlıklı kişilerden oluşmaktaydı. Araştırmaya kabul edilen tüm olguların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Araştırmaya katılan tüm olguların genel özellikleri

Grup Adı	ÜK (n=55)	CH (n=51)	GIS-K (n=39)	Sağlıklı (n=16)
Yaş (yıl)	40,7±1,6 (16-69)	36,9±1,9 (18-63)	37,6±1,9 (18-69)	32,1±1,7 (21-42)
Kadın	23	15	16	2
Erkek	32	36	23	14
Sol tip UK	20			
Ekstensif UK	18			
Pankolit UK	17			
Remisyon	20	23		
Aktivasyon	35	28		
ince barsak		19		
Kolon		12		
İ.B + kolon		20		
İnflamatuvar		21		
Stenozan		16		
Fistulizan		14		

Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm olguların Hb, EPO ortalama değerleri

Grup Adı	UK	CH	GIS-K	Sağlıklı	P
Hb (gr/dl)	11,1±0,15 (8,2-14)	11,3±0,19 (8,1-16,4)	9,39±0,15 (7,8-11,5)	13,4±0,13 (12,5-14)	0,001
EPO (mU/L)	13,5±1,3 (3,2-45,6)	19,1±4,0 (1,96-199)	17,6±3,1 (3,38-87,2)	6,77±0,98 (2-14,2)	0,012
n=161	55	51	39	16	

Sağlıklı kontrol grubu ile ÜK, CH ve GIS Kanamalı gruplar arasında EPO ve Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 2).

CH ve ÜK hastalarında Hb ve EPO düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı. CH'da Hb ve EPO değerleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğu tespit edildi ($r = -0,352$, $p = 0,011$). ÜK grubunda ise korelasyon tespit edilmedi ($r = 0,767$).

ÜK'lı olgular hastalık lokalizasyonuna göre Hb ve EPO değerleri değerlendirildiğinde pankolitli hastaların diğer gruplara göre Hb ve EPO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. ÜK olgularının lokalizasyonlarına göre Hb/EPO ortalama değerleri

Lokalizasyon	n=55	Hb (gr/dl)	EPO (mU/L)
Sol Tip	20	11,7± 0,21 (9,8-14)	4,01±0,18 (3,5-4,6)
Ekstensif	18	10,9±0,22 (8,2-2,3)	12,1±2,36 (3,2-5,6)
Pankolit	17	10,6± 0,32 (8,60-14)	18,7±2,8 (3,2-45,6)

Anemik ÜK ve CH olguları hastalık aktivasyonuna göre Hb ve EPO düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

ÜK hastalarının 33 (%60)'ü anemikti. CH hastalarının ise 32 (%62)'si anemikti. Anemik ÜK olgularından 6'sı remisyonunda, 27'si aktif idi. CH olgularının 11'i remisyonunda idi. ÜK ve CH hastalarının anemik olanlarının aktivasyon ve remisyon gruplarında Hb ve EPO düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$). Ancak remisyon grubundaki CH olgularında EPO değerleri rakamsal olarak diğer grupların hepsinden daha yüksekti (Tablo 4).

ÜK ve CH olan olgularda anemik ve nonanemik olanların Hb ve EPO değerlerine bakıldı (Tablo 5). Bu grupların, Hb ve EPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$). CH olgularının anemik grubunda EPO ve Hb düzeyleri arasında ters bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r = -0,532$). Non-anemik grupta korelas-

Tablo 4. Anemik ÜK ve CH olgularının hastalık aktivasyonuna göre Hb-EPO ortalama değerleri (Remisyon = R, Aktivasyon = A)

Hastalık Tipi	UK (n=33)		CH (n=32)	
	R (n=6)	A (n=27)	R(n=11)	A(n=21)
Hastalık Şiddeti				
Hb (gr/dl)	11,06±0,23 (10,3-11,8)	10,37±0,18 (8,2-11,7)	10,5±10,36 (8,1-11,9)	10,62±0,19 (9-11,9)
EPO (mU/L)	10,1±3,45 (4,8-27,1)	14,7±2,13 (3,2-42,6)	31,6±17,08 (3-199)	14,43±2,5 (3,2-55)

yon yoktu ($r = -0,246$). ÜK'in anemik ve non-anemik grubunda ise, Hb ve EPO düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($r = -0,064$, $r = -0,343$). Sonuç olarak ÜK hastalarında Hb düzeyi düştüğü halde EPO düzeyi artmaz iken CH'da anemik olgularda Hb düzeyi düşer iken EPO düzeyi artıyordu.

