

Kronik Hastalık Anemisi ve Hepsidin

ANEMIA OF CHRONIC DISEASE AND HEPCIDIN: REVIEW

Dr. Mustafa KAPLAN,^a Dr. Emrullah SOLMAZGÜL,^a Dr. Selim NALBANT^a

^aİç Hastalıkları Servisi, GATA Haydarpaşa, İSTANBUL

Özet

Kronik hastalık anemisi, demir eksikliğine bağlı gelişen anemilerden sonra en sık prevalansa sahip olup, akut veya kronik immün aktivasyonun geliştiği hastalıklarda ortaya çıkan bir anemi şeklidir. Bu anemiye ‘inflamasyon anemisi’ de denmektedir. Retiküloendotelial sistem hücreleri ve sitokinler demir homeostazisini, eritroid progenitor hücrelerin proliferasyonunu, eritropoietin üretimini ve eritrositlerin yaşam süresini kontrol ederler. Hepsidin sentezi inflamasyonda veya aşırı demir yüklenmesinde yaklaşık 100 kat artış göstermektedir. Hepsidin keşfi ve demir metabolizmasındaki rolünün tespiti inflamasyon anemisi ve hemokromatoziste yeni tedavi yaklaşımların sağlayacak gibi görünmektedir. Eritropoietine cevapsızlık, bozulmuş demir homeostazisi ve eritroid öncüllerinin proliferasyonundaki problemler gibi durumlar için yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç olduğu kronik hastalık anemisinin patofizyolojisi anlaşıldıkça ortaya çıkmıştır. Bu yöntemlerin başında altta yatan hastalığın tedavisi, eritropoietin kullanımı, demir ve kan transfüzyonları sayılabilir. Eğer hepsidin diğer peptid hormonlar veya sitokinler gibi etki gösteriyorsa, yüzey reseptörlerinin uyarılmasıyla aktive olabilir. Reseptörler ve transduksiyon yolu açığa çıktığında hepsidin antagonistlerinin kullanımı sağlanacaktır. Bu bize inflamasyona bağlı anemi tedavisinde ve eritropoietin tedavisine direnç gelişmesi durumunda hepsidin antagonistlerinin kullanılmasına olanak verecektir.

Anahtar Kelimeler: Hepsidin, anemi, inflamasyon

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:538-544

Abstract

Anemia of chronic disease is the second most prevalent type after anemia due to iron deficiency and occurs in conditions of acute or chronic immune activation. It is also called anemia of inflammation. Anemia of chronic disease is immune driven; cytokines and cells of the reticuloendothelial system induce changes in iron homeostasis, the proliferation of erythroid progenitor cells, the production of erythropoietin, and life span of red cells, all of which contribute to the pathogenesis of anemia. Recent evidence shows that deficient hepcidin response to iron loading may contribute to iron overload even in the much milder common form of hemochromatosis. In anemia of inflammation, hepcidin production is increased up to 100-fold and this may account for the defining feature of this condition, sequestration of iron in macrophages. The discovery of hepcidin and its role in iron metabolism seems to be promising in the development of new treatment approaches for hemochromatosis and anemia of inflammation. Advances in our understanding of the pathophysiology of anemia of chronic disease-including disturbances of iron homeostasis, impaired proliferation of erythroid progenitor cells, and a blunted erythropoietin response to anemia- have made possible the emergence of new therapeutic strategies. These include treatment of the underlying disease and the use of erythropoietic agents, iron, or blood transfusions. In the case of hepcidin having an effect similar to that of peptide hormones or cytokines, it may be activated by the stimulation of superficial receptors. Future strategies may include the use of hepcidin antagonists that overcome iron retention within the reticuloendothelial system, and hormones or cytokines that may effectively stimulate erythropoiesis under inflammatory conditions. Elucidation of the receptor and its transduction pathways should lead to the development of hepcidin antagonists, some of which may be useful in the treatment of anemia of inflammation, a condition often resistant to erythropoietin therapy.

Key Words: Hepsidin, anemia, inflammation

Kronik hastalık anemisi, demir eksikliğine bağlı gelişen anemilerden sonra en sık prevalansa sahip olup, akut veya kronik immün aktivasyonun geliştiği hastalarda ortaya

çıkan bir anemi şeklidir.^{1,2} Bu anemiye ‘inflamasyon anemisi’ de denmektedir. Kronik hastalık anemisi ile ilgili en sık rastlanan hastalıklar Tablo 1’de görülmektedir.

