

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Anemi İlişkisi

Relationship Between Inflammatory Bowel Diseases and Anemia

Havvanur Yoldaş¹, Mendane Saka²

¹ Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), temelde ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) içermektedir. Genellikle genetik olarak duyarlı kişilerde ortaya çıkan, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, primer olarak gastrointestinal (GI) sistemi tutan, kronik seyirli, bir tablodur. Anemi, İBH hastalarında sıklıkla göz ardı edilen yaygın bir komplikasyondur ve patogenezi (inflamasyon, demir, B₁₂ ve folik asit eksikliği, myelosupresyon) multifaktöriyeldir. İnflamatuvar bağırsak hastalarında kronik hastalıklar anemisinin (KHA) etiyojisi eritropoezin farklı düzeylerde bozulmasıdır. Kronik hastalıklar anemisi, eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkan demirin retikuloendotelial sistemdeki (RES) makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından tutulması ve eritroid öncül hücrelere sunulmamasıyla meydana gelmektedir. Tüm bu mekanizmalar "fonksiyonel demir eksikliğine" neden olmakta, vücutta demir olmasına rağmen eritropoezis için kullanılmamaktadır. Bunun nedeni olarak vücutta kronik bir inflamasyon olması ve bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların olumsuz etkilerinin neden olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda bu hastalıklarda belirgin bir artış dikkati çekmektedir ve deneysel anlamda bir çok çalışma yapılmasına rağmen, klinik pratikte tam bir tedavi sağlayabilen ajan bulunamamıştır. İBH'nin tedavisi büyük oranda medikal tedavidir ve kanıt düzeyinde protokol oluşturulan bir tıbbi beslenme tedavisi henüz yoktur. Bu derleme makalede, ÜK ve CH seyrinde sıklıkla ortaya çıkan anemi patogenezinin yanısıra, hastalığın remisyonunda önerilen tıbbi beslenme tedavisinin literatür verileri ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, anemi, demir, inflamasyon

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) comprise two main distinct clinical entities: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). These diseases occur in genetically susceptible individuals, influence gastrointestinal system are generally idiopathic. Anemia, a frequent systemic complication in patients with inflammatory bowel disease (IBD), has a complex and multifactorial pathogenesis (inflammation, iron, B₁₂ and folic acid deficiencies, myelosuppression). Etiology of anemia of chronic disease in IBD is corruption at different levels of erythropoiesis. Anemia of chronic disease occurs when iron formed after destruction of erythrocytes is held in macrophages and dendritic cells in the reticuloendothelial system (RES) instead of being transferred to the erythroid progenitor cells. All these mechanisms are "functional iron deficiency" causes. Although in this case the iron in the body is not available for erythropoiesis. It was reported that presence of chronic inflammation in the body and negative effects of the drugs used in the treatment cause this situation. Recently there is a significant increase in prevalence of IBD but although many experimental studies have been performed, no agent could be found providing a complete cure in clinical practice. Treatment of IBD is mostly medical; there isn't any evidence based protocol for medical nutrition therapy. In this review article, we aimed to evaluate the pathogenesis of anemia which frequently appears in the course of UC and CH and also medical nutrition treatment advised in remission of the disease in the light of the literature data.

Keywords: Inflammatory bowel diseases anemia, iron, inflammation

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), temelde Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak ikiye ayrılan, genetik olarak duyarlı kişilerde, etiyojisi tam olarak bilinmeyen çeşitli antijenlere ya da çevresel etmenlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, primer olarak gastrointestinal (GI) sistemi tutan, kronik seyirli bir tablodur (1,2).

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını segmenter tarzda ve transmural olarak tutar. Majör semptomları arasında sağ alt kadranda suprapubik bölgede karın ağrısı, diyare ve vücut ağırlık kaybı bulunmaktadır. Cerrahi müdahale gerektirebilen intestinal darlık ve fistül gelişimi sıklıkla görülen komplikasyonlardır.

