

İnflamatuar barsak hastalığına bağlı derin anemili hastalarda serum eritropoetin seviyeleri ve tedaviye dirençli anemide "recombinant human erythropoietin" in yeri

Dr. Levent DEMİRTÜRK, Dr. Saadeddin HÜLAGÜ, Dr. Mustafa YAYLACI, Dr. A. Kemal GÜRBÜZ, Dr. Mehmet ALTIN, Dr. Melih ÖZEL, Dr. Ali ÖZCAN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji, Hematoloji-Onkoloji, Biyokimya Klinikleri, İstanbul

ÖZET

İnflamatuar barsak hastalığına (İBH) bağlı tedaviye dirençli kronik hastalık anemisi sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda eritropoetin (Epo) düşüklüğü patogeneizde ro oynamasa da "recombinant human erythropoietin" (rhEPO) ile olumlu sonuçların alınabildiği bildirilmektedir. Bu çalışmada, derin anemisi olan ($Hb < 9 \text{ gr/dL}$) İBH'lı hastalarda aneminin nedeni, eritropoetin (Epo) seviyeleri ve kronik hastalık anemisi nedeniyle tedaviye dirençli hastalarda rhEPO'nin etkisini araştırmayı planladık. İBH'lı tanı konan 37 hastadan (9'u Crohn hastalığı, 28'i ülseratif kolit) derin anemisi olan 7 hasta (1'i Crohn Hastalığı, 6'sı ülseratif kolit) ve anemisi olmayan İBH'lı 10 hasta çalışmaya alındı. Derin anemili 7 Hastanın 5'i demir eksikliği anemisi olup (ortalama $Hb \text{ } 8.2 \text{ gr/dL}$), Epo seviyesi $19.6-27.3 \text{ mcIU/ml}$ arasında (ortalama 23.1 mcIU/ml), 2 hasta kronik hastalık anemisi olup (ortalama $Hb \text{ } 6.8 \text{ g/dL}$), Epo değerleri 5.7 ve 6.5 mcIU/ml (ortalama 6.1 mcIU/ml) idi. Anemisi olmayan 10 hastada Epo değeri $8.3-11.4 \text{ mcIU/ml}$ arasında (ortalama 9.7 mcIU/ml) tespit edildi. Demir eksikliği anemisi olan 5 hastada 100 mg/gün ferro sulfat tedavisine cevap alınırken, kronik hastalık anemisi tanı konan 2 hasta tedaviye refrakterdi ve Epo değeri normal sınırlarda olmakla birlikte, anemisi olmayan İBH'lı hastalara göre düşüktü. Tedaviye refrakter bu iki hastaya rhEPO 150 U/kg haftada 3 kez subkutan (SC) + ferro sulfat 100 mg/gün verildi. Üçer haftalık periyodlar ile 9 hafta takipleri yapıldı. Her iki hastada da Hb değerinde belirgin düzelme, ferritin düzeyinde normal seviyeye düşme gözlemlendi (3 haftalık ortalama Hb artışı 2.3 gr/dL). rhEPO tedavisi süresince yan etki gözlenmedi. Sonuç olarak, tedaviye dirençli anemisi olan inflammatuar barsak hastalarında rhEPO'nin belirgin yan etkisi olmadığı da gözönüne alındığında güvenli bir tedavi alternatifi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: **İnflamatuar barsak hastalığı, derin anemi, "recombinant human erythropoietin"**

İBH'da, kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği, folik asit eksikliği, kronik inflamasyon, malnütrisyon, hemoliz, ilaca bağlı kemik iliği supres-

SUMMARY: Serum erythropoietin levels in patients with severe anemia secondary to inflammatory bowel disease and the use of recombinant human erythropoietin in patients with anemia refractory to treatment

We commonly encounter refractory anemia of chronic disease secondary to inflammatory bowel disease. Although erythropoietin deficiency does not have a pathogenic role in these patients, successful results have been reported with the use of recombinant human erythropoietin in these patients. In this study we planned to evaluate the cause of anemia, levels of erythropoietin (Epo) and the effects of rhEpo in patients with anemia due to chronic disease. Of the 37 patients with chronic inflammatory disease (9 with Crohn's Disease, 28 with Ulcerative Colitis), 7 with severe anemia ($Hb < 9 \text{ gr/dL}$) (1 Crohn's Disease, 6 with Ulcerative Colitis) and 10 without anemia have been included in the study. Of the 7 severe anemia cases 5 had iron deficiency anemia (mean $Hb \text{ } 8.2 \text{ gr/dL}$) and their Epo levels were between 19.6 and 27.3 mcIU/ml (mean 23.1 mcIU/ml). The other 2 patients had anemia of chronic disease (mean $Hb \text{ } 6.8 \text{ g/dL}$) and their Epo levels were 5.7 and 6.5 mcIU/ml (mean 6.1 mcIU/ml). In patients without anemia, Epo levels were between $8.3-11.4 \text{ mcIU/ml}$ (mean 9.7 mcIU/ml). While in patients with iron deficiency anemia, response has been obtained to treatment with ferrous sulphate (100 mg/day), 2 patients with anemia of chronic disease were refractory to iron treatment and their Epo levels, although in normal range, were lower than that of patients without anemia. These 2 patients were given rhEpo 150 U/kg subcutaneously three times a week and oral ferrous sulphate 100 mg/day and have been followed for 9 weeks with 3-weeks-periods. Hb levels increased significantly and ferritin levels decreased to normal levels (mean increase in weekly Hb levels was 2.3 gr/dL). No side effects have been observed during rhEpo treatment. In conclusion, we believe that rhEpo is a safe treatment alternative without side effects in inflammatory bowel disease patients with anemia refractory to treatment.