Patofizyolojik Özellikleri

Kronik hastalık anemisinin patogenezinde immün mekanizmalar rol oynar. Retiküloendotelial sistem hücreleri ve sitokinler; demir homeostazisini, eritroid progenitor hücrelerin proliferasyonunu,

Geliş Tarihi/Received: 26.04.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.08.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Selim NALBANT
GATA Haydarpaşa, İç Hastalıkları Servisi
Haydarpaşa, İSTANBUL
nalbantselim@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Kronik hastalık anemisinde altta yatan bazı hastalıklar.

Hastalıklar	Prevalansı %
Enfeksiyonlar (akut veya kronik)	18-95
• Viral enfeksiyonlar (HIV)	
• Bakteriyel	
• Parazitik	
• Fungal	
Maligniteler	30-77
• Hematolojik	
• Solid tümörler	
Otoimmün hastalıklar	8-71
• Romatoid artrit	
• SLE	
• Sarkoidozis	
• İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	
Solid organ transplantasyonu sonrası kronik rejeksiyon	8-70
Kronik böbrek yetmezliği ve inflamasyon	23-50

eritropoietin üretimini ve eritrositlerin yaşam süresini etkilemektedirler. Eritropoezis, kronik hastalık anemisi nedeni olarak kemik iliğinin tümör hücreleri tarafından, HIV enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu, malaria gibi mikroorganizmalar tarafından infiltrasyonu sonucu etkilenmiş olabilir.³ Daha da ötesi, tümör hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokinler ve serbest radikaller üreterek eritroid progenitor hücrelerine zarar verir. Kanama epizodları, vitamin eksikliği (kobalamin ve folik asit), hipersplenizm, otoimmün hemoliz, renal disfonksiyon, radyoterapi ve kemoterapiler ile anemi daha da artıyor olabilir.⁴

Renal yetmezliğe bağlı olarak gelişen üremik toksinlerin birikimi, antiproliferatif etki gösterip eritropoietin üretimini azaltmakla beraber, diğer nedenler de unutulmamalıdır. Örneğin, bu hastalarda immün hücrelerinin diyaliz membranı ile etkileşimi veya sık tekrarlayan enfeksiyon atakları kronik immün uyarıya neden olarak, kronik hastalık anemisindeki gibi tipik vücut demir homeostazisinde değişiklikler olabilir.⁵

Demir Metabolizmasının Anahtar Regülatörü Hepsidin Yapısı

Hepsidin doğuştan immünitenin yeni bir mediatörüdür. Farklı vücut sıvılarının antimikrobiyal

özelliklerinin çalışmaları sırasında Park isimli araştırmacı tarafından insan idrarından hepsidin adı verilen yeni bir peptid elde edildi. Karaciğerde sentez edilmesi nedeni ile “hep” adını, in vitro antimikrobiyal özelliği nedeniyle de “cidin” tanımı yapılmıştır.⁶

Majör hepsidin formu 4 disülfid bağlantısı ve 25 aminoasit kalıntısı ile katyonik bir peptiddir. Predominant kısmı 25 aminoasit içermesine rağmen 2 kısa formu 20 ve 22 aminoasitlik formu da bulunmuştur. Diğer antimikrobiyal peptidlere benzer olarak bakteri membranını parçalamaktadır. Hepsidin ekspresyonu serum ferritini ile koreledir. Demir yüklenmesi durumunda ve inflamasyonda artarlar.

Hepsidin sentezi inflamasyonda veya aşırı demir yüklenmesinde büyük oranda artar. Transgenik fare modellerinden elde edilen kanıtlarda hepsidin ince bağırsaklarda demir emiliminde, plasentadan demir taşınmasında ve makrofajlardan demir açığa çıkmasında negatif düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Hepsidin anahat rolü juvenil hemokromatozisi olan 2 ailede homozigot olarak etkilenmiş hepsidin gen mutasyonu ile doğrulanmıştır. İnflamasyon anemisinde hepsidin 100 kat artış göstermektedir ve makrofajlarda demir sekestrasyonunda ve bu tür anemilerin tespitinde ölçülebilir. Hepsidin keşfi ve demir metabolizmasındaki rolünün tespiti, inflamasyon anemisinde ve hemokromatoziste yeni tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olabilir.⁶

Demir Homeostazisi

Kronik hastalık anemisinin bir belirtisi olarak demir homeostazisinin bozulması, artmış emilime ve retikuloendotelial sistem hücrelerinde demir retansiyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle dolaşımdaki demirin retikuloendotelial sistemde depolanması sonucunda eritroid progeniter hücrelere demir aktarılamamakta ve demir kısıtlı eritropoezis meydana gelmektedir.