İletişim/Correspondence:

Uzm. Dyt. Havvanur Yoldaş

Medipol Üniversitesi, Ekinçiler Cad. No:19, Kavacık, Beykoz, İstanbul

E-posta: hyoldas@medipol.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 07.07.2014

Kabul tarihi/Accepted: 23.03.2015

Ülseratif kolit, kolon mukozasının ve submukozasının yüzeyel bölümünü tutan, ülserasyon ve inflamasyonla beraber seyreden nüks ve remisyonlarla karakterize kronik bir hastalıktır. Majör semptomları rektal kanama, diyare ve karın ağrısıdır. Komplikasyonlar arasında toksik megakolon, darlıklar, kolorektal displazi ve kanser sayılabilir.

Kronik hastalıklarda görülen demir eksikliği (DE), İBH'daki aneminin en sık karşılaşılan nedenidir. Anemi, İBH'ı için önemli bir sorun olup, hastalığın prognozunu, tedaviye yanıtını negatif etkilemekte, hastanın hayat kalitesini kötüleştirmekte, hastaneye yatış oranını arttırmaktadır (3).

Son yıllarda bu hastalıklarda belirgin bir artış dikkati çekmektedir ve deneysel anlamda bir çok çalışma yapılmasına rağmen, klinik pratikte tam bir tedavi sağlayabilen ajan bulunamamıştır (4-6). İBH'nin tedavisi büyük oranda medikal tedavidir ve kanıt düzeyinde protokol oluşturulan bir tıbbi beslenme tedavisi henüz yoktur. Bu derleme makalede, ÜK ve CH seyrinde ortaya çıkabilen anemi ve patogenezinin yanısıra, hastalığın remisyonunda önerilen tıbbi beslenme tedavisinin, literatür verileri ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anemi Patogenezi

İBH'da demir eksikliği prevalansı yaklaşık olarak %90 olarak bildirilmektedir (7). Bu hastalarda demir eksikliği düşük diyetel alım, ülserleşmiş intestinal mukozadan kan kayıplarının neden olduğu "mutlak demir eksikliği" veya özellikle üst gastrointestinal (GI) sistemi tutan hastalarda indirgenmiş demir emilimi ile ortaya çıkan "fonksiyonel demir eksikliği" şeklinde olabilir.

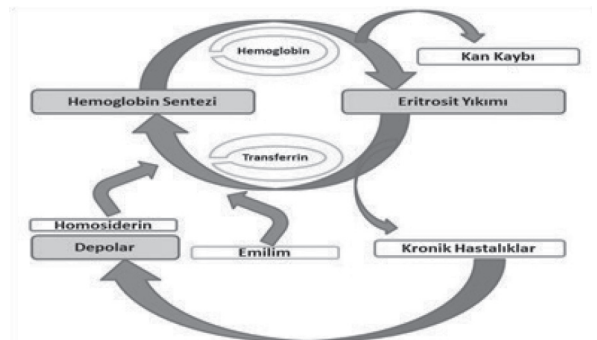
Demir, tüm vücut hücreleri için elzem bir mineral olup, enterositlerin bazolateral apikal yüzeyinde ferroportin ile emilmektedir. Demir homeostazının sürdürülebilmesi için, bir peptid hormonu olan hepsidin temel rol oynamaktadır. Hepsidin, lipopolisakaritler ve interlökin gibi proinflamatuvar uyarılarla aşırı demir yükü veya indüksiyona bağlı olarak üretilmektedir. Aslında, inflamatuvar durumlar, hepsidin artışına neden olarak ferroportin aktivitesini inhibe ederek demir emilimini engelleyebilmektedir

(8). Ferroportin aktivitesinin inhibe edilmesi, dolaşıma eritrositlerden absorbe edilen demirin transferini bloke ederek makrofaj ve monosit hücrelerde demir retansiyonuna neden olmaktadır. Sitokinler, eritroid progenitör hücrelerin büyümesini inhibe ederek demir aktivitesi ve yolaklarının düzenlenmesinde etkilidir. Pro ve anti-inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu nedeniyle ferroportin transkripsiyonunun inhibe edilmesi, oksidatif stres ve lipit peroksidasyonuna bağlı olarak eritrofagositoz yoluyla eritrositlerin yaşam süresinin yarı yarıya azalması, inflamasyon sırasında makrofajlar ve monositlerle demir retansiyonuna katkıda bulunmaktadır. Tüm bu mekanizmalar "fonksiyonel demir eksikliğine" neden olmaktadır. Bu durumda vücutta demir olmasına rağmen eritropoezis için kullanılamamaktadır (9).

