

# Kronik Hastalık Anemisi

## Anemia of Chronic Disease

Salih SUBARİ,<sup>a</sup>  
Zeynel Abidin SAYİNER,<sup>a</sup>  
Erdal GÜNDOĞAN,<sup>a,b</sup>  
Mehmet YILMAZ<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Hematoloji BD,  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gaziantep

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Mehmet YILMAZ  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD,  
Hematoloji BD, Gaziantep,  
TÜRKİYE/TURKEY  
mmyilmaz@gantep.edu.tr

**ÖZET** Anemi bir semptom olup yaş ve cinsiyete göre hemoglobin miktarının erişkin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl altında olmasıdır. Kronik hastalık anemisi çoğunlukla normokrom, normositik hipoproliferatif olup farklı hastalıklarla birlikte görülebilir. İnflamasyonun varlığı ile birlikte enfeksiyon ve neoplastik hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir. Son gözlemlerle birlikte travma, diyabet, kalp yetersizliği, immün aktivasyon durumlarında da ortaya çıktığı görülmüştür. Son on yıl içindeki araştırmalarla birlikte inflamatuvar sitokinlerin KHA patogenezinde üstlendiği rol olarak ortaya konmuştur. Son yıllarda saptanan antimikrobiyal peptid hepsidin ile birlikte KHA'nın patofizyolojisi daha iyi anlaşılmıştır. Hepsidin KHA patogenezinde major rol oynadığı, doğal immünite mediatörü ve demir regülatuar peptidi olarak rol aldığı bilinmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi; hepsidin

**ABSTRACT** Anemia is a symptom and hemoglobin levels are lower than 13 g/dl in males and 12 g/dl in females by age and sex. Anemia of chronic disease can be seen in different clinical settings. It is mostly normocytic, normocytic, and hypoproliferative. The relationship between infection with the presence of inflammation and neoplastic diseases are known. With recent observations have been shown to occur trauma, diabetes, heart failure in cases of immune activation. Its role in the pathogenesis of anemia of inflammatory cytokines was clearly demonstrated with research in the last decade. Recently diagnosed antimicrobial peptide hepcidin along with anemia of chronic disease pathophysiology has better understood. Hepsidin plays a major role in the pathogenesis of anemia of chronic disease and is known to play a role in innate immunity mediators and iron regulatory peptide.

**Key Words:** Anemia; hepcidin

## TANIM

Kronik hastalık anemisi(KHA) genellikle normokrom, normositer anemi olup hemoglobin düzeyleri genellikle 10 gr/dl üstünde saptanır. Hipoproliferatif bir anemi olarak ortaya çıkar.<sup>1,2</sup> KHA'nın en sık nedenlerinden biri olmakla birlikte hastaların üçte birinde derin anemi saptanabilir. Yapılan bir çalışmada demir eksikliği, malignite, hemoliz tanısı olmayan ve 2 aylık dönem boyunca hastaneye yatan hastaların yaklaşık %52'sinde KHA saptanmıştır.<sup>1</sup> Yapılan diğer bir çalışmada hemoglobin 12 g/dl civarında saptanan anemi, genel onkolojik popülasyonun %40-60'ında,

non-hematolojik maligniteli 420 hastanın radyoterapi öncesi %58'inde saptanmıştır.<sup>3</sup> KHA patogenezinde birçok faktörün hipoproliferatif duruma katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bilinen inflamatuvar natürde olmayan obezite, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliğinde KHA tipi anemi olması ve inflamatuvar durumlarla ilişkilendirilmesi merak uyandırmıştır.

