

Dr. Deniz ENGİN GÖK¹
Dr. Teoman DOĞRU¹
Dr. Vedat TURHAN²
Dr. Fikri KOCABALKAN¹

YAŞLILARDA KRONİK HASTALIK ANEMİSİNİN TANISI VE TEDAVİSİ

DIAGNOSIS AND THE TREATMENT OF THE CHRONIC DISEASE ANEMIA IN THE ELDERLY

ÖZET

Kronik hastalık anemisi (KHA) yaşlı hastalarda veya kanser, kronik enfeksiyon (osteomyelit, infektif endokardit, kronik üriner sistem enfeksiyonu, tüberküloz, kronik fungal hastalık gibi) veya inflamasyon (romatoid hastalık, SLE, yanıklar, şiddetli travma, akut ve kronik hepatitler) gibi kronik hastalıklarda bulunur. Aneminin derecesi genellikle alta yatan hastalığın derecesine bağlıdır. Kronik hastalık anemisinin patolojisinde en az 3 faktör sorumlu tutulmaktadır. İlki, kırmızı kürelerin ömürlerinin kısalmasıdır. KHA'de normalde 120 günlük bir ömre sahip olan alyuvarların yaşam süreleri 60-90 güne düşer. Bunun alyuvarların yaşam sürelerini kısaltan bazı substans ya da faktörlerin salgılanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ateş de alyuvarların iskeletini tahrip ederek katkıda bulunuyor olabilir. KHA patogeneğinde ikinci faktör, gastrointestinal traktüsten demir absorpsiyonunda azalmadır. Üçüncü ve son faktör ise, kemik iliğinin kısalması alyuvar yaşam süresi ve yalancı demir eksikliği durumlarına karşı yetersiz eritropoietin cevabıdır. KHA'lı hastalar genellikle hafif ile orta şiddetli bir anemi tablosuna sahiptirler ve hemoglobin düzeyleri de nadiren 8 gr/dl'nin altındadır. Bu anemi tedricen gelişir ve %25-%40'luk hematokrit düzeylerinde stabil hale gelir. KHA'de ortalama eritrosit hacmi (OEH) genellikle normaldir fakat bu hastaların yaklaşık %15-20'sinde OEH düşük olabilir. Eğer OEH düşük ya da normal ise, demir metabolizmasına yönelik testler endikedir. Nadiren bu anemi inflamatuvar bir hastalığın ya da malignite gibi gizli bir sürecin başlangıç manifestasyonudur. Bundan dolayı KHA teşhis edildiğinde klinisyen alta yatan muhtemel hastalığa yönelik araştırmalarını genişletmelidir. KHA'nin tedavisi alta yatan hastalığın tedavisine dayanır. Gerekli görülürse tam kan transfüzyonları yapılır. Bazı hastalar rekombinan eritropoietin enjeksiyonlarına cevap verir. Eritropoietinin hemoglobin ve hematokrit düzeylerini normalleştirdiği ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kronik hastalık anemisi, Demir eksikliği anemisi, Eritropoietin, Yaşlılık, Geriatrı.

ABSTRACT

Anemia of chronic disease (ACD) is found in elderly patients or those with chronic illness such as cancer, chronic infection (osteomyelitis, infective endocarditis, pelvic inflammatory disease, chronic urinary tract infection, tuberculosis, chronic fungal disease) or inflammation (rheumatoid disease, SLE, burns, severe trauma, acute and chronic hepatitis). The degree of the anemia usually depends upon the severity of the underlying disease. At least three factors are implicated in the pathology of this type anemia. The first is a shortened life span of the red blood cell (RBC). The normal life span of a RBC is 120 days. In ACD, this number decreases to 60 to 90 days. It is felt that this may be due to some type of substance or factor which acts to decrease RBC survival. Fever may also contribute to this shortened survival by damaging the RBC. The second factor in the pathogenesis of ACD is decreased iron absorption from the GI tract. Third and the last factor is an impaired erythropoietin response of the bone marrow to the decreased RBC life span and the pseudoiron deficiency. Patients with ACD usually pre-sent with a mild to moderate anemia, with a hemoglobin rarely less than 8 gr/dl. This anemia develops gradually and the stabilises at hematocrit levels between 25% to 40%. ACD usually have normal MCVs. but in approximately 15% to 20% of patients the MCV can be low. If MCV is low or normal, iron metabolism testing would be indicated. Rarely this anemia is the initial manifestation of an occult process such as inflammatory or malignant disease in the body. Once the diagnosis of ACD is established, the clinician should extend the investigation to establish a cause. Therapy consists of treating the underlying illness and, if necessary transfusion of the packed RBC. Some patients will respond to recombinant erythropoietin injections, which have been shown to result in improved hemoglobin and hematocrit and enhanced quality of life.