Kronik Hastalıklar Anemisi

İnflamatuvar bağırsak hastalarında kronik hastalıklar anemisinin (KHA) etiyojisi eritropoezin farklı düzeylerde bozulması nedeniyle, prevalansı kesin olarak bilinmemektedir (10,11).

Kronik hastalıklar anemisi, hipoferremi ile karakterize olup, eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkan demirin retiküloendotelial sistemdeki (RES) makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından tutularak eritroid öncül hücrelere sunulmamasıyla meydana gelmektedir. Makrofajlar demiri, transferrin reseptörü, Doğal Direnç İlişkili Protein 1 (NRAMP-1), laktoferrin, hemoglobin reseptörü ve eritrofagositoz aracılığı gibi çeşitli yollarla elde edebilmekte ve sonuçta serum ferritin düzeyleri artmakta ve bağırsaktan demir emilimi azalmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Kronik hastalıklarda eritrofagositoz aracılığıyla serum ferritin düzeyi artar ve barsaktan demir emilimi azalır.

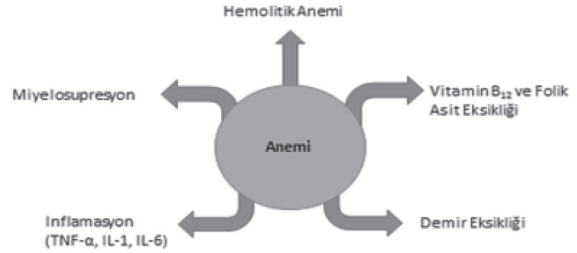
Yapılan deneysel bir çalışmada, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ya da endotoksinin subletal doz uygulaması, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) yarı ömrünü azalttığı, hipoferreminin indüklenip demir oluşumunun azaldığı ve anemi olduğu gözlenmiştir (1). Kronik hastalıklar anemi gelişiminde ilk olarak, interferon- γ (IFN- γ), interferon- α (IFN- α), TNF- α , ve interlökin-1 (IL-1) ile kemik iliğinde eritroid oluşturan üniteler (burst forming units-BFU-E), koloni oluşturan üniteler (erythrocyte colony forming units-CFU-E) üzerinde proapoptotik etkiler göstererek eritropoezi azaltmaktadır. Ayrıca interlökin-1(IL-1), interlökin-6 (IL-6), TNF- α ve hepsidin eritropoetin sentezini azaltıp, biyolojik aktivitesini bozabilmektedir. Kronik hastalıklar anemisinde eritropoetin düzeyleri bazı kronik hastalıklar ve İBH hastalarında yetersiz bulunmuştur. IL-1 ve TNF- α tarafından eritropoetin genindeki promoter aktivitesinin doğrudan inhibe edilmesi ve bunun sonucunda böbreklerden eritropoetin sentezinin azalması ve dolaylı olarak sitokin indüklenmiş toksik radikallerin eritropoetin üreten hücreleri etkilemesi sonucunda eritropoetin sentezinin bozulması sonucu anemi durumu oluşmaktadır (12). Ayrıca sitokinler, eritropoetin ve reseptörü tarafından kontrol edilen sinyal mekanizmasını bozarak eritroit progenitör hücrelerdeki eritropoetin reseptörlerini down regüle etmektedirler. Böylelikle eritropoetin aktivitesine karşı hücre direnci oluşmaktadır. Hem biyosentezi için sınırlı sayıda kullanılabilir demir olması ve transferrin reseptörünün alfa 1- antitripsin (bir akut faz proteini) tarafından bloke edilmesi sonucunda eritroit progenitörlerin inhibisyonu ile eritropoetin biyolojik işlevleri negatif olarak etkilenmektedir (9).