## PATOGENEZ

Esas olarak eritrosit yaşamındaki kısalma ve eritrosit üretiminde artış KHA'den sorumlu tutulmaktadır. Demir eksikliği anemisinde (DEA) demir depoları azalmasına rağmen KHA da normal veya artmıştır. Düşük serum demiri KHA'da dikkat çekicidir. Hepsidin tariflenmesi ve KHA da anormal demir metabolizması patogeneizde ilk tariflenen durum olmasına rağmen hematopoez supresyonuna katkıda rölatif eritropoetin defekti ve kısa eritrosit ömrünün de katkı sağladığı tespit edilmiştir. KHA'nin oluşmasında patogenetik bazı süreçler ortaya konmuştur. Gastrointestinal demir emiliminde azalma ve demirin makrofaj ile hepatositlerde tuzaklanması sonucu total serum demirini düşmekte (hipoferremi) sonuç olarak yeni hemoglobin sentezlenmemektedir. Eritroid prekürsörlerinin proliferasyonu ve surveyinde hepsidin etkilerinin kanıtları vardır. Artmış eritropoetin düzeyleri saptanabilmesine rağmen muhtemelen eritrosit prekürsörlerinde apoptotik ölüme bağlı olarak eritropoeziste bir artış yoktur. KHA'de birçok anemiden farklı olarak hematokrit düzeyleri ve serum EPO düzeyleri arasındaki zıt ilişki tam olarak saptanamamıştır. EPO göreceli olarak düşük olabilir.<sup>4-7</sup>

Sitokinlerin tariflenmesi ve yapılan deneysel çalışmalarla birlikte hangi mekanizmalarla KHA oluştuğu daha iyi anlaşılmıştır. Endotoksin verilen ratlarda eritrosit yaşamının kısaldığı, INF-gama yüksek transgenik farelerde dalak makrofajları tarafından eritrositlerin ortadan kaldırıldığı saptanmıştır.<sup>8,9</sup> IFN gama haricen uygulanan farelerde makrofajlar tarafından hemofagositozun arttığı gösterilmiştir.<sup>10</sup> İnflamatuvar durumlarda aktive monositler kaynaklı olarak ortaya çıkan IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi sitokinler T lenfositlerden IFN-gama

salınımına yol açıp KHA tablosu oluşturabilir.<sup>11</sup> Özellikle TNF-alfa ve IL-1 beta EPO reseptörlerinde regülasyon kaybına ve eritrosit öncüllerinde ölüme yol açarak kemik iliği eritropoetin yanıtını azaltabilir.<sup>12</sup> KHA'de demir metabolizması düzensizdir. Demir metabolizması hepsidin aşırı üretimi ile değişebilir.<sup>13</sup> Sistemik inflamasyon durumlarında radyoaktif işaretli demir alımı ve eritrosit yaşamındaki azalma çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>8</sup> Tümör nekrozis faktör(TNF)-alfa antagonisti kullanılan romatoid artrit hastalarında IL-6 düzeyinde azalma ile birlikte eritrosit prekürsör apoptozisinde azalma ve anemide iyileşme görülmüştür.<sup>6</sup> Buna benzer şekilde Interlökin-6 reseptör antikorlu tocilizumab ile tedavi edilen idiyomatik artiritli hastalarda anemi insidansında azalma saptanmıştır.<sup>14</sup> Bu gözlemlerde sitokinlerin anemi oluşumunda etkisine katkı sağlanmıştır.