Key words: Inflammatory bowel disease, severe anemia, recombinant human erythropoietin

yonu, nedenleriyle oluşabilen derin anemi sık karşılaşılan problemlerdendir (1).

Epo, böbrekten hipoksiye sekonder olarak sentez

Tablo 1. Hastaların biyokimya sonuçlarının karşılaştırılması.

Ortalama	Hb gr/dL	Fe mcg/cL	SDBK mcg/dl	Ferritin		Epo	
				T.Ö.	T. S.	T.Ö.	T. S.
Tedaviye cevap veren 5 hasta	8.5	34	426	74	202	23.1	14.8
Tedaviye dirençli 2 hasta	6.8	37	376	382	264	6.1	11.7
Anemisiz İBH'lı 10 hasta (kontrol)						9.7	

Hb : Hemoglobin, Fe : Demir, SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi
Epo: Eritropoetin, T.Ö.: Tedavi Öncesi, T.S. : Tedavi Sonrası

edilen Büyüme (Growth) Faktörüdür. Eritroid serinin öncü hücrelerinin oluşumunu ve bunların olgunlaşmalarını sağlar. Hemoglobinin sentezini ve kemik iliğinden (Kİ) retikülosit salınımını stimüle eder (2).

Demir eksikliği ve primer hematopoetik hastalığı olan hastalarda Epo seviyesi aneminin seviyesi ile doğrudan ilişkili iken, kronik infeksiyon ve maligniteli hastalarda anemi derecesi ile Epo arasındaki ilişki çelişkili sonuçlar vermektedir. Kronik hastalık anemisinde Kİ'nin retiküloendotelial hücrelerindeki demir deposunda artış olmasına rağmen, demir ve demir bağlama kapasitesi azalmış, eritrosit ömrü orta derecede kısalmış, Epo seviyesi ise normal sınırlarda gözlenmiştir (3).

İBH'nın patogenezinde, Epo salınımında yetersizlik saptanmamakla birlikte, tedavide Epo'nun kullanılabileceği belirtilmektedir (1,4). Biz de İBH'na bağlı derin anemili hastalar ve anemisi olmayan hastalarda Epo seviyelerini araştırmayı, tedaviye dirençli anemili hasta saptanırsa rhEPO'nun tedavi etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 1993 Kasım 1994 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde İBH tanısıyla takip edilen 37 hastadan remisyon döneminde Hb 9 gr/dL altında olan 7 hasta ve anemisi olmayan İBH'lı hastalardan 10'u çalışmaya alındı. Anemili hastalardan 1'i Crohn, 6'si ülseratif kolit olup, 2'si bayan, 5'i erkekti ve yaşları 22-46 arasında (ortalama 32) değişiyordu. Anemisi olmayan hastalardan 3'ü bayan, 7'si erkekti ve yaşları 19-44 arasında (ortalama 30) idi. Çalışmaya alınan toplam 17 hastadan (10'u anemisiz, 7'si anemili) Epo için kan alınarak serumları ayrıldı ve -70 C saklandı. Anemisi olanlarda ayrıca periferik yayma serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit, B12, üre, kreatinin, LDH, hemoglobinin elektroforezi, karaciğer fonksiyon testleri, total protein, albumin değerleri araştırıldı. 5'i demir eksikliği, 2'si kronik hastalık anemisi olduğu düşünülen 7 hastaya ağızdan ferro sulfate 100 mg/gün başlandı ve üçer haftalık aralar ile 9 hafta takipleri yapıldı. Kronik hastalık anemisi olduğu düşünülen 2 hasta tedaviye dirençli idi. Bu iki hastaya daha sonra 150 Ü/kg rhEPO haftada 3 kez SC+100 mg/gün ferrosulfat verildi. Tedavi sonrası kemik iliği (Kİ) incelendi. Tedaviye baş-

