

Bir Sistemik Hastalık Olarak KOAH ile Anemi Birlikteliği

Coexistence of Anemia and COPD as a Systemic Disease

Ali Fidan, Muharrem Tokmak, Nesrin Kıral, Sevda Şener Cömert, Gülşen Saraç, Banu Salepçi, Benan Çağlayan

Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: KOAH'ın bilinen akciğer dışı sistemik etkilerinden olan anemiyi KOAH ile birlikteliğini belirlemek, ek hastalıkların, dispne skorlamasının ve KOAH evresinin anemi ile ilişkisini ortaya koymak.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2008-Aralık 2008 arasında stabil KOAH'lı hastalar çalışmaya alındı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre anemi (erkeklerde Htc<%39, kadınlarda Htc<%36) ve polisitemi (Htc>%55) belirlendi. Spesifik etyolojisi belirlenemeyenler KOAH'a bağlı anemi olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, VKİ, sigara alışkanlıkları, hemogram değerleri kaydedildi, akciğer grafisi incelendi, solunum fonksiyon testleri, MRC dispne skorlaması yapıldı. İstatistiksel analizlerde ki-kare ve Mann-Whitney U testleri uygulandı.

Bulgular: KOAH tanılı 102 hastanın yaş ortalaması 61,8±10,9 olup, 4'ü (%3,9) kadın, 98'i (%96,1) erkekti. Ortalama VKİ=27,2±5,5, sigara (paket-yıl)=42,4±24,3, Hb: 14,2±1,9g/dL, Htc=%43,3±5,2 bulundu. Solunum fonksiyon testlerinde ortalama FEV₁/FVC=51,0±11,0, FEV₁ (% beklenen)=55,3±19,0, FVC(L)=2,9±0,9, FVC (% beklenen)=84,9±20,7 olarak saptandı. Hastaların 47'sinde (%46,1) ek hastalık vardı ve en sık sırasıyla hipertansiyon (HT) (n=26, %25,5), koroner arter hastalığı (n=18, %17,6) ile DM (n=11, %10,8) mevcuttu. Anemi 20 (%19,6) hastada bulunmuştu, bunların 14'ünün (%13,7) KOAH'a bağlı anemi olduğu görüldü. Demir eksikliği (n=3) ve aktif kanama (n=3) diğer anemi sebepleriydi. Ek hastalığı olanlarda anemi sıklığı, olmayanlara kıyasla daha yüksekti (%27,6-%12,7, p=0,058). KOAH ile birlikte HT olanlarda, HT olmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde sık anemi izlendi (%34,6-%14,4, p=0,026). KOAH evre 3, 4 (GOLD evreleri) hastalarda evre 1, 2 ile karşılaştırıldığında daha sık anemi görüldü (%21,4-%18,3) ancak fark anlamlı değildi. Yine MRC dispne skoru 2-4 hastalarda anemi (%24,4) MRC dispne skoru 0-1 olanlardaki anemiye (%15,0) göre fazlaydı ancak fark anlamlı değildi. KOAH'a bağlı anemi oranları KOAH ağırlık şiddeti ile korele olarak artmaktaydı (evre 1'den evre 4'e sırasıyla %0, %54,5, %87,5 ve %100). KOAH'a bağlı anemi oranı evre 3, 4 KOAH hastalarında evre

ABSTRACT

Aim: To determine coexistence of anemia with COPD and its relation to dyspnea status, severity of COPD and other concomitant diseases.

Materials and Methods: In 2008, 102 stable COPD patients were included in this prospective study. Age, gender, concomitant diseases, BMI, x-ray findings, smoking history. PFTs, WBC-count test and MRC dyspnea scorings were recorded. Patients classified as anemic by WHO classification (Htc<36% for female, Htc<39% for male) were evaluated, anemia without specific etiology was considered COPD-related anemia. Chi-square and Mann-Whitney U tests were used in statistical analysis.

