



VIA MEDICA

[www.gastroenterologia.viamedica.pl](http://www.gastroenterologia.viamedica.pl)**Anna M. Pietrzak**Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

# Przyczyny i leczenie niedokrwistości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

## Causes and therapy of anemia in inflammatory bowel disease

### STRESZCZENIE

Niedokrwistość jest częstym i poważnym problemem u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ). Najczęstszymi, zazwyczaj współistniejącymi, przyczynami niedokrwistości są niedobór żelaza i przewlekłe zapalenie. Niedobór żelaza jest spowodowany jego niedostateczną podażą, za małą suplementacją, zaburzonym wchłanianiem bądź nadmierną utratą z aktywnych zmian zapalnych. Natomiast przewlekłe zapalenie prowadzi do niedokrwistości w mechanizmie zahamowania erythropoezy między innymi poprzez sekwestrację żelaza w tkankach oraz zmniejszenie produkcji erytropoetyny. Do rzadszych przyczyn niedokrwistości należą niedobór witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego, hemoliza i polekowe uszkodzenie szpiku. Niezależnie od przyczyny i stopnia niedokrwistość wymaga leczenia, przede wszystkim optymalnego

leczenia choroby zapalnej jelita. W leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza stosuje się suplementację dożylną lub doustną do czasu odbudowania magazynów ustrojowych. Niedokrwistość chorób przewlekłych, poza uzupełnieniem żelaza wymaga czasem podawania erytropoetyny. Witaminę B<sub>12</sub>, którą podaje się pozajelitowo, a czas leczenia zależy od przyczyny niedoboru. Należy pamiętać o suplementacji kwasu foliowego u kobiet ciężarnych stosujących sulfasalazynę. Pozostali chorzy nie wymagają profilaktycznej substytucji. Wszyscy pacjenci z NChZJ wymagają systematycznej kontroli parametrów czerwonokrwinkowych, niezależnie od aktywności choroby.

**Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 68–73****Słowa kluczowe: niedokrwistość, nieswoiste choroby zapalne jelit, żelazo, niedokrwistość w chorobach przewlekłych**

### ABSTRACT

Anemia is a common and serious problem in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Most common causes of anemia are iron deficiency and chronic inflammation. Iron deficiency is a consequence of dietary restrictions, malabsorption or intestinal bleeding. In active disease, inflammatory mediators may alter iron metabolism, erythropoiesis and erythrocyte survival. Other less common causes of anemia include vitamin B<sub>12</sub> and folic acid deficiencies, hemolysis and drug induced bone marrow suppression. Treatment should be considered for all patients with hemoglobin concentration below normal. Most important goal of treatment is to achieve remission of IBD. Iron deficiency anemia requires intravenous or oral

iron supplementation until hemoglobin, serum ferritin and transferrin reach the normal levels. Erythropoietic agents (with intravenous iron) are effective for the treatment of anemia of chronic disease. Patients with a macrocytic anemia due to vitamin deficiency should be treated with vitamin B<sub>12</sub> and/or folic acid. Folic acid should also be supplemented in all pregnant women receiving sulfasalazine. There is no need for prophylactic supplementation of the folic acid in the rest of patients. All IBD patients require systematic assessment of their blood irrespective of disease activity.

**Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 68–73****Key words: anemia, inflammatory bowel disease, iron, anemia of chronic disease****Adres do korespondencji:**Lek. Anna M. Pietrzak  
Klinika Gastroenterologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5  
02–781 Warszawa  
tel.: 22 546 23 28  
faks: 22 546 30 35  
e-mail: [anpietrzak@gmail.com](mailto:anpietrzak@gmail.com)

### WSTĘP

Niedokrwistość jest najczęstszym pozajelitowym objawem nieswoistych chorób zapal-

nych jelit (NChZJ) dotyczącym 1/3 pacjentów ogółem i 3/4 chorych hospitalizowanych [1–3]. Występuje ona tak powszechnie, że często uznaje się ją za nieunikniony objaw choroby,

**Tabela 1.** Przyczyny niedokrwistości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit [1, 9]

Częste	Niedobór żelaza Niedokrwistość chorób przewlekłych
Rzadsze	Niedobór kwasu foliowego Niedobór witaminy B <sub>12</sub> Leki
Rzadkie (< 1%)	Hemoliza Zespoły mielodysplastyczne Aplazja
Choroby towarzyszące	Celiakia, rak jelita, obfite miesiączki

a przez to nie rozpoznaje i nie leczy. Także w wytycznych dotyczących postępowania w NChZJ rozpoznawaniu i leczeniu niedokrwistości poświęca się niewiele uwagi [4, 5]. Tymczasem dowiedziono, że niedokrwistość jest niezależną przyczyną obniżenia jakości życia i zdolności do pracy [6], a także częstym powodem hospitalizacji i przetoczeń krwi [7, 8].