Key Words: Anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, Erythropoietin, Elderly, Geriatrics.

Geliş: 06.09.2000 Kabul: 04.12.2000

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı-ANKARA

İletişim: Dr. Deniz ENGİN GÖK: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 06018-Etilik-ANKARA
Tel: (0312) 304 40 22

GİRİŞ

Anemi kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalma olarak tanımlanabilir. WHO kriterlerine göre hemoglobini 13 gr/dl'den düşük erkekler ve 12 gr/dl'den düşük olan kadınlar anemik olarak kabul edilirler ve mortalite riskleri erkeklerde 2.3 ve kadınlarda da 1.6 kat daha fazladır (7,15). Yine WHO kriterlerine göre 85 yaş ve daha üstü yaşlılarda mortalite riskinde artış anemi ile birliktelik gösterir (7). Kronik hastalık anemisi sideropenik olup; subakut veya kronik inflamatuvar hastalıklar ve maligniteler sonucu ortaya çıkar. Vücut demir depolarının normal olmasına rağmen, hipoferreminin bulunması kuraldır. Buna karşın nonsideropenik anemiler vital organlar veya endokrin bezlerin yetmezliğinin bir sonucudur. Anemilerin fizyopatolojisi multifaktöryel olup, altında mutlak veya rölatif hipoeritropoietinemi yatar.

Tedavi; altta yatan hastalığın tedavisi ve gerektiğinde eritrosit süspansiyonu uygulanmasıdır. Bazı hastalarda, rekombinan eritropoietin enjeksiyonları ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinde yükselme ve yaşam kalitesinde artma sağlanmaktadır (1).

Klasik olarak kronik hastalık anemisi; hafiften orta derecede kadar uzanan bir anemi tablosudur. Bu tablo subakut veya kronik hastalıklarla beraberdir. Serum demir düzeyi düşüktür (hipoferremi), vücut demir depoları doludur. Nutrisyonel anemiler (demir, vitamin B-12 ve folat eksikliği) bu tanımlamanın dışında tutulur (8).

Kronik hastalık anemisi; demir eksikliği anemisi ve talassemiden sonra üçüncü sıklıkta görülen anemi nedenidir. Genelde demir eksikliği anemisi şeklinde yanlış tanı konulmaktadır. Bu sık yapılan hata sonucunda, birçok hasta uygunsuz demir desteği tedavisi görmektedir.

Bu makalede yaşlılarda kronik hastalık anemisinin fizyopatolojisi, ayırıcı tanısı ve tedavi yaklaşımı konusunda bilgi verilmektedir.

SINIFLANDIRMA

Yaşlı hastalarda hafif düzeyde aneminin tipik belirtileri; yorgunluk ve aktivite azalmasıdır. Anemisi olan yaşlı bireyler, tıkaçıcı damar hastalıklarına genç bireylere oranla daha fazla eğilimlidir. Bu hastalarda iskemik semptom veya belirtiler (anjina pektoris veya intermittan kladikasyon gibi) söz konusu olabilir. Hastaların çoğunda en belirgin klinik semptom ve bulgular, aneminin kendisinden ziyade altta yatan hastalığı yansıtmaktadır. Hipertansiyon ve DM gibi pek çok kronik hastalığın anemiyle ilişkisi yoktur. Bu nedenle bazı otörler kronik hastalık anemisi teriminin "inflamasyon anemisi" terimiyle değiştirilmesini önermektedirler (14).