landıktan sonra üçer haftalık aralar ile tam kan takibi yapıldı. 9 hafta sonunda Kİ, Epo, Ferritin, biyokimya tetkikleri tekrar edildi. Epo; immüno-radyometrik assay (IRMA) yöntemi ile (125I-EPOCOATRA, BioMerieux, Lyon, France) ölçüldü. Kullanılan kitin referans aralıkları 3.7-16 mIU/ml idi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 7 hastanın hepsinde demir eksikliği ve kronik hastalık dışında aneminin diğer sebepleri ekarte edildi. Crohn'lu hasta hariç diğerleri "mesalazine" 2x250 mg düşük doz idame tedavisi alıyordu.

Hastalardan 5'inde demir düşük (ortalama 34 mcg/dL), demir bağlama kapasitesi yüksek (ortalama 426 mcg/dL), ferritin seviyeleri düşük (29-102 mcg/L, ortalama 74 mcg/L), periferik yaymaları da hipokrom mikrositer görünümdeydi. Bu sonuçlar demir eksikliği anemisi ile uyumlu olup, Epo değerleri 19.6-27.3 mIU/ml arasında (ortalama 23.1 mIU/ml) idi. (Tablo 1). İki hastada demir düşük (ortalama 37 mcg/dL), demir bağlama kapasitesi normal sınırlarda (ortalama 376 mcg/dL) idi. Ferritin seviyesi normalden yüksekti (346-418 mcg/L, ortalama 382 mcg/L). Hemoglobinin değerleri 6.3-7.4 gr/dL (ortalama 6.8 gr/dL) arasında olup, periferik yaymaları normokrom normositerdi. Bu sonuçlar kronik hastalık anemisi ile uyumlu olup, Epo değeri 5.7-6.5 mIU/ml arasında (ortalama 6.1 mIU/ml) tespit edildi. Anemisi olmayan İBH'lı 10 hastada Epo düzeyi 8.3-11.4 mIU/ml arasında (ortalama 9.7 mIU/ml) bulundu (Tablo 1).

Anemisi olan 7 hastada diğer nedenler ekarte edildikten sonra 9 haftalık ferro sulfat tedavisi uygulamasını takiben demir eksikliği anemisi olan 5 hastada Hb değerinde ortalama 3 haftada 2.1 gr/dL artış gözlenirken, kronik hastalık anemisi ile uyumlu olan iki hastada 9 hafta süresince 0.4 gr/dL'lik artış gözlemlendi. Tedaviye refrakter iki hastada kemik iliğinde eritroid seride hafif baskılanma, myeloid seri prekürsörlerinden eozinofilik seride relatif artış dışında özellik saptanmadı. Tedaviye dirençli bu iki hastaya uygulanan rhEPO + ferro sulfat tedavisinde 9 haftalık takip süresinde Hb değerinde her 3 haftada ortalama 2.6 gr/dL artış gözlemlendi. Dokuz hafta sonunda kemik iliğindeki eritroid seride başlangıca göre aktivasyon sap-

tanırken Epo değeri ortalama 11.7 mcIU/ml olarak saptandı. Ferritin düzeyleri de normale inmişti (264 mcg/L).

Çalışmaya alınan hiçbir hastada rhEPO'ya bağlı yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

İBH'da en sık gözlenen anemi kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi. Ayrıca B12 ve folik asit eksiklikleri ilaca bağlı supresyon (1) ve kronik inflamasyona bağlı tedaviye dirençli anemi de gözlenir (4). Kronik hastalığa bağlı aneminin patogeneğinde, retiküloendotelyal demirin salınımında metabolik blok, eritropoetin yetersizliği veya eritroid serinin öncü hücrelerinin eritropoetine uyumsuz cevabı rol oynayabilir (5). Ancak, Epo seviyesinin, gerçekte sadece renal kökenli anemide belirgin şekilde azaldığı gözlenmektedir. Bu hastalara doğal eritropoetin ile belirgin yapısal farkı olmayan ve diğer rekombinan eritropoetin türleri ile karşılaştırıldığında daha spesifik ve emniyetli olduğu belirtilen rhEPO verildiğinde üremiye bağlı anemide belirgin iyileşme saptanır. Üremi dışında başka sebeplere bağlı anemisi olan hastalarda ise Epo seviyesinin düşük olmaması, Epo'nin tedaviye ilave edilmesinin faydalı olamayacağı olasılığını akla getirir de, rhEPO'nin emniyetli ve etkili bir ilaç olması nedeniyle araştırmacılar renal kökenli anemi dışında da rhEPO'nin etkinliğini araştırmaktadırlar (3).