Kronik hastalık anemisi hastalığın ilk 1-2. ayında yerleşmektedir. Anemi genellikle orta ya da hafif derecededir. Serum demir düzeyi düşük, serum ferritin düzeyi kronik inflamasyona bağlı artmıştır. Transferrin saturasyonu genelde azalmıştır ama demir eksikliği anemisi düzeyinde değildir. Kronik hastalık anemisine özgü bir bulgu olarak kemik iliğinde makrofaj içi demir artmış, demir içeren eritroblast (sideroblast) azalmıştır (13).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Anemi

Anemi, İBH hastalarında sıklıkla rastlanan, patogenezi multifaktöriyel yaygın bir komplikasyondur (Şekil 2).

Bu hastalarda anemi, pro-inflamatuvar sitokinler, hemoliz, ilaç tedavileri gibi nedenlerle gelişebilmektedir. Tüm bu etiyolojik etmenlerin İBH'daki anemiyi düzeltebilmek için belirlenmesi gerekmektedir. Son bir çalışma, demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi veya İBH hastalarındaki mix aneminin ayırt edilmesinde ferritin indeksi ve interlökin-6 (IL-6) uyarımlı bir peptid olan hepsidin düzeylerinin belirlenmesinin önemli olduğunu vurgulamaktadır (9).



Şekil 2. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında multifaktöriyel aneminin patogenezi.

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör, IL: İnterlökin

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarındaki anemi, immun sistem aktivasyonu sonucu eritropoezin negatif etkilenmesi nedeniyle, demir eksikliği ve kronik hastalıklar anemisinin kombinasyonunun bir prototipi olarak kabul edilmektedir (9).

İBH'nin tedavisi büyük oranda medikal tedavidir ancak bu hastalıklar için genel olarak küratif bir tedavi yoktur. Aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immunsuppressantlar ve biyolojik maddeler (özellikle, anti-TNF monoklonal antikorlar) hastalığın remisyonu için sıkça kullanılmaktadır. Hastalığın ilerlemesini önlemek ve inflamatuvar yangıyı kontrol edebilmek için agresif terapötik uygulamalar önerilmektedir (14-16). Ancak bu ilaçlar özellikle fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine bağlı olarak anemiye ve malignitenin artmasına neden olabileceği için risk oluşturmaktadır (17,18). Cerrahi müdahale ise hiçbir şekilde medikal tedaviye yanıt vermeyen, hastanın yaşamını tehdit eden (fistüller, darlıklar gibi) komplikasyonlarda devreye girmektedir

(14-16). Bu nedenle hastalığın tedavisinde, beslenme tedavisi/besin desteği gibi alternatif tedavi yöntemlerinin aranması önerilmekte ve immunonütrisyon kavramı daha da önem kazanmaya başlamaktadır (19).

İmmunonütrisyonda özellikle probiyotikler ve omega-3 yağ asitleri ile ilgili klinik ve deneysel anlamda çalışmalar, son yıllarda daha bir önem kazanmaya başlamıştır. Probiyotikler yeterli miktarda alındığında, konağa sağlık yararı olan canlı mikroorganizmalardır (20). Lactobacillus ve Bifidobacterium türleri en sık kullanılan probiyotikler olmakla birlikte, Escherichia coli Nissle, enterokoklar, bazı Bacillus türleri çeşitli formülasyonlarda kullanılmaktadır (21). Probiyotikler, goblet hücrelerinde musin, antimikrobiyal peptidler ve β -defensin üretimini artırarak, intraluminal patojenlere ve toksinlere epitel geçirgenliği azaltarak epitelyal bariyer üzerinde doğrudan etki göstermektedir. İBH hayvan modellerinde, probiyotiklerin özellikle bifidobakterlerin, sitokin salımını etkilediği ve mukozal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (22).