Results: Mean age of 98 (96.1%) male and 4 (3.9%) female patients was 61.8±10.9. Mean values for Hb and Htc were 14.2±1.9 g/dL and 35.1%, respectively. Mean FEV₁ (%pred) was 55.3±19.0 and FEV₁/FVC was 51.1±11.0. Of cases, 47 (46.1%) had concomitant disease(s), most frequently hypertension (n=26, 25.5%), followed by coronary artery disease (n=18, 17.6%) and diabetes (n=11, 10.8%). Anemia (Htc<36% for female, Htc<39% for male) was found in 20 (19.6%) patients, of whom 14(13.7%) were found to be COPD-related anemia after further evaluation. Iron-deficiency (n=3) and active bleeding (n=3) were other anemia causes. Anemia was present in 27.6% and 12.7% cases with and without concomitant disease(s) respectively (p=0.058). It was significantly more prevalent in COPD patients with hypertension than those without hypertension (34.6% vs. 14.4%, p=0.026). COPD stage-3,4 (GOLD stages) patients were more frequently anemic (21.4%) compared to stage-1,2 (18.3%), the difference not being statistically significant. Also more dyspneic MRC scale 2-4 patients had more anemia (24.4%) compared to MRC scale 0-1 (15.0%) patients without statistical significance. COPD-related-anemia incidence gradually increased with COPD severity, values being 0%, 54.5%, 87.5% and 100%, respectively, with progress from stage 1 to stage 4. COPD-related anemia incidence was higher in COPD stages 3, and 4 (88.8%)

Alındığı tarih: 19 Kasım 2011; **Revizyon sonrası alınma:** 18 Ocak 2012; **Kabul tarihi:** 18 Şubat 2012

Yazışma adresi (Address for correspondence): Dr. Ali Fidan, Kozyatağı mh. Öğretmenler sk. No: 3 Oran Konutları A-B1 D: 16 Kadıköy 34742 İstanbul; E-posta: alifidan@yahoo.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(1):18-26 doi: 10.5505/solunum.2012.30092

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

1, 2 KOAH'lılara kıyasla daha yüksekti (sırasıyla %88,8-%54,5, $p=0,095$) Polisitemi ise 5 (%4,9) hastada izlendi. Anemi sıklığı ile spirometrik değerler, akciğer grafi bulguları, VKİ, yaş ve cinsiyet arasında ilişki yoktu.

Sonuç: KOAH'ta anemi beklenmedik ölçüde siktir. Eşlik eden hastalıklar anemiye neden olabilseler de bir sistemik hastalık olarak KOAH'ın kendisi –özellikle de hastalığın ileri evrelerinde– anemiye neden olabilir.

Anahtar kelimeler: KOAH, anemi, sistemik hastalık

when compared to that in COPD stages 1, and 2 (54.5%; $p=0.095$). Polycythemia was observed in 5 cases (4.9%). There was no demonstrable relationship between anemia and spirometric values, chest-x-ray findings, BMI, age or gender.

Conclusion: Anemia is unexpectedly frequent in COPD. Although concomitant diseases are related with anemia, COPD itself may cause anemia especially as the disease reaches advanced stage.

Keywords: COPD, anemia, systemic disease

GİRİŞ VE AMAÇ

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından 2003 yılında önerilen, American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) tarafından da 2004 yılında kabul edilen tanımlamaya göre Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlamasıyla karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur.¹ Hava akımı sınırlaması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ile gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. GOLD tarafından 2006'da önerilen yeni tanımlamada, yukarıdaki tanımlamaya ek olarak KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğu, akciğer dışı etkilerinin ve ek hastalıkların hastalığın şiddetini etkilediği vurgulanmıştır.² Bu yeni tanımlama, hastalığın şiddetini ve yaşam kalitesine etkisini değerlendirme ve uygun tedaviyi belirlemede KOAH'a bağlı sistemik etkilerin ve KOAH'a eşlik eden ek hastalıkların dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir. KOAH'ın en iyi bilinen akciğer dışı etkileri kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası fonksiyon bozukluğudur. Bunlara ek olarak KOAH'lı hastalarda miyokard enfarktüsü, angina pectoris, osteoporoz, solunumsal enfeksiyonlar, kemik kırıkları, depresyon, diyabet, uyku hastalıkları, anemi, glökom ve akciğer kanseri sık görülmektedir.²