## HEPSİDİNİN KHA'DEKİ ROLÜ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda KHA patogenezinde major sorumlu olarak hepsidin proteini saptanmıştır. Demir metabolizması ile ilgili bir akut faz reaktanı ve doğal immun yanıtın bir komponenti olarak etkisi görülmektedir.<sup>15</sup> Hepsidin, gastrointestinal demir emiliminin, makrofajlarda demir depolanmasının ve net plazma demir konsantrasyonunun ana regülâtörüdür.<sup>16</sup> İnflamasyonlu hastalardaki demir-kısıtlı eritropoezisin esas sebebi hepsidin tarafından aracılık edilen demir sekestrasyonudur. Hepsidin bu işi hepatositlerdeki ve makrofajlardaki depo demirinin plazmaya çıkışını inhibe ederek ve besinlerdeki demirin duodenal enterositlerce emilimini baskılayarak gerçekleştirir. Hepsidin, ferroportin adı verilen demir export molekülünü bağlar ve degrade eder ve böylece eritropoeziste kullanıma girecek demir miktarını azaltır. Artmış plazma ve depo demiri negatif regülâtör etkisi olan hepsidin üretimini artırır ve gıdalardan demir emilimi inhibe edilir. Artmış eritropoez ve demir eksikliğinde hepsidin düzeyleri azalır ve bunun sonucunda hem diyet demirinin emilimi artar, hem de depo demirinin serbestleştirilmesi ve hemoglobün sentezi uyarılır.<sup>17</sup> Anemi ve eritropoezisin hepsidin üzerine direk ve indirekt etkilerinin olduğu sanılmaktadır. Ancak eritropoe-

ziste hangi mekanizmaların hepsidin üretimini etkilediği net olarak bilinmemektedir. Demir export proteini ferroportin eritroblastlarda da vardır ve fonksiyoneldir.<sup>18</sup> Hepsidin tarafından ferroportin azaldığı zaman eritroblastlarda net demir retansiyonu serum demir düzeylerindeki azalmaya rağmen KHA'nın tipik normositik normokromik doğasını açıklayabilir. Hepsidin uyarısı ile duodenal membran ferroportin reseptör dansitesinde azalma ve ferroportin ekspresyon eden makrofaj ve hepatositlerde demir serbestleşmesinde azalma kullanılabilir demirde net azalmaya yol açar.<sup>4,19</sup> Yapılan bir çalışmada; terepentin(turpentin) yağının tek enjeksiyonu, hepsidin mRNA'sında altı kat artış, serum demirinde iki kat düşüşe yol açmıştır.<sup>20</sup> Yapılan başka bir çalışmada inflamasyona bağlı anemi oluşturulmuş rat modelinde hepsidin ekspresyonunun farmakolojik inhibisyonu makrofajlardan demir mobilizasyonuna, eritropoezis stimülasyonuna ve mevcut anemide düzelme ile sonuçlanmıştır.<sup>21</sup> İnsan çalışmalarında maligniteli, infeksiyonlu veya inflamasyonu bulunan hastalarda (CRP düzeyleri >10 mg/dl) hepsidin üretiminde, üriner atılımında, prohepsidin düzeylerinde, hepsidin serum düzeylerinde artış rapor edilmiştir.<sup>15,7,22</sup> Tip1a glikojen depo hastalığı tanısı alan bazı hastalarda hepatik adenomdan sentezlenen hepsidin KHA tablosuna yol açtığı saptanmıştır.<sup>23</sup> Adenom rezeksiyonu ile bu tablo geri dönüşümlü olmuştur. IL-6'nında KHA, demir metabolizması ve hepsidin ile etkileşimi ortaya konmuştur. Bir çalışmada IL-6 ve CRP düzeyleri benzer düzeydeki hemoglobine sahip demir eksikliği anemisine göre on kat yüksek bulunmuştur.<sup>7</sup> Bakteriyel LPS enjeksiyonu yapılan 10 gönüllüde IL-6 düzeylerinin üç saatte dramatik olarak arttığı, takip eden üç saatte hepsidin akut üriner atılımında artış ve serum demirinde önemli derece düşüş saptanmıştır.<sup>19</sup> Klinik olarak KHA ya benzer tablosu olan Castleman hastalarında anti interlökin-6 tocilizumab uygulanması sonrası hepsidin düzeyleri azalmıştır.<sup>24</sup> Bu tedavi ile hastalarda demir parametrelerinde düzelme ve semptomatik iyileşmeyle sonuçlanmıştır. Yapılan çalışmalarla hepsidin mRNA düzeylerinin, büyük oranda IL-6 konsantrasyonu ile korele olduğu, ferroportin ekspresyonundaki azalma ve monosit demir retan-