Do najczęstszych przyczyn niedokrwistości należą niedobór żelaza, stwierdzany u 49–74% chorych i przewlekłe zapalenie, które dotyczy połowy pacjentów [9–13]. Innymi, nie tak częstymi przyczynami, są niedobór kwasu foliowego obserwowany u ponad 20% pacjentów, niedobór witaminy B12 rozpoznawany u 15% chorych, przede wszystkim w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz leki [14–19]. Do rzadkich przyczyn niedokrwistości należą hemoliza, zespoły mielodysplastyczne i aplazja szpiku — także najczęściej polekowe. Należy pamiętać, że w tej grupie chorych, częściej niż w populacji, występują inne choroby mogące prowadzić do niedokrwistości, takie jak celiakia, rak jelita czy obfite krwawienia miesiączkowe (tab. 1).

### MECHANIZMY I LECZENIE NAJCZĘSTSZYCH PRZYCZYN NIEDOKRWISTOŚCI

Najczęstszą przyczyną niedokrwistości jest niedobór żelaza. U pacjentów z chorobami zapalnymi jelit niedobór ten jest przeważnie spowodowany jawnym bądź utajonym krwawieniem ze zmian zapalnych. Osoby z aktywną chorobą często ograniczają przyjmowanie pokarmów z powodu bólu brzucha czy nudności, co prowadzi do niedożywienia i niedostatecznej podaży żelaza. W przypadku zajęcia górnego odcinka przewodu pokarmowego w chorobie Leśniowskiego-Crohna dochodzi do nieprawidłowego wchłaniania przez zmienioną zapalnie błonę śluzową dwunastnicy i jelita czczego. Samo leczenie niedokrwistości może nasilić

zmiany zapalne w trakcie doustnej podaży żelaza. Jest to związane z uszkodzeniem błony śluzowej przez aktywne rodniki hydroksylowe powstające w trakcie utleniania żelaza (szczególnie jeśli używane są preparaty o powolnym uwalnianiu) [20]. Aż nazbyt często czas leczenia i dawki żelaza są niewystarczające, co stanowi czynnik predysponujący do szybkiego nawrotu niedokrwistości [21]. Normalizacja stężenia hemoglobiny w surowicy nie jest równoznaczna z uzupełnieniem niedoborów zmagazynowanego żelaza.

W leczeniu niedokrwistości najważniejsze znaczenie ma prawidłowe leczenie choroby zapalnej jelita. Jeśli choroba ma ciężki przebieg, a niedokrwistość jest głęboka (stężenie hemoglobiny < 8 g%), wówczas, niezależnie od przyczyny konieczne jest przetaczanie preparatów krwiopochodnych. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono niedokrwistość z niedoboru żelaza (stężenie hemoglobiny poniżej 12 g% u kobiet i 13 g% u mężczyzn) z towarzyszącym niskim stężeniem ferrytyny (< 30 ng/ml u osób bez biochemicznych wykładników zapalenia i < 100 ng/ml u osób z aktywnym zapaleniem) i zmniejszoną saturacją transferyny (< 16%), należy wdrożyć suplementację żelaza, nie tylko do czasu normalizacji parametrów czerwonych krwinek, lecz do uzupełnienia magazynów ustrojowych [22]. Suplementacja żelaza u pacjentów z jego niedoborem, bez towarzyszącej niedokrwistości, powinna być zależna od nasilenia objawów NChZJ i chorób współistniejących, na których przebieg może niekorzystnie wpływać niedostateczna podaż tlenu (przede wszystkim choroby układu sercowo-naczyniowego). O prawidłowej odpowiedzi na leczenie świadczy normalizacja lub wzrost stężenia hemoglobiny o przynajmniej 2 g% w ciągu 4 tygodni terapii, co ma miejsce u 70–80% pacjentów.