Bu çalışmanın amacı, KOAH'ın bilinen akciğer dışı sistemik etkilerinden olan aneminin, KOAH'taki sıklığını belirlemek ve bunun yanı sıra ek hastalıkların, radyolojik bulguların, Medical Research Council (MRC) dispne skorlamasının ve KOAH evresinin anemi ile ilişkisini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemiz Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran 40 yaş ve üzeri, GOLD 2006² kriterlerine göre KOAH tanısı almış ve ≥ 10 paket-yıl sigara anamnezi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. KOAH tanısı, hastaların polikliniğimize en son ya da daha önceki başvurularında Göğüs Hastalıkları uzmanlarımızca konulmuştu. Son dört hafta içinde KOAH akut atağı geçirmiş olma, astım düşündürülen bulguların varlığı, aktif TB, kronik böbrek yetmezliği, bronşektazi, malignite varlığı, son iki yıl

inde anemi tanısı/tedavisi almış ve/veya almakta olmak ile son üç ayda MI öyküsü veya unstable angina pectoris olması dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların aydınlatılmış onam belgeleri alındıktan sonra ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait yaş, cinsiyet, ek hastalık, VKİ, sigara alışkanlıkları kaydedildi. Hemogram, sedimantasyon ve geniş biyokimyasal tetkikleri içeren kan analizleri yapıldı. PA akciğer grafileri incelendi ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. Bütün hastaların ek hastalıkları olup olmadığı kaydedildi. DSÖ kriterleri baz alınarak anemi (erkeklerde $Htc < \%39$, kadınlarda $Htc < \%36$) değerleri belirlendi. Yine DSÖ kriterleri uyarınca $Htc > \%55$ olması polisitemi olarak kabul edildi. Anemisi olanların MCV değerlerine göre < 80 fL olanlar mikrositer, 80-95 fL arasında olanlar normositer, > 95 fL olanlar ise makrositer anemi olarak kabul edildi. Anemiye neden olabilecek patolojiyi tespit etmek için mikrositer ve normositer olanlarda serum demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesine bakıldı. Yapılan ileri tetkikler sonrası spesifik etiyojisi belirlenemeyen olgular KOAH'a bağlı anemi olarak kabul edildi. Kronik hastalık anemisi dışında anemisi olanlar tespit edilip ilgili bölümlere yönlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda KOAH'ın kardinal semptomlarından biri olan nefes darlığının düzeyini belirleyebilme amacıyla MRC dispne skorlaması uygulandı.³ Olguların PA akciğer grafileri normal radyolojik bulgular, amfizem ile uyumlu olanlar ve kronik bronşit ile uyumlu olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Solunum fonksiyon testi ölçümü SensorMedics Vmax series 2130 (Sensor Medics Corp. California, ABD) spirometri cihazı ile ATS⁴ kriterlerine uygun olarak, en az üç zorlu ekspirasyon manevrası yaptırdıktan sonra en iyi değerlere sahip manevra kaydedildi. KOAH'ın şiddeti GOLD'un önerdiği ölçütlerle değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde ki-kare ve Mann-Whitney U testleri uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya KOAH tanısı konulmuş olarak polikliniğimize başvuran/yeni tanı konulan 102 hasta dahil edildi. Hastaların