siyonunda artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. IL-6'nın hepsidin düzeyinin regülasyonunu Jak-Stat-3 sinyal yolağı ile sağladığı görülmüştür.<sup>25</sup> Ayrıca IL-6 tarafından hepsidin aktivasyonunda BMP-SMAD yolunun sağlam olması gerekmektedir. Bu reseptörün spesifik inhibisyonunda IL-6'ya bağlı gelişen aneminin düzeldiği görülmüştür.<sup>26</sup> Hepsidin interlökin-1(IL-1) ile de arttırılabilir.<sup>27</sup> Günümüzde hepsidini tespit edebilecek immünoassay testlerinin geliştirilmesi sayesinde bazı demir bozukluğu tablolarında hepsidin patojenik rolü ile ilgili bilginiz daha da artmaktadır. Böylece ileride oral demir tedavisine yanıtız hale gelen demir-kısıtlı eritropoezise sahip hastaları tanımak ve aneminin düzeltilmesi için IV demir tedavisine ihtiyacı belirlemek mümkün olabilecektir.

### ERİTROPOETİNİN ROLÜ

KHA da diğer anemilerden farklı olarak EPO ve hematokrit düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.<sup>28</sup> KHA'de EPO'nun göreceli eksikliği klinik çalışmalarda açıkça dökümente edilmiştir. RA tanısı olan 41 hastada yapılan çalışmada benzer hemoglobin seviyesi olan DEA'li hastalara göre EPO seviyesi daha düşüktü.<sup>29</sup> Normal renal fonksiyonlu diyabeti olan anemili hastalarda beklenenden düşük EPO seviyeleri rapor edilmiştir. Normokromik, normositik HIV pozitif hastalarda ve akciğer transplant alıcılarında serum EPO seviyelerinin uygunsuz düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup> Son dönem böbrek yetmezlikli EPO dirençli olgularda inflamatuvar sitokinlerde artış daha muhtemeldir.<sup>31</sup> Benzer şekilde, son dönem böbrek yetmezlikli EPO-dirençli olgulardan izole edilen periferik mononükleer hücrelerin muhtemelen ürettiği sitokinler nonrefrakter hastalardan izole edilenlerden daha yüksektir.<sup>32</sup> Sonuç olarak inflamatuvar sitokinlerin varlığında EPO optimal fonksiyonda olmayabilir.

### MOLEKÜLER VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Sitokinler ve hepsidin etkisi ile meydana gelen KHA farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Genel olarak bu mekanizmalar; eritrosit yaşamında kısalma, hepsidin artışı ile demir girişinde, emiliminde ve kullanımında azalma, hematopoetik progenitörlerin direk inhibisyonu ve anemiye EPO

'nun yetersiz yanıtı olarak sıralanabilir. Anemi ile ilişkili hastalıkların çoğunda sitokinlerin böyle önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir ve sitokinlerle aneminin derecesi arasında sıklıkla bir korelasyon vardır. Sitokin aracılı çoğu moleküler mekanizma direk veya indirekt olarak hematopoezisi etkilediği tarif edilmiştir. Birçok çalışma kronik hastalık anemisinin patogenezinde eritrosit yaşam süresindeki kısalmayı öne sürmüştür. Eritrositlerdeki reolojik değişimler (deformite ve aggregasyon) sepsis tanılı yoğun bakım hastalarında gösterilebilir.<sup>30</sup> Ateşin kendisi birkaç gün içerisinde eritrositlerde reolojik değişimlere, eritrosit destrüksiyonunda artışa ve eritrosit kitlesinde %15'e kadar varan azalmaya yol açabilir.<sup>33</sup>