Kronik hastalık anemisi iki ana gruba ayrılır (Tablo 1):

1. Sideropenik veya klasik anemi: Subakut veya kronik inflamatuvar süreç veya maligniteye bağlı olarak ortaya çıkan kronik hastalık anemisi.

2. Nonsideropenik anemi: Daha çok karaciğer, böbrek veya endokrin bezler gibi hayati organların yetmezliği ile birlikte ortaya çıkar.

Sideropenik Anemi

Başlangıçta, kronik hastalık sideropenik anemisi hipokromiktir ve hipoferremi ve bazı inflamatuvar hastalık tipleri ile birlikte görülür (8). Anemi daha şiddetlenir ve kronikleşirse mikrositik hale dönüşür. Bu tip anemiler dereceli olarak 1-2 aydan sonra ortaya çıkar ve hematokrit (Hct) %30-35 arasında stabil hale gelir.

Laboratuvar bulguları: Kronik hastalık sideropenik anemisi ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC) düşük veya normal, ortalama eritrosit hacminin (MCV) normal veya düşük, serum demir seviyesinin düşük,

Tablo-1: Kronik hastalık anemilerinin sınıflandırılması

Anemi tipi	Nedeni	Örnekler
• Sideropenik	Subakut-kronik enfeksiyonlar	Pulmoner apse, pnömoni, mikobakteriyel enfeksiyon, endokardit, kronik fungal enfeksiyon, osteomyelit, pelvik inflamatuvar enfeksiyon, kronik üriner sistem enfeksiyonu, menenjit
	Subakut-kronik enflamasyonlar	Kollajen damar hastalığı, ağır travma, yanıklar, miyokard infarktüsü
	Maligniteler	Karsinoma, akut veya kronik lösemiler, NHL, Hodgkin hastalığı, multipl myeloma
	İdiyopatik hastalıklar	
• Nonsideropenik	Mutlak hipoeritropoietinemi	Kronik böbrek yetmezliği
	Rölatif hipoeritropoietinemi	Karaciğer yetmezliği, tiroid yetmezliği, adrenal yetmezlik, pituitör yetmezlik, hipogonadizm

transferrin düzeyinin normal veya düşük, total demir bağlama kapasitesinin düşük veya normal, düşük demir-transferrin saturasyonu, serbest eritrosit protoporfirininin yükselmiş olması ve artmış serum bakır düzeyi (seruloplazminde artış) ve bazen de ferritin düzeylerinde yükselme ile (akut faz reaktanı) beraberdir.

Bu bulgular sıklıkla yanlış tanıya yönlendirebilir. Demir ve demir transferin saturasyonunun düşük olması; yanlışlıkla demir eksikliği anemisi olarak tanımlanabilir. Oysa sideropenik anemi, düşük transferrin ve yüksek ferritin düzeyi ile karakterize iken; demir eksikliği anemisi, yüksek transferrin ve düşük ferritin düzeyi ile karakterizedir. (Tablo 2). Bu ayırım uygunsuz demir tedavisinin önlenmesi yönünden önemlidir.

PATOFİZYOLOJİ

Gerçekte bir "yalancı demir eksikliği anemisi" olan kronik hastalık sideropenik anemisine patofizyolojik olarak 3 olay katkıda bulunur:

1. Eritrosit ömrünün kısalması/hemoliz: Eritrositlerin normal ömürleri 120 gündür. Kronik hastalık anemisinde bu sayı 60 ila 90 güne düşmektedir. Bunun sebebi olarak ise, eritrositlerin ömrünü kısaltan bazı substans ya da faktörlerin salgılanılabileceğine inanılmaktadır. Muhtemel diğer sebepler arasında makrofajların artmış fagositik aktivitesi veya bakteriyel toksinlerin ya da tümör sekresyonlarının yol açtığı emoliz de yer almaktadır.