Uzun zincirli yağ asitleri ile yapılmış klinik öncesi çalışmalar omega-3 (n-3) yağ asitlerinin [eikosapentaenoik asit (EPA, 20: 5) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22: 6)] güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (23,24). Hayvan modelleri ve insan klinik deneyleri, kandaki C-reaktif protein, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi ile omega-3 yağ asit düzeyi arasında ters bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (25,26). Deneysel kolit oluşturulan transgenik fareler ile yapılmış bir çalışmada endojen olarak verilen omega-3 yağ asitinin, tüm dokuları koruduğu belirlenmiştir (27).

SONUÇ ve ÖNERİLER

İnflamatuvar bağırsak hastalığında anemi sık rastlanan bir sorundur. Anemi, İBH olan hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu hastalarda demir eksikliği anemisinin tedavisi, eksik olan demirin yerine konması ile olur. Bunun

için parenteral demir, eritropoetin, B₁₂ vitamini, folat, hemolitik anemi, miyelosupresyon tedavisi gibi çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hastaların büyük bölümünde, anemiye ek olarak kronik diyare, steatore (yağlı dışkılama), iştahsızlık görülebilir. Besin tüketiminin azalması, gereksinimin artması, emilimin azalmasına bağlı olarak hastalarda malnütrisyon görülebilmektedir.

Yapılan birçok çalışma immunonütrisyonun, hastalığın patolojisinin azaltılmasında, remisyonun artırılmasında, inflamasyonu azaltıp anemiye karşı koruyabileceğini ortaya koymasına rağmen, elde edilen veriler kesin sonuçlara varmak için yetersizdir. Medikal tedaviye ek olarak yapılacak tıbbi beslenme tedavisinin (immunonütrisyonun), hastalığın seyrine, kişinin yaşam kalitesinin düzeltilmesinde etkili olacağı düşünülmektedir. Bu hastalık grubunda immunonütrisyonun etkilerinin incelendiği araştırmalar, uzun süreli izlenebilen kohort çalışmalar ve meta analizler, konunun daha iyi anlaşılmasına ve çözümlenmesine katkı sağlayacaktır

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut 2004;53:1190-1197.
2. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Niniraki M, Kouroumalis EA. 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;18:421-425.
3. Kalaycı S, Kılıç ZM, Özin Y, Ayaz S, Parlak E, İlker A. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında anemi ve serum eritropoietin düzeyleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2008;7(2):77-82.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). Gut 1996;39(5):690-697.
5. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?. World J Gastroenterol 2006;12(38):6102-6108.
6. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol 2009;43(1):51-55.
7. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1507-1523.
8. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Costanzo F, Guerri M, Masotti M, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. Inflamm Bowel Dis 2013;19:2166-2172.

9. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(13):3542-3551.
10. De la Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:285-293.
11. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Muñoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:429-440.
12. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Haematologica* 2010;95(2):109-205.
13. Schreiber S, Wedel S. Diagnosis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3(3):204-216.
14. Travis SPL, Stange EF, Le'mann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn's Colitis* 2008;2(1):24-62.
15. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010;4(1):28-62.
16. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 785-1794. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055
17. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Pallone F. Treatment with biologic therapies and the risk of cancer in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(2): 8-91.
18. Bewtra M, Lewis JD. Safety profile of IBD: lymphoma risks. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38(4): 669 - 689.
19. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1505 - 1519.
20. Ringel Y, Quigley EMM, Lin HC. Using probiotics in gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2012;1(1):34-40.
21. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A. World gastroenterology practice guideline: Probiotics and prebiotics. *Arab J Gastroenterol* 2008;10(1):33-42.
22. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298(6):807-819.
23. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008;79(3-5):101-108.
24. Groeger AL, Cipollina C, Cole MP, Woodcock SR, Bonacci G, Rudolph TK et al. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. *Nat Chem Biol* 2010;6(6):433-441.
25. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Vanden Heuvel JP, Gillies PJ, West SG et al. Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336(3):909-917.
26. Micallef MA, Munro IA, Garg ML. An inverse relationship between plasma n-3 fatty acids and C- reactive protein in healthy individuals. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(9):1154-1156.
27. Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y, Wang J, Hong S, Dignass A et al. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(30):11276-11281.