Preferowaną drogą podania żelaza jest droga dożylna, bezwzględnie wskazana u pa-

$$\begin{aligned} \text{Niedobór żelaza [mg]} &= \text{masa ciała [kg]} \times \\ &\times (\text{hemoglobina należna} - \text{hemoglobina aktualna}) [\text{g/l}] \times \\ &\times 0,24 + 500 \text{ mg}^* \text{ na uzupełnienie zapasów} \\ &^* \text{u osób} \geq 35 \text{ kg (u osób} < 35 \text{ kg} - 15 \text{ mg/kg)} \end{aligned}$$

**Rycina 1.** Formuła Ganzoniego pozwalająca wyliczyć niedobór żelaza

ejentów ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g%, w przypadku nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie doustne i w czasie równoczesnego leczenia erytropoetyną.

Niedobór żelaza wylicza się z formuły Ganzoniego (ryc. 1) uwzględniającej masę ciała, aktualne i należne stężenie hemoglobiny oraz wewnątrzustrojowe magazyny żelaza. Wyliczoną dawkę całkowitą podaje się w odstępach 2–3-dniowych, w dawkach jednorazowych zalecanych przez producenta. Na rynku polskim dostępne są preparaty Venofer, Cosmofer i Ferinject (tab. 2). Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia jednorazowymi dawkami standardowymi 500, 1000 i 1500 mg kompleksem żelaza i karboksymaltozy [23].

Suplementacja doustna jest wygodniejsza, ale należy wziąć pod uwagę, że fizjologicznie z przewodu pokarmowego wchłania się około 20–30 mg żelaza w ciągu doby. Jedna piąta chorych ma objawy nietolerancji na tyle uciążliwe, że wymagają odstawienia leku [12]. Dawka żelaza podawanego doustnie nie powinna przekraczać 100 mg w przeliczeniu na elementarne

żelazo na dobę, stosowane długo, nawet do pół roku po ustąpieniu niedokrwistości. Do takich preparatów należą: Ferrum Lek w postaci tabletek i syropu, Hemofer prolongatum, Sorbifer i Tardyferon (tab. 3). Leczenie uznaje się za zakończone, jeśli stężenie ferrytyny we krwi jest większe niż 100 ng/ml (a według niektórych autorów powyżej 400 ng/ml) [21]. Podanie zbyt dużej łącznej dawki może prowadzić do jatrogennej hemosyderozy. Dlatego w trakcie suplementacji należy monitorować parametry gospodarki żelazem. Za przeładowaniem ustroju przemawia stężenie ferrytyny powyżej 800 ng/ml oraz wysycenie transferyny > 50%.

Pacjenci z NChZJ wymagają systematycznej kontroli morfologii krwi w trakcie leczenia niedokrwistości — po czterech tygodniach od jego zakończenia oraz co 6–12 miesięcy w trakcie remisji lub co 3 miesiące, jeśli choroba jest aktywna.

Drugą co do częstości przyczyną niedokrwistości u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit jest niedokrwistość chorób przewlekłych charakteryzująca się w badaniach laboratoryjnych prawidłowym lub zwiększonym stężeniem ferrytyny i niską saturacją transferyny, niskim stężeniem żelaza i obniżoną całkowitą zdolnością wiązania żelaza. Mechanizm jej powstawania jest złożony i zależy od produkowanych przez komórki zapalne cytokin, laktoferyny i hepcydyny (ryc. 2). Dochodzi do zahamowania erythropoezy poprzez zmniejszenie dostępności żelaza z powodu wiązania z białkami, retencji w makrofagach i zahamowania wchłaniania. Zmniejsza się także liczba receptorów dla erytropoetyny i jej

**Tabela 2.** Dostępne w Polsce dożylnie preparaty żelaza i zalecane dawki

Preparat	Ampułki	Dawka jednorazowa	Dawka maksymalna
Venofer	100 mg	200 mg	200–500 mg
Ferinject	100 mg, 500 mg	200 mg	1000 mg
Cosmofer	100 mg	100 mg	1000 mg