2. Gastrointestinal sistemden demir absorpsiyonunun azalması: Kronik hastalık anemili hastalarda kemik iliğinin prusya mavisi ile boyanması aşırı miktarda demir depolarını gösterse bile, demirin bu depolardan plazmaya transferinde bir defekt varmış gibi görünmektedir (normalde yaşlı eritrositlerin içindeki demir, karaciğer ve dalaktaki makrofajlar tarafından tutulur). Bu demir transfer defekti için iki hipotez öne sürülmüştür. İlki; solubl demir taşıyıcı protein

olan apotransferrin, retikuloendotelial sistemdeki makrofajlara bağlanır ve transferrin şeklindeki demiri alır. Transfer-rine bağlanan makrofajlar kemik iliğine dolaşım ile geçer ve hemoglobin üretimi için eritropoetik öncüller burada demirden arınırlar. Demirin transferi ile birlikte apotransferrin plazmaya geri döner. Diğer bir hipoteze göre ise apolaktoferrin adlı demir bağlayıcı bir başka protein malign ve inflamatuvar durumlarda aşırı miktarlarda üretilir ve normalden daha fazla miktarlardaki demiri bağlayarak plazmaya çok az demirin geçmesine sebep olur (10). Bunun sonucunda makrofajlar içinde demir depolanması olur ve bu demir eritropoez için kullanılamaz.

3. Anemiye kemik iliği cevabının azalmış olması:

Azalmış oksijen taşıma kapasitesine karşı organizmanın normal cevabı EPO üretiminin artırılmasıdır. EPO böbrekler tarafından sentez edilmektedir ve eritrositlerin üretimini hızlandırmaktadır. EPO kemik iliğindeki eritrosit prokürsörlerini stimule ederek maturasyonlarını ve dolaşıma salıverilmelerini hızlandırmaktadır. KHA'de ya EPO yetersizliği söz konusudur ya da yeterince EPO varlığına rağmen kemik iliğinin cevapsızlığı söz konusudur (11). Normal şartlar altında kemik iliği, eritrosit üretimini arttırabilir fakat KH-A'de bu gerçekleşmez. Çünkü subakut veya kronik inflamasyon durumlarında gama interferon, TNF- α (doku nekrosis faktör- α) ve İnterlökin-1 (İL-1) kemik iliği cevabını baskılamaktadır (9,12). İL-1, diğer demir bağlayıcı protein olan apolaktoferrin'in nötrofillerden salınımını stimule eder. Apolaktoferrin, apotransferrin ile demire bağlanmak için yarışır. KHA'de anemi hafif ile orta derecede olup, hemoglobin nadiren 8 gr/dl'nin altına düşer. Bu anemi giderek gelişir ve hematokrit düzeyleri %25 ile %40 arasında stabil hale gelir (12). Nadiren, bu anemi organizmadaki inflamatuvar yanıt ya da malignite gibi gizli bir sürecin ilk manifestasyonu olabilir. Bu nedenle KHA teşhis edildiğinde klinisyenin araştırmalarını etiyojiye yönelik olarak genişletmesi faydalı olacaktır.

Tablo-2: Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi arasındaki farklar

Parametre	Kronik hastalık anemisi	Demir eksikliği	Ortalama değerler
MCV (OEH)*	Normal	Düşük	76-100 fentolitre
Serum demiri	Düşük	Düşük	40-150 mcg/dl
Transferrin (TIBC)	Normal-Düşük	Yüksek	216-399 mg/dl
Transferrin saturasyonu	Düşük (<%15)	Düşük	%30-60
Ferritin	Normal-Yüksek	Düşük	16-216 ng/ml (erkek) 4-161 ng/ml (kadın)
Serbest eritrosit protoporfirini	Yüksek	Yüksek	35 mcg/dl
Serum bakırı (seruloplazmin)	Yüksek	Normal	75-150 mcg/dl

(*): Ortalama Eritrosit Hacmi

Malignitelerde Anemi

Malignitelerle birlikte görülen anemiler, kronik hastalıklardaki sideropenik aneminin hem fenotipi hem de fizyopatolojisi ile benzerlik gösterir. Bununla beraber malignite-lerde görülen anemiye kısmen veya tamamen komplike eden faktörler de vardır (Tablo 3). Bunlar başlıca; miyelofitizi (kemik iliğinin metastatik kanser hücreleri ile infiltre olması), otoimmün paraneoplastik sendromlar (aplastik anemi, pür eritrosit aplazisi, otoimmün hemoliz) ve müsin salgılayan adenokarsinomalarda görülen paraneoplastik mikroanjyopatik hemolizdir (13).