Kronik inflamasyonlarda demirin makrofajlara geçişi özellikle eritrofagositozis veya protein divalent metal transporter 1 (DMT-1) transmembran proteini yoluyla gerçekleşmektedir.⁷ Mikroorganizmaların invazyonu, malign hücrelerin dolaşım-

da bulunması veya otoimmün disregülasyon T hücrelerinin (CD3+) ve monositlerin aktivasyonuna neden olarak kronik hastalık anemisinin altında yatan temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadırlar. Bu hücreler immün mekanizmayı uyarmakta ve T hücrelerinden interferon- γ , monosit ve makrofajlardan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 salgılanmasına yol açmaktadırlar. IL-6 ve liposakkaritler akut faz reaktanı olarak hepsidin hepatic sekresyonunu arttırmalar ve hepsidin demirin duodenal emilimini engeller. İnterferon- γ , lipopolisakkaritler ve her ikisi de makrofajlardaki DMT-1 ekspresyonunu ve ferröz demir (Fe+2) alımını arttırmalar.⁸ Anti-inflamatuar sitokin olan IL-10, monositlere, transferrine bağlı demir alımını ve transferrin reseptör ekspresyonunu arttırarak transferrin reseptör ekspresyonunu düzenler.⁹

Sonuç olarak, TNF- α 'nın etkilediği makrofajlar, eritrositlerin membranlarını hasara uğratmakta ve fagositoza neden olurlar. İnterferon- γ ve lipopolisakkaritler makrofajlardaki demir transportunu sağlayan ferroportin-1 ekspresyonunu baskılamakta ve bunu da hepsidin aracılığıyla gerçekleştirmektedirler. Aynı zamanda TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10, ferritin ekspresyonunu arttırarak makrofajlarda demir retansiyonunu stimüle etmektedir. Özet olarak bu mekanizmalar dolaşımdaki demir konsantrasyonunu azaltmakta ve böylece eritrositlerde demir kullanımını azalmaktadır. TNF- α ve interferon- γ böbreklerdeki eritropoietin üretimini inhibe etmektedirler. TNF- α , interferon- γ ve IL-1 direkt olarak eritroid progenitör hücrelerin çoğalmasını ve olgunlaşmasını inhibe etmektedirler. Ek olarak demir kullanımının sınırlanması, eritropoietinin biyolojik aktivitesinin inhibisyonu ile anemi gelişmektedir.

Kronik hastalık anemili hastalarda eritroid prekürsörlerinin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu sağlayan "Erythroid Burst-Forming Unit (E-BFU)" ve "Erythroid Colony Forming Unit (E-CFU)" bozulmuştur.² Bu durum hücrelerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu sağlayan bu yapıların IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α ve IL-1'in inhibitör etkisiyle ilişkilendirilmiştir. IFN- γ hemoglobin konsantrasyonları ve retikülosit sayılarıyla ters ilişki göstermesi nedeniyle en potent inhibitör ola-

rak görülmektedir. Altta yatan mekanizma olarak muhtemelen sitokin aracılı artmış apoptozise bağlı ve özellikle de seramid oluşumu gibi progenitor hücrelerdeki eritropoietin reseptörlerinin ekspresyonunun azalması ile ilişkilidir. Bozulmuş eritropoietin yapısı ve aktivitesi de kök hücre faktörü gibi diğer hemopoietik faktörlerin ekspresyonunun azalmasına neden olur.^{2,10} İlaveten sitokinler nitrik oksit (NO) ve superoksit anyonları gibi labil serbest radikalleri uyarak progenitör hücreler üzerine direkt toksik etki yaparlar.¹¹