### HEPSİDİN ÖLÇÜMLERİ

Eritropoeizisin hangi mekanizmalarla hepsidin üretimini etkilediği net olarak bilinmemektedir. Aneminin ve eritropoeizisin hepsidin üretimi üzerinde direkt ve indirekt etkilerinin olduğu sanılmaktadır. Bu süreçte rol oynadığı düşünülen aday medyatörler arasında eritroid prekürsörlerden salınan soluble faktörler, azalmış depo demiri ve azalmış plazma demiri sayılabilir.<sup>34</sup> Hepsidin henüz rutin klinik kullanım için uygun olmadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada retikülosit hemoglobin içeriği ile hepsidin-25'in mass spektrometri ile ölçümleri KHA'nın farklı tanı araçları olarak önerilmiştir.<sup>35</sup>

Miyokard infarktüsü, travma gibi akut gelişen durumlarda düşük serum demiri, yüksek ferritin, EPO'ya kısıtlı cevap gibi KHA komponentleri saptanması akut inflamatuvar değişikliklere ve doku hasarına sekonder olduğu düşünülmüştür.<sup>36</sup> Yüz elli hastalık ciddi travma hasta serisinde üriner hepsidin düzeyleri aşırı yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada hepsidin düzeyi, hasar ağırlık skoru (injury severity score-ISS) ve anemi süreci ile pozitif korelasyon, hipoksi ile negatif korelasyon saptanmıştır.<sup>37</sup> Hipoksi hepsidin üretimini hem direkt (hipoksi-inducible faktör sayesinde) hem de indirekt (artmış eritropoietin üretimi ve hızlanmış eritropoezis sayesinde) olarak etkileyebilmektedir.<sup>38</sup> Doksan iki hastanın sepsis kabul edildiği bir seride saptanan yüksek hepsidin düzeyleri, IL-6 ve hemoglobin düşüşü ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>39</sup>

### TANI

Genellikle hafif bir anemi saptanmasına rağmen değişken şiddette olabilir. Hemogloblin düzeyleri 10-11 g/dl civarındadır. Hastaların %20'sinde hemogloblin düzeyi 8 g/dl altında olacak şekilde ağır anemi saptanabilir. Normokrom, normositer olarak tarif edilmesine rağmen vakaların %25'inden azında hipokrom mikrositer anemi vardır ve MCV nadiren 70 fL altındadır. Mutlak retikülosit sayısı genellikle düşüktür (<25000/ $\mu$ L). Retikülositlerin bu düzeyi eritrositlerin üretiminde genel düşüşü yansıtır. Hafif demir eksikliği anemisi varlığında bazı çakışmalara rağmen ret-Hgb 25 pg/hücre üstü cut-off olarak alınması DEA ve KHA ayırımında yardım edebilir. Mevcut anemi tablosuna artmış akut faz reaktanları (sedimentasyon, CRP, ferritin, haptoglobulin, fibrinojen) ve sitokinler (IL-6, IL-10, TNF) eşlik edebilir.<sup>40</sup> Transferin saturasyonu normal veya normalin altında olarak saptanır (%20 hastada). Serum demir konsantrasyonu ve transferin (total demir bağlama kapasitesi olarak bilinir) düzeyi düşüktür. Ferritinin akut faz reaktanı olması ve eğer primer hastalık karaciğer veya dalakta ise yüksek oranda ferritin serbestleşeceğinden dolayı KHA olan hastalarda demir depolarını göstermede zayıftır. KHA'da ferritin normal veya yüksektir. Demir eksikliğinde hücre membranında ve serumda artan transferin reseptörleri (sırasıyla TfR ve sTfR) KHA ayırımında kullanılabilir. Bazı yazarlar sTfR ölçümünün DEA ve KHA'yı ayırabildiğini iddia etse de, yapılan başka çalışmalar sTfR ölçümünün total demir bağlama kapasitesinden kullanışlı olmadığını not etmişlerdir.<sup>41,42</sup> Ferritin indeksi (sTfR/log.Ferritin) 1'in altında ise KHA, 2'nin üstünde ise demir eksikliği veya KHA'ya ek olarak DEA düşünülmelidir. DEA ile ayırımında demir tedavisi verip yanıtı izlemekte bir yol olabilir. DEA'de EPO seviyeleri daha yüksek olmasına rağmen diğer demir parametreleri ile birlikte bu hastalıklar arasındaki ayrımı net göstermeyebilir. Bu durumda inflamatuvar hastalığın akut veya kronik öyküsü KHA için fikir verici olabilir. KHA'ya eşlik edebilen DEA tarif edilen özel eritrosit indeksleri öykü ve tedavi yanıtı ile konulabilir. KHA incelemesinde kemik iliği incelemesi değerli bilgiler vermesine rağmen rutin yapılmaz. Hepsidin etkisi ile