Kronik hastalıktaki sideropenik anemide olduğu gibi, malignitelerdeki durum da hipoeритроpoietinemiye bağlıdır.

Tablo-3: Malignitelerde anemiye yol açan faktörler

Nonsideropenik Anemiler

Vital organ yetmezliğinin neden olduğu kronik hastalıklarda nonsideropenik anemi gelişir. Bu tip anemiler genelde normokrom normositer tipte olup, mutlak veya rölatif hipoeритроpoietinemi sözkonusudur.

Kronik Renal Yetmezlik

Organ yetmezliği sonucu ortaya çıkan nonsideropenik anemiler içinde en sık görülen, kronik böbrek yetmezliği sonucu ortaya çıkan anemidir. EPO böbreklerde yapıldığından hemostat bozulur ve anemi meydana gelir (hematokrit düzeyi genellikle %20-25 arasında değişir). Karaciğerde az miktarda EPO üretimi olduğundan hematokritin daha da düşmesi önlenir. EPO sentezindeki yetmezliğe ilave olarak, üremik toksinlerin de eritrositlerin yaşam süresini etkilediği ve kronik böbrek yetmezliğinde görülen anemiden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinde görülen anemi multifaktöriyel olup nonmegaloblastik makrositik anemidir. Karaciğer yetmezliğindeki anemiye katkıda bulunan faktörler başlıca;

- Rölatif hipoeритроpoietinemi
- Eritrositlerin yaşam süresinin kısalması ("spur cell hemolysis")
- Portal hipertansiyona bağlı plazma volümünün artması
- Gastrointestinal kanama ve demir eksikliği
- Nutrisyonel folat eksikliği
- Alkol kullanımına bağlı karaciğer yetmezliği olanlarda etanolün neden olduğu hem biyosentezinin kesintiye uğraması ve ineffektif eritrosit yapımı.

Spur hücreli hemoliz; karaciğer yetmezliğindeki anormal lipid metabolizması sonucunda, eritrosit membranında kolesterol-fosfolipid oranının fosfolipid aleyhine bozulmasına bağlıdır. Yüzey alanı-volüm ilişkisinden dolayı kolesterol-fosfolipid oranının bozulması akantosit oluşumuna (spur hücreler) neden olur ve bu hücreler dalakta hemen yıkılırlar (3).

Hipotiroidizm

Hipotiroidi olgularının %22'sinde hipokrom-mikrositer anemi, %43'ünde normokromik- normositer ve %35'inde de makrositer anemi görülür. Hipokromik mikrositer anemi gerçek demir eksikliği sonucu ortaya çıkar. Bunun nedeni tiroid hormon yetersizliğine bağlı demir absorpsiyonundaki azalma ve aklorhidri tablosudur.

Hipotiroidi olgularında görülen normokrom normositer aneminin nedeni rölatif hipoeритроpoietinemidir. Hipotiroidide metabolizmanın azalmış olması, hemostati da düşürür. EPO düzeyi düşüklüğü fizyolojik olup, metabolizma hızının azalmasına bağlı olarak hematokrit normale getirilir.

Hipotiroidi olgularında görülen makrositik anemi, genellikle megaloblastik anemi olup B-12 vitamin eksikliği veya pernisiyöz anemiye bağlıdır. Otoimmün bozukluk olması hipotiroidizmde sık görülen bir beraberliktir. İntrinsik faktör ve/veya parietal hücre sitoplazmalarına karşı antikor gelişmiş olmasından kaynaklanabilir.