Eritropoietin temel olarak eritroid hücre proliferasyonunu regüle eder. Eritropoietin ekspresyonu doku oksijenizasyonu ve hemoglobin seviyeleri ile ters orantılı bir ilişki içinde olup, aneminin derecesi ile semilogaritmik (lineer) bir ilişkisi vardır. Kronik hastalık anemisinde eritropoietin cevabı bütün durumlarda olmamakla beraber genellikle aneminin derecesi ile uyumlu değildir.^{12,13} IL-1 ve TNF- α 'nın in vitro olarak eritropoietin ekspresyonunu direkt olarak baskıladığı, eritropoietin aracılı transkripsiyon faktörlerinin bağlanma afinitelerini etkilediği ve ayrıca eritropoietin üreten hücreleri hasara uğrattığı gösterilmiştir.¹⁴ Eritroid progenitör hücrelerin eritropoietine cevabı altta yatan kronik hastalığın ciddiyeti ve IFN- γ veya TNF- α gibi sitokinlerin konsantrasyonları ile ters orantılıdır. Bu oranın artması E-CFU formasyonu düzeltmek için daha yüksek miktarda eritropoietine ihtiyaç duyulmasına yol açmaktadır.¹⁵

Eritropoietin cevabı daha sonra proinflamatuar sitokinlerin inhibitör etkileriyle azaltılır. Buna 'eritropoietin reseptörlerinin down regülasyonu, demirin hücre proliferasyonu ve hemoglobin sentezi için kullanılabilirliğinin kısıtlanması' eşlik eder. Sonuç olarak inflamasyon sırasında artmış eritrofagositoz, azalmış eritrosit yarı ömrüne ve bununla beraber sitokinler ve serbest radikaller tarafından oluşturulan eritrosit hasarına neden olur.^{16,17}

Laboratuvar Değerlendirilmesi

Kronik hastalık anemisi normokrom normositik bir anemi olup genellikle ılımlıdan (hemoglobin düzeyi 9.5 gr/l) orta seviyeye değişen (hemoglobin düzeyi 8.5 gr/l) bir özellik gösterir. Düşük retikülosit sayısı, düşük eritrosit üretimine

işaret eder. Kesin tanı eşlik eden kan kaybı, kullanılan ilaçların etkileri ve talasemi gibi doğumsal hemoglobin sentez bozukluklarının dışlanmasıyla konur. Kronik hastalık anemisinin değerlendirilmesinde ayrıca, hipokrom mikrositer anemi olan demir eksikliği anemisinin ayırt edilmesi için tüm vücut demir tayini de gereklidir. Bu iki aneminin arasındaki fark, demir eksikliği anemisinde kesin bir demir eksikliği varken, kronik hastalık anemisi patofizyolojisinin multifaktöryel olmasıdır.

Hem kronik hastalık anemisinde hem de demir eksikliği anemisinde serum demir ve transferrin saturasyonları azalmıştır. Buna karşılık demir eksikliği anemisinde kesin demir eksikliği ve hipoferremi varken kronik hastalık anemisinde transferrin saturasyonu düşüğü primer olarak serum demir seviyeleri düşüğüne, bu da retiküloendotelyal sistemde demir akümülyasyonuna bağlıdır. Demir eksikliği anemisinde transferin saturasyonu daha da düşük seviyelerde bulunabilir. Çünkü demir taşıyıcısı olan transferrinin serum konsantrasyonları artmıştır. Bununla beraber kronik hastalık anemisinde transferin seviyeleri normal veya düşüktür. Demir eksikliğinin altta yatan nedeni araştırılırken hikaye muhtemel bir diyet nedenini ekarte edecek şekilde incelenmelidir. Sıklıkla demir eksikliği artmış menstrüel kanama, ülseratif gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları, GİS kanamaları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, anjiyodisplaziler, kolon adenomları, GİS kanserleri ve parazitik enfeksiyonlar gibi patolojik kan kaybı nedenlerini işaret eder.

Ferritin demir depolarının belirteci olarak kullanılır ve 15 ng/mL'nin altında demir depolarının eksildiğini gösterir. Buna rağmen 30 ng/mL'lik bir ferritin seviyesi birçok toplumda demir eksikliği anemisi için daha iyi bir pozitif prediktif değer sağlar. Kronik hastalık anemili hastalarda ferritin seviyeleri normal veya artmıştır, ancak bu durumda demirin retiküloendotelyal sistemde artmış depolanma ve retansiyonu ile birlikte immün aktivasyona bağlı ferritin seviyelerinin artışı da rol oynamaktadır (Tablo 2).¹⁸

Soluble transferrin reseptörü membran reseptörünün bir parçası olup, eritropoiezis için demirin düşük olduğu durumlarda, demir eksikliği anemi-