makrofajlardan demir çıkışının azalması incelemede normal veya artmış demir depoları olarak yansır. Eritrosit prekürsörlerde demir azlığı veya yokluğu ek olarak saptanabilir. DEA kemik iliği çalışmalarında makrofaj ve eritrosit öncüllerinde boyanabilen demir yokluğu saptanır.

Ayrıncı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar; mikrositik anemiler; DEA, talasemi, MDS'nin sideroblastik varyantları ve hipoproliferatif anemiler; böbrek hastalıkları, endokrin hastalıklar (hipertiroidi, hipotiroidi, panhipopituitarizm, primer ve sekonder hipoparatiroidizm) olarak akılda tutulmalıdır.

### KRONİK HASTALIK ANEMİSİNİN TEDAVİSİ

KHA tanı hastaları tedavi etmede birinci öncelik altta yatan durumu düzeltmektir. KHA'nın biyolojik adaptif yanıt olduğu ileri sürülmüştür. Düşük serum demir düzeyi demir bağımlı büyüyen mikroorganizmaların büyümesini baskılar.<sup>43</sup> Çoğu hasta semptomsuz orta derecede anemiye sahiptir. Ciddi anemisi olan hastalarda fonksiyon kaybı olabilir ve yaş ilişkili diğer hastalıkları komplike edebilir. KHA'ne katkı sağlayabilecek B12, folat, demir eksiklikleri ve kan kaybının düzeltilmesi klinik düzeltmeye katkıda bulunup transfüzyon ve EPO ihtiyacını azaltabilir. Altta yatan hastalığın tedavi edilmesine rağmen devam eden anemide eritropoietin kullanımı önerilir. Eritropoietin (EPO) ve darbepoetin veya darbepoetin eşdeğer olarak kullanılabilir. KHA da EPO konsantrasyonu ölçümü yardım edebilir. İnflamatuvar tablololu ve EPO düzeyi 500 mU/mL(bazı yazarlar 100 mU/ml önerir) altında olan hastalar rekombinant EPO uygulamasına cevap verebilir. Haftada 3 kez uygulanan EPO'ya eşit etkili haftada tek sefer uygulanan darbepoetin tedavisi verilebilir. EPO ve darbepoetin ile istenen Hb seviyesine ulaşmak için vücut demir depoları yeterli olmalıdır. Bu nedenle hastaların TS saturasyonunu  $\geq$  %20 ve serum ferritin seviyesini  $\geq$  100 ng/ml tutacak şekilde demir tedavisinin verilmesi önerilmektedir. KHA da endojen ve eksojen EPO ya azalmış eritropoetik cevaba rağmen yüksek doz EPO bu hipoproliferasyonun üstesinden gelebilir. Demir desteği sağlanmış hastalarda haftada üç kez 100-150 ü/kg dozunda subkutan uygulanan EPO verilebilir. Yanıt veren hastalarda 2-3 haftada hgb konsantras-