Azalmış Eritrosit Üretimi

Kronik hastalığın sideropenik anemisi
Demir eksikliği (gastrointestinal malignitelerde kan kaybı)

Miyelofizik anemi (kemik iliğine tümör metastazı)
Paraneoplastik/otoimmün
Aplastik anemi
Saf eritrosit aplazisi
Miyelodisplazi (pre-lösemi)
Megaloblastik anemi
Folat eksikliği
Vitamin B12 eksikliği

Hemolitik Anemiler

Otoimmün/paraneoplastik (lenfoproliferatif hastalıklar)
Mikroanjyopati
Müsinöz adenokarsinoma
Kemoterapi (özellikle mitomycin -C)
Hipersplenizm

Hipoadrenalizm

Adrenal bez yetmezlikli (Addison hastalığı) kişilerde, hipotiroidizmden farklı olarak başlangıçta anemi yoktur. Hastalar kortikosteroid replasman tedavisine başladıktan sonra anemik hale gelirler. Hematokrit düzeyi yalnızca normal sınırlardadır; çünkü plazma volüm eksikliğine bağlı olarak dehidratasyon durumunda bu sonuç görülür. Endokrin yetersizlik tedavi edildiğinde plazma volümü artar ve anemi ortaya çıkar. Kortikosteroid tedavisine başladıktan 1-2 ay sonra anemi düzelir. Hipotiroidizmde olduğu gibi, fizyolojik olarak EPO üretimi azdır ve hematokrit değerinin normalizasyonu metabolik ihtiyaçların azalması ile birlikte olur.

Hipopituitarizm

Burada görülen anemi sekonder hipotiroidizm ve hipoadrenalizmin bir fizyopatolojik sonucu olduğu gibi hipogonadizmin de sekonder etkilerindedir.

Hipogonadizm

Normokrom normositer tipte bir anemidir ve sadece erkeklerde görülür. Androjenlerin EPO üretimini stimüle ettiği ve buna bağlı olarak, erkeklerin kadınlardan daha fazla eritrosit sayısına sahip olduğu bilinmektedir. Kastre edilen erkeklerin hematokrit düzeyi kadınlara karşılaştırıldığında, normal sınırlarda düşüş olduğu görülür. Hipogonadizm, rölatif hipopituitarizmiye neden olabilir.

Yaşlı erkeklerde düşük serum testosteron düzeyi ve yüksek seks hormon bağlayıcı globulin düzeyi söz konusudur ve hipogonadizmde görülen hematolojik bulgular görülür. Si-rotik, kronik böbrek yetmezlikli veya hemakromatozisli hastalar özellikle risk altındadır. Hipogonadizm prostat kanserli hastalarda orşiektomi veya hormonal tedavi sonucu ortaya çıkan ve hedeflenen bir sonuçtur.

TEDAVİ

Öncelikle kronik hastalıkların sideropenik anemisi demir eksikliğinden ayırt edilmeli; uygun tedavi kararları verilerek, yanlış olarak aşırı demir yüklemekten kaçınılmalı ve anemiden sorumlu altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği dışında, diğer kronik hastalıklara bağlı anemilerde direkt olarak anemiye yönelik tedavi uygulanmasını gerektirecek bir durum yoktur.

Endokrin bez yetmezliğine bağlı nonsideropenik anemi vakalarında eksik olan hormonun yerine konması anemiye düzeltilecektir. Şuna dikkat edilmelidir ki; hipotiroidizmde demir eksikliği, demir replasman tedavisine ve vitamin B12 eksikliği de parenteral vitamin B12 enjeksiyonlarına cevap verir.

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde transplantasyon yapıldığında, transplant başarılı olur ise anemi düzellecektir.

Transplantasyon öncelikle çocuklara ve genç erişkinlere yapılmasına karşın selektif olgularda 7. dekattaki hastalara da uygulanmaktadır.