Wolfgang Oster ve arkadaşları tarafından 5'i Hodgkin dışı lenfoma 1'i multipl myeloma olan 6 hastadan 5'inin rhEPO tedavisi ile anemilerinin düzeldiği (6), bir başka çalışmada da romatoid artritli hastalarda yüksek doz rhEPO tedavisi ile aneminin kısmen düzeldiği (3) bildirilmiştir. Horina ve arkadaşları (1) İBH'na bağlı tedaviye refrakter anemili (Hb<10 gr/dL) 3 hastada yaptıkları çalışmada, Howaldt ve arkadaşları ilk defa ön çalışma olarak sunulan yayınlarında (4) ve daha sonra sonuç olarak sunulan yayınlarında (7) vita-

min, demir eksikliği anemisi olmadığı belirlenen ve Hb değeri 10 gr/dL altında olan İBH'lı 34 hastada yaptıkları çalışmada rhEPO'nin etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da derin anemisi olan hastaların çoğunluğu (5/7) demir eksikliği anemisi idi. Demir eksikliği anemisi olan bu hastalarda, Epo düzeyi anemi ile doğru orantılı olarak normal değer üzerinde olmasına karşın, tedaviye dirençli 2 hastada Epo normal sınırlar içinde idi. Buna karşın literatür ile uyumlu olarak rhEPO tedavisi ile bu iki hastada yüz güldürücü sonuçlar aldık.

Gasche ve arkadaşları (8) İBH'na bağlı demir eksikliği anemisi olan hastalara da rhEPO uygulandığında 5 haftada daha iyi ve hızlı cevap aldıklarını (5 gr/dL artış) bildirmişlerdir. Biz demir eksikliği anemisi olan hastalarımıza sadece demir preparatı vererek etkili olduk (3 haftada 2.1 gr/dL artış). Maliyeti de gözönüne alındığında demir eksikliği olan İBH'lı hastalarda rhEPO'nin gerekli olmadığını düşünüyoruz.

Kronik hastalık anemisinde Epo seviyesi normal sınırlarda olmakla birlikte, bazı araştırmacılar benzer hastalığı olup anemisi olanlarda, anemisi olmayanlara göre Epo seviyesinin daha düşük olmasına dayanarak gerçekte rölatif Epo düşüklüğünden söz edilebileceği yorumunu getirmişlerdir (3,9).

Bizim çalışmamızda bu görüşü destekler nitelikteydi. Tedaviye dirençli 2 hastamızın ortalama Epo düzeyi normal sınırlarda olmakla birlikte, anemisi olmayan kontrol grubuna göre daha düşüktü.

Sonuç olarak, İBH'da sorun olarak karşımıza çıkan tedaviye dirençli derin anemide emniyetli ve etkili olduğu gözlenen rhEPO'ne tedavide yer verilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz. Maliyet-kazanç ikilemini ortaya koyacak olan rhEPO'nin gereksinim sıklığı, kan transfüzyonu gibi diğer alternatif tedaviler ile karşılaştırılması daha geniş hasta grubu ve uzun süreli takibi gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

- Horina JH, Petritsch W, Schnrid CR, Reich G: Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: Results in three patients. *Gastroenterology* 1993; 104: 1828-1831.
- Spivak JL: The mechanism of action of erythropoietin. *International Journal of Cell Cloning*. 1986; 4: 139-166.
- Oster W, Herrmann F, Gamm H, Zeile G, Lindemann A, Müller G: Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *Journal of Clinical Oncology*. 1990; 8 /6/: 956-962.
- Howaldt S, Screiber S, Schnoor M, Müller-Langenau K, Raedler A: Use of resombinant erythropoietin for the treatment of anemia in patients with active inflammatory bowel disease. Preliminary results from a double-blind cross-over prospective trial. *Gastroenterology*. 1993; 104 (4): A715.
- Schreuder WO, Ting WC, Smith S, Jacobs A: Testosterone, erythropoietin, and anaemia in patients with disseminated bronchial cancer. *Br. J. Haematology*. 1984; 57: 521-526.
- Bunn HF: Recombinant erythropoietin therapy in cancer patients. *J. Clin Oncology* 1990; 8(6): 945-951.
- Howaldt S, Screiber S: Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in active inflammatory bowel disease. Final results from a double-blind cross-over prospective trial. *Gastroenterology*. 1994; 106(4): A702.
- Gasche C, Reinich W, Lochs H, Parsaet B, Bakos S, Wyatt T, Fueger GF, Gangl A: Anemia in Crohn's Disease (CD): importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Gastroenterology*. 1994; 106 (4): A685.
- Osler W, Herrmann F, Cicco A, Gamm H, Zeile G, Brune T: Erythropoietin prevents chemotherapy induced anemia: Case report. *Blut*. 1990; 60: 88-92.