yaş ortalaması $61,8 \pm 10,9$ olup, 4'ü (%3,9) kadın, 98'i (%96,1) erkekti. VKİ ortalaması $27,2 \pm 5,5$, sigara (paket-yıl) ortalaması $42,4 \pm 24,3$ 'tü. Yapılan hemogram incelemelerinde ortalama Hb: $14,2 \pm 1,9$ g/dL, Htc: $43,3 \pm 5,2$ bulundu. Solunum fonksiyon testlerinde ortalama FEV₁/FVC: $51,1 \pm 11,0$, FEV₁ % (beklenene göre): $55,3 \pm 19,0$ olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri **Tablo I**'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, 47'sinde (%46,1) ek hastalık vardı, 55'inde (%53,9) ise ek hastalık yoktu. Ek hastalıkların dağılımı, koroner arter hastalığı (KAH): 18 (%17,6), konjestif kalp yetersizliği (KKY): 2 (%2,0), hipertansiyon (HT): 26 (%25,5), diabetes mellitus (DM): 11 (%10,8), kronik karaciğer hastalığı: 1 (%1) ve diğer hastalıklar: 7 (%6,9) olarak (benign prostat hipertrofisi, hipertiroidi, hipotiroidi, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, alerjik rinit, kalp ritim bozukluğu, sarkoidoz) hesaplandı.

Çalışmaya alınan 102 hastanın 20'sinde (%19,6) anemi saptandı. Anemi saptanan hastaların 19'u (%95) erkek, 1'i (%5) kadındı. Anemili hastaların çeşitli özelliklerine göre dağılımları **Tablo II**'de gösterilmiştir.

Anemisi olduğu saptanan 20 olgunun 13'ünde (%65) ek hastalık tespit edilirken, 7'sinde (%35) ek hastalık yoktu. Bu ek hastalıkların dağılımına bakıldığında 9 olgu ile en sık HT olduğu görüldü. Bunu, 6 olguyla KAH, 2 olguyla DM, birer olguyla da KKY ve diğer hastalıklar izlemekteydi.

Anemi, 20 hastanın 3'ünde (%15) demir eksikliğine, 3'ünde (%15) aktif kanamaya bağlı olmak üzere, toplam 6 (%30) hastada KOAH dışı nedenlere bağlıydı. On dört (%70) hastada ise KOAH'a bağlı anemi saptandı (**Şekil 1**).

KOAH'a bağlı anemisi olduğu saptanan 14 hastanın hepsi erkek, demir eksikliğine bağlı anemisi olduğu saptanan hastaların 2'si erkek, 1'i kadın, aktif kanamaya bağlı anemisi olduğu saptanan 3 hastanın 3'ü de erkek idi. KOAH'a bağlı anemisi olan 14 hastanın 10'unda ek hastalık (KAH: 3, KKY: 1, HT: 9, DM: 2, Diğer: 1) vardı, 4'ünde ise ek hastalık yoktu. Demir eksikliğine bağlı anemisi olan 3 hastanın 2'sinde ek hastalık (KAH) vardı, 1'indeyse yoktu. Aktif kanamaya bağlı anemisi olan 3 hastanın 1'inde ek hastalık (KAH) saptandı.

Ek hastalığı olan 47 hastanın 13'ünde anemi tespit edilirken, ek hastalığı olmayan 55 hastanın sadece 7'sinde anemi saptandı. KOAH'la birlikte ek hastalığı olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, ek hastalıkları olanların, olmayan hastalara göre anemi oranlarının daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla %27,6 ve %12,7), ancak bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte anlamlı değildi ($p=0,058$) (**Tablo III**).

Ek hastalıklar ayrı ayrı analiz edildiğinde, HT olanlarda anemi %35 oranında görülmüşken, olmayanlarda sadece %5 oranında anemi mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,029$) (**Tablo III**). Diğer ek hastalıkların

Tablo I. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri (n=102)

Değişken	Ortalama \pm SD	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	$61,8 \pm 10,9$	40	86
Boy (cm)	$167,0 \pm 6,5$	152	184
Kilo (kg)	$76,2 \pm 16,4$	45	120
VKİ (kg/m ²)	$27,2 \pm 5,5$	17	46
Sigara (p-yıl)	$42,4 \pm 24,3$	10	150
Hb (g/dL)	$14,2 \pm 1,9$	6,6	19,8
Htc (%)	$43,3 \pm 5,2$	26,1	57,2
MCV (fL)	$86,3 \pm 6,8$	61,2	100,7
MCHC (g/dL)	$32,9 \pm 3,0$	24,4	55,3
PLT (10 ³ /μL)	$241,5 \pm 68,1$	210	437
WBC (10 ³ /μL)	$8,3 \pm 2,3$	5,0	17,0
FEV ₁ /FVC (%)	$51,1 \pm 11,0$	29,9	69,0
FEV ₁ (L)	$1,5 \pm 0,6$	0,51	3,80
FEV ₁ (%)	$55,3 \pm 19,7$	20	99
FVC (L)	$2,9 \pm 0,9$	1,47	5,63
FVC (%)	$84,9 \pm 20,7$	44	139