Tablo 5. ÜK ve CH olgularının Anemi, varlığına göre gruplanması ve gruplara göre Hb / EPO ortalama değerleri (A = Anemik, NA = Non-Anemik)

Hastalık Tipi	Hb (gr/dl)	EPO (mU/L)
ÜK	A (n=33) 10,5±0,16 (8,2-11,8)	13,8±1,8 (3,2-42,6)
	NA (n=27) 12,5±0,27 (11,1-16,4)	13,06±2,0 (3,2-45,6)
CH	A(n=32) 10,6±0,17 (8,1-11,9)	20,3±6,1 (3-199)
	NA(n=19) 12,5±0,27 (8,1-10,6)	17,05±3,95 (1,96-79,4)

Tüm İBH'lı hastalar anemik ve nonanemik olarak sınıflandırılıp GIS-K ve sağlıklı olguların Hb ve EPO değerleri karşılaştırıldı. Anemik ve GIS-K gruplarının EPO düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı fark oluşturduğu tespit edildi. Fark tespit edilen gruplarda korelasyon analizi yapıldığında Hb-EPO arasında ters yönde bir ilişki olduğu tespit edildi ($p < 0,05$, $r=-0,685$) (Tablo 6).

Tüm ÜK ve CH olguları DEA, KHA ve NA gruplarına ayrılarak ortalama Hb ve EPO değerleri GIS-K ve sağlıklı grupların ortalama Hb ve EPO değerleriyle karşılaştırıldılar (Tablo 7). Gruplar arasında sadece CH-DEA grubu ile GIS-K/Sağlıklı gruplar arasında EPO açısından anlamlı fark bulundu ($p < 0,03$).

Tablo 6. Anemik + Non-Anemik İBH olgularının Hb ve EPO değerlerinin GIS-K ve sağlıklı olguların Hb ve EPO değerleriyle karşılaştırılması

Grup	Anemik	Non-Anemik	GIS-K	Sağlıklı
n=161	41	65	39	16
Hb (gr/dl)	10,5±0,11 (8,1-11,9)	12,2±0,16 (11,1-16,4)	9,3±0,15 (7,8-11,5)	13,43±0,1 (12,5-14,4)
EPO (mU/L)	17,07±3,1 (3-199)	14,9±2,12 (1,96-79,4)	17,6±3,16 (3,38-87,2)	6,77±0,99 (2-14,2)

ÜK olgularında DEA ve KHA grubunda ortalama Hb ve EPO düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

CH olgularında ise DEA ve KHA grupları arasında ortalama EPO düzeyleri açısından anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$). Hb düzeyleri açısından fark mevcut değildi.

Tüm gruplar EPO ve Hb değerleri açısından korelasyon analizi yapılarak yeniden değerlendirildiklerinde: CH - DEA grubunda Hb ile log-EPO arasında ters korelasyon olduğu ($r = -0,0614$, $p < 0,05$), CH-KHA grubunda bu korelasyonun olmadığı, GIS-K grubundaki log - EPO ile Hb ters korelasyon olduğu ancak bu korelasyonun CH-DEA grubunun korelasyonuna göre daha az belirgin olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 7. Tüm ÜK ve CH olgularında DEA, KHA ve Non-Anemik grupların Hb ve EPO değerlerinin GIS-K ve sağlıklı olguların EPO ve Hb değerleriyle karşılaştırılması