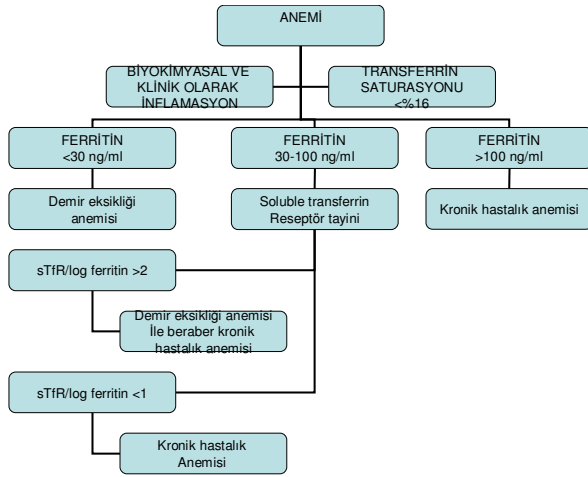
Tablo 2. Kronik hastalık anemisi ile demir eksikliği anemisi arasındaki farklar.

	Kronik hastalık anemisi	Demir eksikliği anemisi	Her iki durumda
Serum demir	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Transferrin	Azalmış veya normal	Artmış	Azalmış
Transferrin saturasyon	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Ferritin	Normal veya artmış	Azalmış	Azalmış veya normal
Soluble transferrin reseptör	Normal	Artmış	Normal veya artmış
Soluble transferrin reseptörünün log ferritine oranı	Düşük (<1)	Yüksek(>2)	Yüksek(>2)
Sitokin düzeyi	Artmış	Normal	Artmış

sinde artar. Buna karşılık soluble transferrin reseptörleri kronik hastalık anemisinde inflamatuvar sitokinler tarafından negatif olarak etkilenmesi 'nedeniyle normalden pek farklılık göstermez'. Soluble transferrin reseptör tayini ile saf kronik hastalık anemisini (normal veya yüksek ferritin düzeyi ve düşük soluble transferrin reseptör düzeyli), demir eksikliği anemisinin eşlik ettiği kronik hastalık anemisinden (düşük ferritin düzeyi ve yüksek soluble transferrin düzeyli) ayırımında yardımcıdır (Şekil 1). Saf kronik hastalık anemili hastalarla karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisinin eşlik ettiği kronik hastalık anemili hastalar daha sıklıkla mikrositik anemili olup anemileri daha ciddi olmaya eğilimlidir.^{19,20}

Soluble transferin reseptör konsantrasyonlarının logaritmik ferritin seviyelerine oranı da ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Oranın 1'den düşük olması kronik hastalık anemisine işaret ederken, 2'den yüksek olması demir eksikliğinin eşlik ettiği kronik hastalık anemisini gösterir. Hipokromik eritrositlerin veya retikülosit hemoglobin içeriğinin tayini de kronik hastalık anemili hastalarda demir kısıtlı eritropoiezin tespitinde yararlı olabilir.

Eritropoietin seviyesinin ölçümleri ancak 10 gr/dL'nin altındaki hemoglobin değerlerinde yararlıdır. Çünkü daha yüksek hemoglobin konsantras-



Şekil 1. Kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanı algoritması.

yonlarında eritropoietin seviyeleri normal sınırlardadır. Eritropoietin seviyeleri kronik hastalık anemilerin eritropoietik ajanlarla tedavisinde oluşan cevabın tahmin edilmesi için analiz edilmiştir. Hemogloblin seviyelerinde veya retikülosit seviyelerindeki değişiklikler eritropoietin tedavisine cevabı göstermektedir.

Tedavi

Kronik hastalık anemisi tedavisinde 2 temel prensibin göz önünde bulundurulması gerekir. Birincisi, anemi kompensatuar mekanizmaların devreye girmesine (kardiyak output artışı gibi) yol açabilir, diğeri de anemiye yol açan beraberinde bulunduğu durumların göz önüne alınması gerekmektedir. Böylece özellikle 65 yaş üstü koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi durumların bulunması halinde aneminin tedavi edilmesi gerekir. Bu hastalarda hemogloblinin 12 gr/dL'nin üstünde tutulması hayat kalitesinde artışa yol açar.

Konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve benzeri durumlarda kronik hastalık anemisi sıklıkla izlenir. Kronik hemodiyaliz hastaları, kronik hastalık anemisi için genel bir örnektir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında hemogloblinin 8 gr/dL civarında olması, hemogloblinin 12 gr/dL civarında olmasına göre 2 kat fazla ölüm riskine sahiptir.²¹ Bu durum 100.000 hastayla yapılan ça-

lışmada gösterilmiştir.²¹ Aynı çalışmada hematokritin %33-36 civarında olmasının diyaliz hastalarında düşük ölüm riski ile beraber olduğu gösterilmiştir.

Demir tedavisinin potansiyel zararlı etkilerini kronik hastalık anemili hastalarda inceleyen çalışmaların yapılması gerekmektedir. Prospektif, çok merkezli, diyaliz hastalarıyla yapılan bir çalışmada hematokriti 30'un altındaki hastalarda, demir desteği ve eritropoietin kullanılarak 42'nin üstünde tutulmaya çalışılan hastalar araştırılmış, ancak mortalite oranının yüksek hematokrit seviyelerinde daha fazla olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla optimal hematokrit seviyesi tespit etmek genelde mümkün olmamaktadır. Kronik hastalık anemisinin tedavisinde altta yatan hastalığın tedavisi dikkate alınmalı, sadece anemi tedavi edilmemelidir.

Tedavi Seçenekleri

Transfüzyon

Sıklıkla kullanılan hızlı ve efektif bir tedavi seçeneğidir. Hemogloblin 8 gr/dL'nin altında olduğu ciddi anemilerde kanama gibi durumlarla beraber olan komplike durumlarda ve hemogloblin 6.5 gr/dL'nin altında ise etkili bir yaklaşımdır. Transfüzyonun immünomodülasyona yol açmasıyla ilgili etkilerin klinik yansımaları tam olarak bilinmemektedir. Kanser ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında uzun süreli transfüzyon tedavisi demir yüklenmesine ve HLA antijenlerinde desensitizasyon nedeniyle renal transplantasyon açısından sakınca doğurabileceğinden kılavuzlar tarafından önerilmemektedir.

Demir tedavisi

Oral demir duodenumdan zayıfça emilmektedir.²² Kronik hastalık anemisinde demir tedavisi tartışmalıdır. Mikroorganizmalar ve tümör hücrelerinden demirin RES'e aktarılması önemli bir savunma mekanizmasıdır. Proliferasyonu inhibe etmektedir. Hemodiyaliz hastalarında bakteriyemi riskini tespit etmek için yapılan bir çalışmada, parenteral demir alan hastalarda transferin saturasyonu yüzde 20'nin üstünde ve ferritin 100 ng/mL üstünde olduğunda belirgin yüksek bakteriyemi riskinin bulunduğu tespit edilmiştir.²³

Diğer taraftan demir yüksek toksisitesi olan serbest oksijen radikallerinin oluşumuna yol açarak, doku hasarı ve endotel disfonksiyonuna neden olup akut kardiyovasküler olaylara neden olmaktadır. Yine de demir tedavisi anti-TNF etki ile romatoid artrit hastalığının aktivitesini azaltabilir, kronik inflamatuvar bağırsak hastalarında hemoglobinin seviyelerinin yükselmesine yol açabilir. Yoğun eritropoiezle beraber olan durumlarda fonksiyonel demir eksikliği gelişebilir. Parenteral demir tedavisinin kemoterapi alan malignite hastalarında ve diyaliz hastalarında eritropoietik ajanlarla yapılan tedaviye yanıtı arttırdığı gösterilmiştir. Mevcut veriler mutlak demir eksikliği olan ve eritropoietik tedaviye yanıtı olmayan kronik hastalık anemisi tedavisinde demir desteği yapılmasının gerektiğini bildirmektedir. Yüksek ve normal ferritin seviyelerinde kronik hastalık anemili hastalarda demir desteğine gerek olmadığı bildirilmektedir (Tablo 3).

Eritropoietik ajanlar

Kemoterapi alan hastalarda, kronik böbrek yetmezliği hastalarında ve miyelosüpresyon yapılan HIV enfeksiyonlu hastalarda bu ajanlar kullanılabilir. Miyelodisplastik sendromda %25, multipl miyelomda %80, romatoid artrit ve kronik böbrek hastalığında ise tedavi etkinliği %95'tir. Proinflamatuvar sitokinlerin arttığı kronik hastalıkta ise etkinlikleri düşüktür. Epoetin alfa, beta, darbepoetin alfa'nın reseptör aktiviteleri, farmakolojik modifikasyonları farklı olduğundan doz ayarlamaları ve tedavi şemaları farklıdır. Bu ajanların kullanımının anti-inflamatuvar etkiler yaptığı bilinmek-

Tablo 3. Kronik hastalık anemisinde tedavi seçenekleri.