Tablo II. Anemi tespit edilen hastaların özellikleri (n=20)

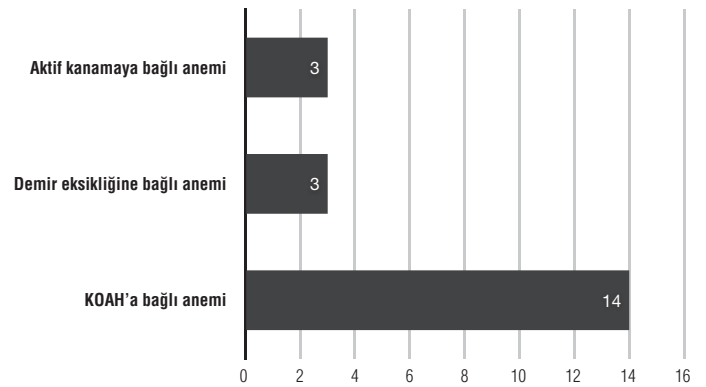
Değişken	Ortalama ± SD	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	65,2±11,9	40	86
Boy (cm)	167,5±5,1	160	178
Kilo (kg)	77,5±16,4	49	120
VKİ (kg/m ²)	27,6±5,9	17	42
Sigara (p-yıl)	42,5±29,5	15	150
Hb (g/dL)	11,5±1,8	6,6	13,3
Htc (%)	36,2±3,6	26,1	41,8
MCV (fL)	80,4±8,7	61,2	93,7
MCHC (g/dL)	31,9±6,1	24,4	55,3
PLT (10 ⁹ /μL)	261,3±83,5	60	437
WBC (10 ³ /μL)	8,0±0,2	5,2	14,8
FEV ₁ /FVC (%)	52,6±9,7	30,0	65,0
FEV ₁ (L)	1,4±0,4	0,80	2,10
FEV ₁ (%)	51,5±14,2	29	80
FVC (L)	2,6±0,7	1,49	3,87
FVC (%)	78,2±19,5	52	115

anemi sıklığına etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (p>0,05).

Çalışmada kadın hasta sayısı sadece dört olduğundan, cinsiyet faktörünün anemi sıklığına etkisinin olup olmadığı incelenmedi.

Hastaların GOLD kriterlerine göre yapılan KOAH evrelendirilmesinde, evre 1 hasta sayısının 14 (%13,7), evre 2 sayısının 46 (%45,1), evre 3 sayısının 31 (%30,4) ve evre 4 sayısının 11 (%10,8) olduğu görüldü. KOAH evre 1 olan hastalarda hiç anemi saptanmadı. Evre 2 olanlarda 11 (%23,9), evre 3 olanlarda 8 (%25,8) ve evre 4 olanlarda 1 (%9) hastada anemi saptandı (**Şekil 2**).

Evre 2 olan hastalarda KOAH'a bağlı anemi tespit edilen hasta sayısı 6, demir eksikliği anemisi olan hasta sayısı 2 ve aktif kanamaya bağlı anemi gelişmiş hasta sayısı 3 olarak bulundu. Evre 3 hastalarda KOAH'a bağlı anemili hasta sayısı 7, demir eksikliğine bağlı anemili hasta sayısı 1 olarak bulundu. Evre 4 olan hastalarda KOAH'a bağlı anemili hasta sayısı 1'di. KOAH evresi ile anemi sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde, KOAH evresinin, anemi sıklığına anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı (p>0,05). KOAH evresi görece daha hafif olan evre 1 ve evre 2 hastalar grup 1; daha ağır olan evre 3 ve evre 4 hastalar ise grup 2 olarak sınıflandırılıp analiz edildi. Görece daha ağır KOAH'lı olan grup 2 hastaların 9'unda (%21,4) anemi saptanırken, grup 1 hastalarından

**Şekil 1.** Anemi tespit edilen hastaların dağılımı

sadece 11'inde (%18,3) anemi tespit edildi. Grup 1 ile 2 arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (**Tablo IV**).