Hastalık Tipi	n	Hb (gr/dl)	EPO (mU/L)
ÜK n:55	DEA 12 (%21,8)	10,6±0,2 (8,6-11,4)	14,0±2,5 (4,1-31,2)
	KHA 21 (%38,2)	10,4±0,2 (8,2-11,8)	13,7±2,4 (3,2-42,6)
	NA 22 (%40,0)	12,5±0,27 (11,1-16,4)	13,06±2,0 (3,2-5,6)
CH n:51	DEA 14 (%27,4)	10,2±0,3 (8,1-11,9)	32,0±13,3 (3,3-199)
	KHA 18 (%35,3)	10,9±0,17 (9,5-11,9)	11,2±2,1 (3,0-36,8)
	NA 19 (%37,3)	12,5±0,27 (8,1 - 10,6)	17,05±3,95 (1,96-79,4)
GIS-K	39	9,39±0,15 (7,8-11,5)	17,06±3,1 (3,38-87,2)
Sağlıklı	16	13,4±0,13 (12,5-14)	6,77±0,98 (2-14,2)

TARTIŞMA

İBH olgularında tedaviye dirençli anemi önemli bir problemdir (14). İBH hastalarında görülen anemi multifaktöryel olup en sık izlenen nedenler: kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi, terminal ileum rezeksiyonuna bağlı B12 vitamin eksikliği (CH olgularında), ilaçlara bağlı kemik iliği supresyonu (AZT, MTX, 6-MP), ilaçlara bağlı makrositer anemi (sulfasalazin, 6-MP), folat eksikliği (Sulfasalazine bağlı)'dir (14).

Kronik kan kaybına bağlı DEA, İBH'da en sık görülen anemi tipidir (%85-90). Kronik hastalık anemisi (KHA) ise % 5 -15 oranında görülmektedir (5, 6).

Araştırmamızda hasta grubumuzdaki İBH'luların %65'i anemik, %35'i non anemikti. Bizim CH ve

ÜK olgularımızda KHA oranı literatürde verilen oranlara göre biraz daha yüksekti (1, 15).

Araştırmamızda ortalama DEA oranı %25 iken KHA oranı %40 idi. KHA oranlarının yüksekliği, hastaların bilinen inflamatuvar barsak hastalığı sürelerinin uzun olması sonucunda hastalığın kronik paterne kayması ile ilişkili olabilir. Literatürde kronik inflamatuvar barsak hastalığı olan olgularda tedaviye refrakter anemi ve EPO yanıtını inceleyen çalışmaların birçoğunda düşük Hb düzeylerine rağmen serum EPO düzeylerinin beklenenden daha düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (16-18).

Hochberg ve arkadaşları, romatoid artritli (RA) anemik bir hasta grubunda anemik RA'li olguların Hb değerleri ile log-EPO değerleri arasında ters bir korelasyon elde etmiştir. 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 prostaglandin (PG) inhibitörlerinin veya salisatlar ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların PG sentezini inhibe etmeleridir. Araştırmaların sonucunda EPO sentezinde stimülatör faktörlerden birinin de PG'lerin olduğu gösterilmiştir (13).

Bizim araştırmamızda İBH hastalarımızdan CH olguları anemik ve non-anemik gruplarında Hb ve EPO değerleri arasında ters bir korelasyonun olduğu ve bu korelasyonun ÜK olgularında bulunmadığını tespit ettik (Tablo 5). Sağlıklı ve GIS-K kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında ise anemik CH grubunda EPO düzeylerinin daha yüksek olduğunu gördük. GIS-K grubunda düşük Hb değerlerine çok yüksek EPO yanıtının gerçekleştiğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (19).

Araştırmamızda GIS-K'lı hastalarımızın öyküleri ortalama 1-3 gün idi. Kanamaya yeterli EPO yanıtının gerçekleşmesinden önce bu hastalardan kan örneği alınmış olması, GIS-K'lı olgularımızdaki beklenenden daha düşük EPO düzeylerine yol açmış olabileceği kanısına vardık.

Yine araştırmamızda CH-DEA ve GIS-K olan gruplarda Hb ile log-EPO arasındaki ters korelasyon olduğunu ancak bu korelasyonun CH-KHA grubunda mevcut olmadığını, dolayısıyla CH-KHA'da yeterli EPO yanıtının olmadığını tespit ettik.

Horina ve arkadaşları, tedaviye refrakter anemileri olan 39 ÜK ve 49 CH olgusunu incelemişler-

dir. Çalışmaya alınan bu 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 (6).