yonunda 0,5 g/dl artış gösterebilir. 6-8 hafta içinde yanıt alınamazsa EPO dozu, haftada 3 kez 300 ünite/kg şeklinde uygulanabilir. 12 haftada Hb düzeyinde anlamlı bir yükselme olmayan hastalarda EPO'ya devam etmenin yararı yoktur.<sup>44</sup> Çoğu klinisyenin uyguladığı şekilde haftada 1 kez 30.000-40.000 ünite subkutan darbepoetin dozu 70 kg'lık bir erişkinde haftada 3 kez 140-190 Ü/kg EPO'ya karşılık gelmektedir.<sup>45</sup> Dört haftalık periyot boyunca cevap yoksa (Hb deki artış <1 g/dl ise) bu doz 60.000 Ü/kg'a artırılabilir. İnflamasyon ilişkili anemi tablolarında (kronik böbrek hastalığı ve kanser gibi) hastalara eritropoiezis uyarıcı ajanların verilmesinin klinik sonuçlarını araştıran bazı klinik çalışmalar yürütülmüştür. Agresif uygulanan eritropoez uyarıcı ajan tedavisinin artmış morbidite (tromboz ya da kardiyovasküler olaylar) ve mortaliteye yol açtığı bulunmuştur. Bir hipoteze göre bu ajanlar tümör hücreleri ya da tümörle ilişkili vasküler endotelde eritropoietin reseptör aktivasyonu yapmakta ve böylece progresyona ya da tromboza neden olmaktadır.<sup>46</sup> Diğer araştırmacılar ise eritropoietin reseptörlerinin tümörlerde işlevsel bir şekilde eksprese edilmediğini ve hematopoietik olmayan hücrelerde mevcut olmadığını rapor etmişlerdir.<sup>47</sup> Yeni rehberlerde bu hastalarda hgb 10 g/dl altına düşmeden veya semptom olmadan bu ajanların başlanmaması belirtilmiştir. Ajanın başlanması gereken durumlarda hastayı allojenik transfüzyon ihtiyacından kurtaracak kadar eritropoez sağlayabilecek en düşük stimulan dozu kullanılmalıdır. Bu tedavilerde her hastanın klinik durumları ve koşulları ayrı ayrı ele alınmalıdır. Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada eritropoezis uyarıcı ajanların kullanımının, sistolik kalp yetmezliği ve hafif/orta anemisi olan hastalarda klinik iyileşme sağlamadığı bulunmuştur.<sup>48</sup> Kritik durumdaki hastalarda EPO'nun fayda zarar analizi yapılmalıdır. EPO tedavisi uygulanan veya uygulanmayan hastalarda oral demir tedavisine yanıtız demeden önce hastalara intravenöz demir uygulanmalıdır. EPO tedavisinin yan etkilerini en aza indirmek için Hb seviyesi 12 g/dl geçmeyecek şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Tüm tedavi rejimlerine rağmen semptomatik olan hastalarda eritrosit süspansiyonu desteği hastanın kliniğine göre verilebilir.