KOAH'a bağlı anemi açısından KOAH evreleri ayrı ayrı incelendiğinde, evre 1'de hiç anemi olmadığı, evre 2'deki 11 hastanın 6'sında (%54,5), evre 3'teki 8 hastanın 7'sinde (%87,5) ve evre 4 olan 1 (%100) hastada aneminin KOAH'a bağlı anemi olduğu tespit edildi. KOAH evresi yani hastalık şiddeti arttıkça KOAH'a bağlı anemi sıklığının da arttığı

Tablo III. Genel olarak ek hastalık varlığı ve HT varlığı ile anemi birlikteliği

		Anemi		Toplam	p
		Yok (n=82) n (%)	Var (n=20) n (%)		
Ek hastalık	Yok	48 (%87,28)	7 (%12,72)	55	0,058
	Var	34 (%72,4)	13 (%27,6)	47	
HT	Yok	65 (%85)	11 (%15)	76	0,029
	Var	17 (%65)	9 (%35)	26	

Tablo IV. KOAH evre grupları ve KOAH-MRC grupları ile anemi birlikteliği

		Anemi		Toplam	p
		Yok (n=82) n (%)	Var (n=20) n (%)		
KOAH	Grup 1	49 (%81,7)	11 (%18,3)	60	>0,05
	Grup 2	33 (%78,6)	9 (%21,4)	42	
MRC	Grup 1	45 (%85)	8 (%15)	53	>0,05
	Grup 2	37 (%75,6)	12 (%24,4)	49	

KOAH grup 1: GOLD evre 1 ve 2

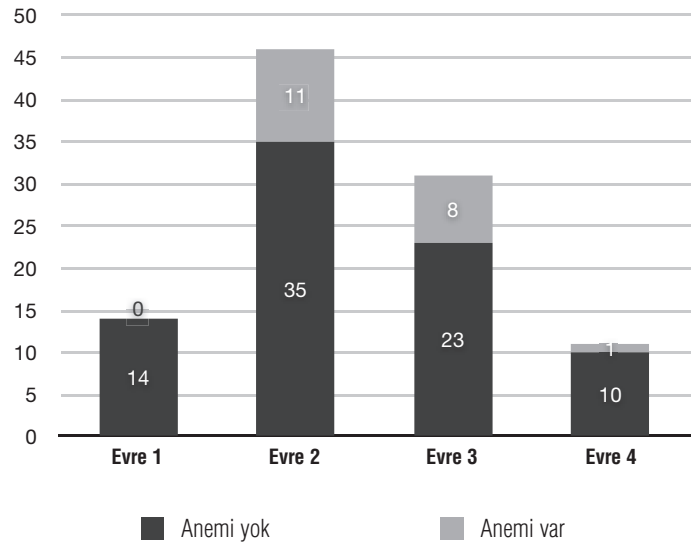
KOAH grup 2: GOLD evre 3 ve 4

MRC grup 1: MRC 0 ve1

MRC grup 2: MRC 2, 3, 4

görüldü. Yukarıda tanımlanmış olan daha hafif (grup 1) ve daha ağır (grup 2) KOAH gruplarında KOAH'a bağlı anemi sıklığı araştırıldığında, hafif grupta %54,5, ağır grupta ise %88,8 oranında KOAH'a bağlı anemi olduğu gözlemlendi. Ağır gruptaki oran belirgin derecede yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,095$).