Tedavi	Kronik hastalık anemisi	Kronik hastalık anemisi ile beraber demir eksikliği
Alta yatan hastalığın tedavisi	Evet	Evet
Transfüzyon	Evet	Evet
Demir tedavisi	Hayır	Evet
Eritropoietik ajanlar	Evet	Evet, demir tedavisine cevap vermeyen hastalarda

tedir. Ayrıca over, prostat, meme, böbrek, karaciğer gibi dokularda eritropoietin reseptörleri mevcuttur. Eritropoietin tedavisinin bu dokuların malignitelerinde etki göstermesi, antiproliferatif etkileriyle çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.

Rutin uygulamalarda eritropoietin alan tümör hastalarında hedef hemoglobin seviyesinin 11-12 gr/dL olması gerektiği bildirilmektedir.²⁴ Tedavinin monitarizasyonunda, eritropoietin kullanımı öncesi demir eksikliği dışlanmalıdır. Tedavinin ilk 4 haftası boyunca haftada bir, bu süre sonunda ise 2 haftalık aralarla hemoglobin seviyeleri takip edilmelidir. Hemoglobin seviyeleri 1 gr/dL daha az artış gösterirse, demir durumu değerlendirilmelidir. Demir kısıtlı eritropoiez yok ise eritropoietin dozunda %50 artış yapılmalıdır. Optimal doza 8 hafta sonunda yanıt alınmadığında, hasta eritropoietine yanıtı olarak değerlendirilmelidir.

Sonuçlar

Kronik hastalık anemisinin patofizyolojisi anlaşıldıkça, demir homeostazisindeki bozulmalar, eritroid öncüllerinin bozulmuş proliferasyonu, eritropoietine cevapsızlık gibi durumlarda yeni tedavi stratejilerinin gerekli olduğu tespit edilmiştir. Bunlar, alta yatan hastalığın tedavisi, eritropoietin kullanımı, demir ve kan transfüzyonları olarak sayılabilir. Eritropoietin reseptörleri olan tümör hücrelerinde bu ajanın kullanımıyla ilgili çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

Hepsidin mRNA ölçümleri hemokromatozisli hastalarda parsiyel hepsidin yetersizliğinin çoğunda ve genel hemokromatoziste demir yüklenmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Bu hipotez doğruysa, hepsidin replasmanı peptid formları veya küçük moleküler agonistleri kullanılarak hemokromatozis tedavi edilebilir. Hepsidin diğer peptid hormonlar veya sitokinler gibi muhtemelen, yüzeyel reseptörlerinin uyarılmasıyla aktive olabilir. Reseptörler ve transdüksiyon yolu açığa çıktığında hepsidin antagonistlerinin gelişimini sağlayacaktır. Bu bize inflamasyona bağlı anemi tedavisinde ve eritropoietin tedavisine rezistans durumlarında hepsidin antagonistlerinin kullanılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96.
2. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116-21.
3. Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR. Iron status and the outcome of HIV infection: An Overview. *J Clin Virol* 2001;20:111-5.
4. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16:36-41.
5. Eschbach JW. Anemia management in chronic kidney disease: Role of factors affecting epoetin responsiveness. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1412-4.
6. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
7. Andrews NC. The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:991-4.
8. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003;101:4148-54.
9. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol* 2002;169:2204-9.
10. 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;162:134-8.
11. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1995;96:1085-92.
12. 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;322:1689-92.
13. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996;87:4824-30.
14. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555-9.
15. Means RT Jr, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991;78:2564-7.
16. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637-43.
17. Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology* 2002;16(9 Suppl 10):25-33.
18. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-16.
19. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
20. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49:1573-8.
21. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-9.
22. Andrews NC. Anemia of inflammation: The cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004;113:1251-3.
23. Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R, Balakrishnan VS, Snyderman DR, Jaber BL. Iron storage indices: Novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1090-4.
24. Winn RJ. The NCCN guidelines development process and infrastructure. *Oncology* 2000;14:26-30.