**Tabela 3.** Dostępne w Polsce doustne preparaty żelaza\*

Preparat	Dawka żelaza elementarnego
Ferrum Lek	100 mg w tabletkie 10 mg na ml syropu
Hemofer prolongatom	105 mg w tabletkie
Tardyferon	80 mg w tabletkie
Sorbifer durules	100 mg w tabletkie

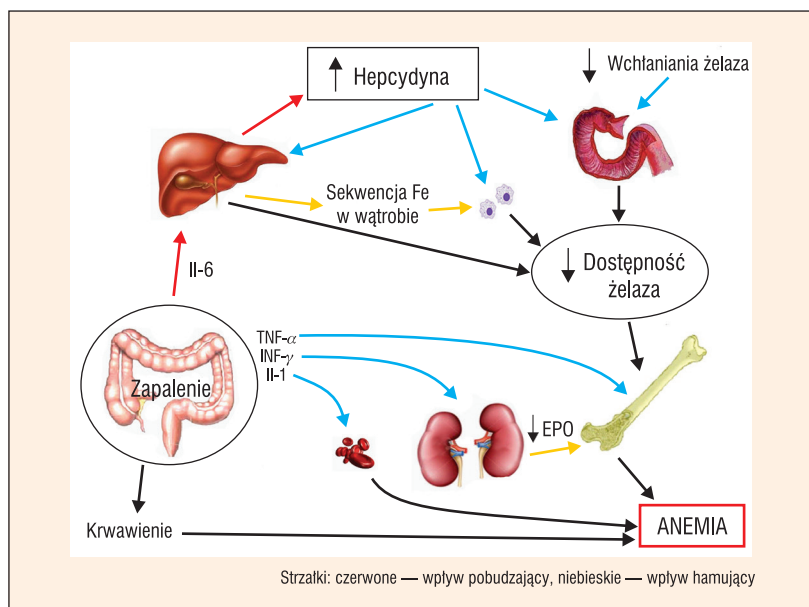
\*Wymieniono tylko preparaty, w których zawartość żelaza w tabletkie jest zbliżona do stosowanej w suplementacji dawki dobowej (100 mg)

produkcja w nerkach. Hamowane są komórki progenitorowe, skraca się także czas przeżycia erytrocytów [24]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się umiarkowaną niedokrwistość normocytarną (rzadko mikrocytarną) i niską całkowitą zdolność wiązania żelaza. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu podwyższonego stężenia ferrytyny (> 100 ng/ml) i obniżonego wysycenia transferyny (< 16%) [22].

Leczenie, poza skupionym na chorobie podstawowej, polega na suplementacji żelaza, którego niedobór najczęściej współistnieje. Dopiero po 4 tygodniach nieskutecznej terapii należy dołączyć do leczenia erytropoetynę. Skuteczność leków stymulujących erytropoezę w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit udowodniono w licznych badaniach [25]. W Polsce erytropoetyna nie jest zarejestrowana do takiego wskazania, co ze względu na koszt znacząco ogranicza dostępność. Lek podaje się podskórnie przez 2–3 miesiące. W zależności od preparatu, dawki i sposób podania są różne (tab. 4).

Dotychczas nie ma przekonujących dowodów na to, że leczenie immunomodulujące czy biologiczne NChZJ zmniejsza częstość niedokrwistości chorób przewlekłych poprzez hamowanie produkcji cytokin (interferon  $\gamma$ , interleukiny Il-1 [interleukin], Il-6, TNF- $\alpha$  [tumor necrosis factor alfa]), co teoretycznie wynika z mechanizmu działania tych leków. W opublikowanej w 2010 roku pracy wykazano poprawę po zastosowaniu leczenia infliksimabem, ale konieczne są dalsze badania [14, 26].

Rzadszymi przyczynami niedokrwistości w NChZJ są niedobór witaminy B<sub>12</sub> oraz kwasu foliowego. U pacjentów z chorobą Crohna niedobór witaminy B<sub>12</sub> poniżej 120 ng/l wiąże się z zapaleniem, włóknieniem końcowego odcinka jelita cienkiego (w którym wchłania się witamina B<sub>12</sub>), resekcją lub obecnością przetok tej okolicy. Jeżeli choroba zajmuje żołądek, to zmniejszona jest produkcja czynnika wewnętrznego, co także może przyczyniać się do zmniejszenia wchłaniania. Na niedobór witaminy B<sub>12</sub> mają także wpływ zespół rozrostu bakteryjnego