TRANSFÜZYONLAR

Çeşitli durumlarda altta yatan hastalığın tedavisi mümkün veya etkili olmayabilir. Refrakter maligniteler, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalar, transplantasyon için uygun bulunmayan olgular, belirgin kronik infeksiyonu olanlar (örn. atipik mikobakteriyel infeksiyonlar) ve çeşitli kollajen vasküler hastalıklar (örn. skleroderma, miks kollajen vasküler hastalık veya refrakter sistemik lupus eritematozis) bu durumlara örnek olabilirler. Bu gibi durumlarda anemi zamanla çok ciddi boyutlara ulaşabilir. Geçmişte eritrosit transfüzyonu tedavinin ana unsurunu oluşturmaktaydı. Transfüzyon anemiyi düzeltse bile tedavinin fiyatı, zamana olan ihtiyaç, ve viral ve bakteriyel infeksiyonların bulaşma riski bu tedavi yönteminin korkuları komplikasyonları idi.

Transfüzyon tedavisi yaşlılarda konjestif kalp yetmezliği gibi tıbbi problemlere de yol açabilmektedir. Yaşlı hastalar ani volüm değişikliklerini tolere edemeyebilirler. Bu nedenle transfüzyon yaşlı kişilerde rölatif olarak kontrendikedir (6).

Rekombinan Eritropoetin

Transfüzyona alternatif olarak anemiye düzeltmek için rekombinan insan eritropoietin (Eprex R) enjeksiyonları yapılabilir. Bu tedavi kesin veya rölatif hipopituitarizmiye düzeltme esasına dayanır.

Çeşitli klinik çalışmalarla, bu ilacın kronik hastalık anemisi tedavisindeki yeri araştırılmıştır. İlk çalışma rekombinan EPO ile kronik böbrek yetmezliğindeki (KBY) anemiye düzeltme amacıyla yapılmıştır (4). Araştırmacılar parenteral rekombinan EPO uygulanmasında doza bağlı olarak aneminin düzeldiğini ve hematokrit değerinin yüksek doz EPO uygulaması ile düşük doz EPO uygulanmasına göre daha hızlı yükseldiğini göstermişlerdir.

Rekombinan EPO'nun romatoid artrit, malignite ve kanser kemoterapisine bağlı anemiler gibi diğer kronik hastalık anemilerinde faydalı olduğu bulunmuştur (4,13). Tedavi ile hemoglobin/hematokritte yükselme, eritrosit süspansiyonu ihtiyacında azalma ve yaşam kalitelerinde meydana gelen artma sonucunda kronik hastaların kendilerini daha iyi hissetmeleri sağlanmıştır (5).

Rekombinan EPO uygulanması ile eritrosit parametrelerinde kalıcı düzelmeler sağlanır. Transfüzyonlarda görülen yükselme geçicidir ve hastalarda görülen enerji ve aktivite artışı dikkat çekicidir. EPO dozu bu çalışmalarda 25-250 ünite/kg SC haftada 3 kez veya haftada 2 kez 150-600 Ü/kg İV şeklindedir.

Maligniteye bağlı anemisi olan hastalar sıklıkla rekombinan EPO tedavisine hastalar kemoterapi alsın veya almasın iyi cevap verirler.

Azidotimidin'e bağlı anemisi olan hastalarda serum EPO düzeyleri 500 İÜ/L'nin üzerinde ise rekombinan EPO'ne daha az cevap alınacağına dair bazı deliller olsa da serum EPO düzeyleri 600 İÜ/L'nin üzerinde olmasına rağmen rekombinan EPO enjeksiyonlarına cevapsız kalan vakalara ilişkin çok sayıda anekdotal bildiri de mevcuttur.

Rekombinan EPO'nun çok az yan etkisi vardır. Renal yetmezliği olanlarda hipertansiyonun alevlenmesi sık karşılaşılan bir durumdur fakat normal renal fonksiyonu olanlarda genelde hipertansiyon gelişmemektedir. Ayrıca rekombinan EPO'nun retiküloendotelial sistemde hapsedilmiş olan demir depolarını hareket geçireceği ve bunun da bazı insanlardaki demir eksikliğini maskeleye-meyeceği görülmektedir (4).

Yaşlılarda rekombinan EPO kullanımı için kesin kontrendikasyonlar yoktur. Bununla beraber hipertansiyonla veya renal yetmezliği olanlarda kan basıncının artışı görülebileceğinden dikkatli olmak gerekir.