## KAYNAKLAR

- Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989;87(6): 638-44.
- Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966;3(4):351-75.
- Harrison L, Shasha D, ShiaoVA, White C, Ramdeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 8):54-9.
- Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: The hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005;12(2):107-11.
- Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992;180(7):1639-47.
- Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 2002;100(2):474-82.
- Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood* 2006;107(10):1412-8.
- Moldawer LL, Marano MA, Wei H, Fong Y, Silen ML, Kuo G, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989; 3(5):1637-43.
- Libregts SF, Gutiérrez L, de Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, van Ijcken W, et al. Chronic IFN- $\gamma$  production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood* 2011;118(9):2578-88.
- Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, Aliberti J, Filipovich AH, Henson PM, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med* 2011;208(6):1203-14.
- Boutou AK, Pitsiou GG, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Kyriazis G, Argyropoulou P. Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: a case-control study. *QJM* 2012;105(7):657-63.
- Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995;162(1):134-8.
- Ganz T. Molecular pathogenesis of anemia of chronic disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(5):554-7.
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2385-95.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101(7): 2461-3.
- Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117(17):4425-33.
- Nemeth E. Targeting the hepcidin-ferroportin axis in the diagnosis and treatment of anemias. *Adv Hematol* 2010;2010:750643.
- Zhang DL, Senecal T, Ghosh MC, Ollivierre-Wilson H, Tu T, Rouault TA. Hepcidin regulates ferroportin expression and intracellular iron homeostasis of erythroblasts. *Blood* 2011; 118(10):2868-77.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6.
- Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110(7):1037-44.
- Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. Eryth-roferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* 2014;124(16): 2569-74.
- Theurl M, Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, Asshoff M, Haschka D, et al. Hepcidin as a predictive factor and therapeutic target in erythropoiesis-stimulating agent treatment for anemia of chronic disease in rats. *Haematologica* 2014;99(9):1516-24.
- de Mast Q, van Dongen-Lases EC, Swinkels DW, Nieman AE, Roestenberg M, Druihe P, et al. Mild increases in serum hepcidin and interleukin-6 concentrations impair iron incorporation in haemoglobin during an experimental human malaria infection. *Br J Haematol* 2009;145(5):657-64.
- Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; 106(5):1864-6.
- Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood* 2007;109(1):353-8.
- Theurl I, Schroll A, Sonnweber T, Nairz M, Theurl M, Willenbacher W, et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood* 2011;118(18):4977-84.
- Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli S, Patel KV, et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* 2010;115(18):3810-26.
- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322(24):1689-92.
- Baer AN, Dessypris EN, Goldwasser E, Krantz SB. Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 1987;66(4):559-64.
- End A, Stift A, Wieselthaler G, Griesmacher A, Schlechta B, Koppensteiner R, et al. Anemia and erythropoietin levels in lung transplant recipients. *Transplantation* 1995;60(11):1245-51.
- Abe M, Okada K, Maruyama T, Maruyama N, Matsumoto K, Soma M. Relationship between erythropoietin responsiveness, insulin resistance, and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome in hemodialysis patients with diabetes. *Int J Artif Organs* 2011;34(1):16-25.
- Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreño V, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(4):1337-43.
- Karle H. The pathogenesis of the anaemia of chronic disorders and the role of fever in erythrokinetics. *Scand J Haematol* 1974;13(2): 81-6.
- Tanno T, Miller JL. Iron loading and overloading due to ineffective erythropoiesis. *Adv Hematol* 2010; 2010:358283.
- van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, Summo L, Vauléon S, Zöllner S, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer Ixapeptid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood* 2014;124(17): 2643-6.
- Thomas C, Kobold U, Thomas L. Serum hepcidin-25 in comparison to biochemical markers and hematological indices for the differentiation of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(2): 207-13.
- Lasocki S, Millot S, Andrieu V, Lettéron P, Pîlard N, Muzeau F, et al. Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia. *Crit Care Med* 2008;36(8):2388-94.
- Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007;117(7):1926-32.
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(22):2827-35.
- Sihler KC, Raghavendran K, Westerman M, Ye W, Napolitano LM. Hepcidin in trauma: linking injury, inflammation, and anemia. *J Trauma* 2010;69(4):831-7.
- Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc* 2004;52(11):1811-6.
- Suominen P, Möttönen T, Rajamäki A, Irljala K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1016-20.
- Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49(10): 1573-8.
- Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, Wolfe F, Harris ER, Schnitzer TJ, et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990;89(2):161-8.
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, Iosava G, Abdulkadyrov K, Hedenus M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2486-94.
- Hadland BK, Longmore GD. Erythroid-stimulating agents in cancer therapy: potential dangers and biological mechanisms. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4217-26.
- Swift S, Ellison AR, Kassner P, McCaffery I, Rossi J, Sinclair AM, et al. Absence of functional EpoR expression in human tumor cell lines. *Blood* 2010;115(21):4254-63.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368(13):1210-9.