**Rycina 2.** Mechanizmy powstawania niedokrwistości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Zapalenie jelita prowadzi do uwolnienia Il-6, która stymuluje syntezę i uwalnianie hepcydyny z hepatocytów. Hepcydyna redukuje wchłanianie żelaza w dwunastnicy poprzez łączenie się z ferroportyną. Zmniejsza także uwalnianie żelaza zmagazynowanego w wątrobie i makrofagach, przez co ogranicza jego dostępność. Cytokiny prozapalne (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  i Il-1) hamują produkcję erytropoetyny w nerkach, zmniejszają odpowiedź na erytropoetynę komórek progenitorowych w kościach i skracają czas życia erytrocytów. Wszystkie te mechanizmy oraz krwawienie z samego jelita powodują niedokrwistość

(na przykład w odcinkach prestenotycznych) i nieprawidłowa dieta. W leczeniu stosuje się witaminę B<sub>12</sub> domięśniowo, początkowo 1000 mcg codziennie przez 2 tygodnie, następnie rzadziej, a u osób narażonych na trwałe niedobór — dawkę podtrzymującą stosowaną długotrwale, czyli 100 mcg co 2–4 tygodni.

Przyczyny zmniejszonego wchłaniania kwasu foliowego są podobne jak w przypadku witaminy B<sub>12</sub>, ale może być ono również spowodowane przyjmowaniem sulfasalazyny i metotreksatu. Powodem niedoboru mogą być uboga dieta lub całkowite żywienie pozajelitowe. Natomiast aktywne zapalenie jest przyczyną większego zużycia kwasu foliowego. Dawki stosowane w leczeniu zależą od zaburzeń wchłaniania. W przypadku chorób

**Tabela 4.** Dostępne w Polsce preparaty erytropoetyny do stosowania podskórnego i dawki zalecane w leczeniu niedokrwistości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka jednorazowa	Częstość podawania
Epoetyna alfa [34]	Epex	200 j.m./ kg mc. 150 j.m./ kg mc.	2 × na tydzień 3 × na tydzień
Darpoetyna alfa [35]	Aranesp	0,9 $\mu$ g/ kg mc.	1 × na tydzień

**Tabela 5.** Przyczyny i postępowanie w niedokrwistościach hemolitycznych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

Typ niedokrwistości	Przyczyna	Czynnik wywołujący	Postępowanie
Wrodzona	Niedobór G-6-PD	Sulfasalazyna	Odstawienie leku
Nabyta:			
autoimmunologiczna	Przeciwciała typu ciepłego Przeciwciała typu ciepłego	WZJG (pANCA*) Współistniejące zakażenia, np. CMV	Immunosupresja Leczenie infekcji, immunosupresja
alloimmunologiczna	Polekowa Poprzetoczeniowa	Sulfonamidy Preparaty krwiopochodne	Odstawienie leku Objawowe
nieimmunologiczna	Fragmentacja erytrocytów Chemiczna	DIC Sulfasalazyna	Objawowe Odstawienie leku

G-6-PD — dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa, WZJG — wrzodzące zapalenie jelita grubego, pANCA — przeciwciała przeciw antygenowi cytoplazmatycznemu neutrofilów; CMV — wirus cytomegalii; DIC — zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego \*Potencjalny postulowany mechanizm bezpośredni hemolizy

zapalnych jelit jest to 5 mg na dobę przez 1–4 miesiące lub do czasu wyrównania parametrów hematologicznych. Nie ma wskazań do profilaktycznego podawania kwasu foliowego w trakcie stosowania sulfasalazyny. Jego suplementacja jest wskazana dopiero w przypadku pojawienia się makrocytozy w trakcie leczenia. Profilaktyka, w dawce 2 mg/dobę obowiązuje natomiast u kobiet ciężarnych [27].

Do innych, rzadszych, przyczyn niedokrwistości u osób z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego należy hemoliza autoimmunologiczna z obecnością przeciwciał typu ciepłego. Trzeba mieć na uwadze zakażenia przebiegające z powikłaniami hematologicznymi, takie jak zakażenie CMV (*cytomegalovirus*). Ponadto, część chorych na NChZJ wymaga wielokrotnych przetoczeń krwi, co może skutkować alloimmunizacją. W tabeli 5 przedstawiono wybrane przyczyny niedokrwistości hemolitycznych wraz z propozycjami postępowania.