KHA'li hastalarda görülen semptom ve bulgular çoğu zaman altta yatan hastalık ile açıklanır. Sık görülen semptomlar, kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, halsizlik, miyalji ve artraljidir. Bu semptomlar belirgin değildir ve sıklıkla anemiden haftalar hatta yıllar önce görülmeye başlar. Anemi genellikle hafiftir ve ilerleyici değildir. Anemi genellikle 3-4 haftalık bir dönem boyunca sinsi olarak gelişir. Kronik hastalık anemileri şöyle sınıflandırılabilir:

- Sideropenik (düşük serum demiri) anemi subakut veya kronik inflamasyon veya malignite sebebi ile görülür.
- Nonsideropenik anemi; vital organ veya endokrin bez yetmezliği sebebi ile ortaya çıkar.

Bu şartlar altında aneminin patofizyolojisi multifaktoriyel olup, en sık altta yatan problem kesin veya rölatif hipereritropoetinemidir.

Sideropenik aneminin ayırıcı tanısında demir eksikliğinden ayırımı önemlidir ve böylece hastaya gereksiz demir yüklenmesi önlenmiş olur.

Bu tip anemilerde esas olan altta yatan hastalığın tedavisidir. Anemi ciddi boyutlardaysa ve hastanın hipoksik semptomları var ise, eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna gerek duyulabilir.

Eğer transfüzyon kontrendike ise, kronik hastalık anemili hastalarda parenteral rekombinan EPO enjeksiyonuna cevap alınabilir. EPO tedavisinin bazı hasta gruplarında hemoglobinin ve hematokrit düzeylerini arttırdığı ve hastaların yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Boyd HK, Lappin TR: Erythropoetin deficiency in the anemia of chronic disorders. *Hur J Haematol* 1991 Apr; 66(4): 198-201.
2. Brown EB: Anemia of Chronic Disease. Recognize it and exclude other red cell disorders. *Consultant* 1991; 23(11):235-243.
3. Damon LE: Anemias of chronic disease in the aged: diagnosis and treatment. *Geriatrics* 1992 Apr; 47(4):47-54, 57.
4. Escback JW, Kelly MR, Haley NR et al: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321; 158-163.
5. Evans RW, Roden B, Mannines DC. And the Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group: The Quality of Life of Haemodialysis Recipients Treated with Recombinant Human Erythropoietin. *JAMA* 1990; 263:825-830.
6. Henry DH: Changing patterns of care in the management of anemia. *Semin Oncol* 1992 Jun; 19(3 suppl):3-7.
7. Izaks GJ, Westendorp RGJ, Knook DL; The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999; 281; 1714-1717.
8. Jandl JH: The hypochromic anemias and other disorders of iron metabolism. In: Jandl JH (ed). *Blood: Textbook of Haematology*, Boston: Little, Brown and Co., 1987: 181-236.
9. Krantz SB: Erythropoietin. *Blood* 1991; 77: 419-434.
10. Lee GR: The anemia of chronic disorders. in: Cann CC, (ed). *Wintrobe's Clinical Haematology*, 9 th ed. Philadelphia: Lea- Febiger, 1993: 840-854.
11. Means RT Jr: Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995 Jan; 13(1):32-37.
12. Moliterno AR, Spivak JL: Anemia of Cancer. *Haematology/Oncology Clinics of North America* 1996; 10(2):345-349.
13. Peeters HR, Jangen-Lavrenic M, Bakker CH, Vreugdenhil G et al: Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anemia of chronic disease; utility measures correlate strongly with disease activity measures. *Rheumatol Int* 1999; 18(5-6):201-206.
14. Pieroni L, Foglietti MJ, Andreuz JP, Albou D, Nafziger J: Factors involved in the anemia of chronic disorders in the elderly patients. *Gerontology* 1997; 43(6):326-334.
15. Richer S: A practical guide for differentiating between iron Deficiency. *Anemia and Anemia of Chronic Disease in Children and Adults*. 1997 April; 22(4):82-101.