Çalışmamızda, kronik hastalık anemisi ve İBH'da 'anemiye baskılı EPO yanıtı' olduğunu gösteren çalışmalarla benzer sonuçlara ulaştığımız sonucuna vardık.

Araştırmamızda olgular hastalığın şiddetine göre remisyon ve aktivasyon gruplarına ayrılmışlardır. CH ve ÜK olgularının remisyon ve aktivasyon gruplarında Hb ve EPO değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen, rakamsal olarak CH-remisyon grubu olgularında EPO değerleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuç hastalığın remisyona girmesi ile birlikte inflamatuvar sitokinlerin EPO yanıtı üzerindeki inhibitör etkilerinin azalması ile sonuçlandığını ve EPO sentezinin arttığını göstermektedir. ÜK-remisyon grubu olguların sayısının az olması nedeniyle anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Araştırmamızda ÜK hastalarında hastalığın lokalizasyonuna göre Hb-EPO değerlerini karşılaştırdık. Pankolit olan hastalarda Hb-EPO değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ve bu gruplarda Hb değerleri diğer gruplara göre en düşük düzeyde iken EPO değerlerinin en yüksek düzeye ulaştığı görüldü. Bu sonuç inflamasyonun yaygınlığının anemiyi şiddetlendirdiğini ve bunun sonucunda negatif feedback mekanizmasının devreye girmesi ile EPO sentezinin arttığını ancak bu yanıtın eş zamanlı olarak artan sitokinlerin etkisiyle hiçbir zaman beklenen düzeylere ulaşmadığını göstermektedir.

Literatürde anemik ÜK ve EPO düzeyi araştırılan çalışmalarda, Hb ile EPO arasında ters orantı tespit edilmiştir ve bu sonuçların CH olgularıyla yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu olduğu sonucu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda ÜK hastalarında daha fazla kan kaybı olması, daha az sistemik inflamatuvar patern olması nedeniyle DEA'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (10, 20).

Sonuç olarak İBH olgularında anemiye EPO yanıtını incelediğimiz araştırmamızda, CH-KHA grubunda 'anemiye baskılı EPO yanıtı' olduğunu tes-

pit ettik. Literatürle uyumlu olan bu sonucu, ÜK grubunda tespit edemedik. ÜK olgularıyla ilgili

daha geniş serilerde yapılacak çalışmaların gerekli ve değerli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Gasche C Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:142-50.
2. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-7.
3. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, et al. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:421-5.
4. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:429-38.
5. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999;60:262-7.
6. Horina JH, Petritsch W, Christine R, et al. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: Results in three patients. *Gastroenterology* 1993;104:1828-31.
7. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn's disease. *Ann Intern Med* 1997;126:782-7.
8. Van Geelen JA, Nube MJ, Zuurbier PA. Influence of erythropoietin treatment on urea kinetic parameters in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1991;35:165-70.
9. Spivak Jerry L., Barnes David C, Fuchs E, et al. Serum immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA* 1989;261:3104-7.
10. Simmonds NJ, Rampton DS. Inflammatory bowel disease- a radical view. *Gut* 1993;34:865-8.
11. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;14:82-6.
12. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
13. Hochberg MC, Arnold CM, Hogans BB, et al. Serum immunoreactive erythropoietin in rheumatoid arthritis: Impaired response to anemia. *Arthritis and Rheumatism* 1988;31:318-21.
14. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Erythropoietin for inflammatory bowel disease anemia. *Gastroenterology* 1997;112:660-5.
15. Wells CW, Lewis S, Barton JR, et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:123-30.
16. Tsitsika A, Stamoulakatou A, Kafritsa Y, et al. Erythropoietin levels in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:93-6.
17. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992;80:1639-47.
18. Gasché C, Reinisch W, Lochs H, et al. Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci* 1994;39:1930-4.
19. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic anemia. *Blood* 2002;823:1639-47.
20. Thomson AB, Brust R, Ali MA, et al. Iron deficiency in inflammatory bowel disease. Diagnostic efficacy of serum ferritin. *Am J Dig Dis* 1978;23:705-9.