Wreszcie, niedokrwistość mogą powodować leki stosowane w chorobach zapalnych jelit. Sulfasalazyna zmniejsza wchłanianie

kwasu foliowego, powoduje nieimmunologiczną, chemiczną hemolizę i aplazję szpiku. Znanym powikłaniem stosowania tiopuryn jest mielotoksyczność, rzadko wyrażająca się jednak izolowaną niedokrwistością (czysta aplazja czerwonych krwinek) [18, 19]. W trakcie leczenia pojawia się makrocytoza erytrocytów, co jako jedyny objaw nie stanowi wskazania do odstawienia leku.

Podsumowując, należy podkreślić, że niedokrwistość jest jednym z głównych objawów chorób zapalnych jelit obniżającym znacząco jakość życia i zdolność do pracy. Ma złożoną etiologię, ale najczęściej przyczynami są niedobór żelaza i przewlekłe zapalenie. Niezależnie od stopnia nasilenia niedokrwistość wymaga leczenia, w którym kluczowe znaczenie mają leczenie choroby podstawowej i suplementacja niedoborów. Największą poprawę odczuwają pacjenci, u których stężenie hemoglobiny wzrasta w przedziale od 11 do 13 g/dl [28]. Wszyscy pacjenci z chorobą zapalną jelit wymagają systematycznej kontroli niezależnie od aktywności choroby zapalnej.

## Piśmiennictwo

- Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004; 116: 44-49.
- Gisbert J.P., Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1299–1307.
- Vavricka S.R., Brun L., Ballabeni P. i wsp. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 110–119.
- Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. i wsp. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62.
- Van Assche G., Dignass A., Bokemeyer B. i wsp. Second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: special situations. *J. Crohns Colitis* 2013; 7: 1–33.
- Wells C.W., Lewis S., Barton J.R., Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12: 123–130.
- Papay P., Hackner K., Vogelsang H. i wsp. Prevalence of red blood cell alloantibodies in patients with inflammatory bowel disease — a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S5.



8. Sy T., Jamal M. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Int. J. Med. Sci.* 2006; 3: 41–46.
9. Tanvar S., Lipman G., Parkes J., McCartney S. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease: a cross-sectional study in a large tertiary center. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S434.
10. Voegtlin M., Beglinger C., Straumann A. i wsp. Anemia in inflammatory bowel disease: differences between private practice and university hospital: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): A175.
11. Stein J., Bager P., Befrits R. i wsp. Current practice of anemia management in patients with inflammatory bowel disease across four European countries. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S556.
12. Kulnigg S., Teischinger L., Dejaco C. i wsp. Rapid recurrence of IBD associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 1460–1467.
13. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Albertini R. i wsp. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment. *Haematologica* 2010; 95: 199–205.
14. Yakut M., Ustun Y., Kabacam G., Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2010; 21: 320–323.
15. Bermejo F., Algaba A., Gisbert J.P. i wsp. Prospective controlled analysis of vitamin B12 and folate deficiency in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S434.
16. Taffet S.L., Kiron M. Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Dig. Dis. Sci.* 1983; 28: 833–842.
17. Gisbert J.P., Gomollon F. Thiopurine induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1783–1800.
18. Lennard L., Murphy M.F. Severe megaloblastic anaemia associated with abnormal azathioprine metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 171–172.
19. Agrawal A., Parrott N.R., Riad H.N. Augustnie T. Azathioprine induced pure red cell aplasia: case report and review. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 2689–2691.
20. Gisbert J.P., Gomollon F. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 4659–4665.
21. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1507–1523.
22. Gasche C., Berstad A., Befrits R. i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13: 1545–1553.
23. Evstaviev R., Marteau P., Iqbal P. i wsp. Fergicor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 846–853.
24. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1011–1023.
25. Schreiber S., Howaldt S., Schnoor M. i wsp. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 619–623.
26. Pastorelli L., Testa C., Rigolini R. i wsp. Anti-TNF therapy improves stored body iron serum markers in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S278.
27. Mowat C., Cole A., Windsor A. i wsp. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607.
28. Gasche C., Lomer M.C.E., Cavill I., Weiss G. Iron, anemia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190–1197.