Hastalara ait akciğer grafi bulguları incelendiğinde, 34'ünde (%33,3) normal bulgular, 62'sinde (%60,8) amfizematöz, 6'sında (%5,9) kronik bronşit bulguları olduğu saptandı. Akciğer grafisi normal olan hastaların 7'sinde (%35), amfizem olanların 11'inde (%55), kronik bronşit olanların ise 2'sinde (%10) anemi olduğu görüldü. Akciğer grafisi normal olan hastalar arasında KOAH'a bağlı anemili hasta sayısı 6, demir eksikliğine bağlı anemili hasta sayısı 1 olarak hesaplandı. Amfizem olan hastaların 6'sında KOAH'a bağlı, 2'sinde demir eksikliğine bağlı, 3'ünde aktif kanamaya bağlı anemi saptandı. Akciğer grafisi kronik bronşit ile uyumlu hastaların 2'sinde KOAH'a bağlı anemi bulundu. Akciğer grafi bulgularının (normal, amfizem, kronik bronşit) anemi grubu ve yine KOAH'a bağlı anemi alt grubu ile ilişkisi analiz edildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik olmadığı saptandı ($p>0,05$).

**Şekil 2.** KOAH evresine göre anemi sıklığı

Dispne skorlamasına (MRC) göre yapılan değerlendirilmede skala değeri 0, 1, 2, 3 ve 4 olan hastalarda anemi sırasıyla %5, %35, %40, %20 ve %0 olarak bulundu (**Şekil 3**).

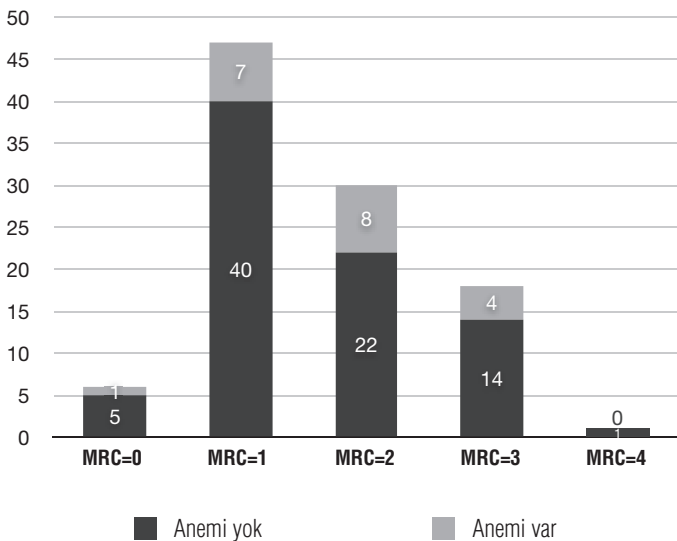
TARTIŞMA

MRC gruplarının anemi sıklığı üzerinde istatistiksel bakımdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p>0,05$).

MRC=1 olan 5 hastada, MRC=2 olan 7 hastada ve MRC=3 olan 2 hastada KOAH'a bağlı anemi saptandı. Olgular, MRC skorlamasına göre grup 1 (MRC 0 ve 1) ve grup 2 (MRC 2, 3, 4) olarak sınıflandırıldığında; grup 1'de yer alan ve görece daha hafif dispnesi olan hastalar anemi olgularının %40'ını oluşturmaktaydı ve anemi oranları grup 1 ve grup 2'de sırasıyla %15,0 ve %24,4 bulundu ($p>0,05$) (Tablo IV). Çalışmaya dahil edilen hastaların VKİ, kullanılan sigara miktarı (paket-yıl) ve akciğer solunum fonksiyon testleri ortalamalarının (FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC) anemisi olan ile olmayan olgularda benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Aynı şekilde, anemi tespit edilmiş olan 20 olgu içinde, KOAH'a bağlı anemisi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında da istatistiksel bakımdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Polisitemi açısından değerlendirildiğinde 5 (%4,9) hastada polisitemi varlığı tespit edildi. Bu hastaların tümü erkekti ve hiçbirinde ek hastalık saptanmadı. Polisitemi saptanan bu hastalardan 4'ü KOAH evresi 2, biri 3 idi; akciğer grafilerine bakıldığında 5'i de amfizematöz özellikteydi. Üçünün MRC'si 1, ikisinin MRC'si 2 idi.

Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen 102 KOAH tanılı hastanın %19,6'sında anemi saptandı. Bu hastaların %13,7'si ise KOAH'a bağlı anemili hastalardı. Ek hastalık olarak hipertansiyon varlığının anemi sıklığı ile anlamlı ilişkisi saptanırken; genel anlamda ek hastalık varlığı, VKİ, PA akciğer grafisi bulguları, teker teker KOAH evresi ve MRC (MRC 2, 3, 4) dispne skorlamasının anemi sıklığına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı ($p>0,05$).



Şekil 3. MRC skorlamasına göre anemi sıklığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner ve ekstrapulmoner belirtileri olan çok bileşenli bir hastalıktır. KOAH'ın sistemik etkileri olarak tanımlayabileceğimiz ekstrapulmoner belirtiler günümüzde yoğun bir araştırma alanıdır. Çalışmaların sonuçları, KOAH olan hastalarda metabolik değişimlerin, sistemik inflamasyonun ve nörohormonal aktivasyonun sıklıkla geliştiği yönündedir.^{5,6} KOAH, gelecekte olarak polisitemi ile birlikte olmasına rağmen, şu anda KOAH'ın bir özelliği olarak kabul edilen sistemik inflamasyon, hastalığın kendisini bir kronik hastalık anemisi sebebi haline getirmektedir. İlk kanıtlar, KOAH hastalarındaki aneminin beklenenden daha yaygın olabileceğini, bu hastalığın ciddi formlarından dolayı sıkıntı çeken hastaların %10-15'inde bulunabileceğini ortaya koymaktadır. Birçok kronik hastalığın, hematopoezi etkileyerek kırmızı kan hücrelerinin ömrünün kısalmasına ve makrofajlar içerisinde demir birikimiyle sonuçlanan kronik hastalık anemisine yol açtığı gösterilmiştir.⁷ KOAH, zaten bilinen sistemik etkileri de göz önüne alındığında, kronik hastalık anemisi ile birlikte olmaya adaydır. Bu KOAH'ta sık görülen, alevlenmelerde zirveye ulaşan ve bazı hastalarda inflamatuvar belirteçler, sitokin ve kemokinlerle gösterilebilen inflamasyona dayanılarak ortaya atılmıştır.⁸⁻¹⁰ Diğer birçok kronik hastalıkta olduğu gibi KOAH'ta da anemi prevalansının yüksek olması, immün mediyatörlerin (IFN- γ , TNF- α , IL-6) rol oynadığı inflamatuvar yanıtla açıklanmıştır. Bu mekanizmanın, diğer kronik hastalıklarda da benzer mekanizmayla anemiye yol açtığı savunulmaktadır.¹¹ İnflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri, kırmızı kan hücrelerinin (RBC) oluşumunda hafif bir artış yaratsa da, ömrünü azaltmaktadır. Bu inflamatuvar süreçte, kemik iliği artmış RBC üretim isteğine cevap veremez. Bunun nedeni eritropoietin direnci ile ilişkili olarak açıklanmaktadır. Eritropoietin direnci, eritropoietine cevap olarak RBC prekürsör yetersizliğine bağlıdır. KOAH hastalarında eritropoietin seviyesi yüksek saptanmış olup, sebep olarak da anemi oluştuğunda kemik iliğini stimüle etmek üzere eritropoietin seviyesinin arttığı, ancak rezistans nedeniyle etkili olamadığı ve serum seviyesinin artmış olarak kaldığı düşünülmektedir. Retikuloendotelial sistemdeki depo demir mobilizasyon yetersizliği de, anemiye katkı sağlayan ek bir patofizyolojik faktördür.^{6,12}

Halen Celli ve arkadaşlarının¹³ BODE indeksinin (vücut kitle indeksi, hava akım obstrüksiyonu, dispne ve egzersiz kapasitesi) prognostik değerini elde ettiği KOAH popülasyonunda, ölen hastaların hematokrit değeri ortalaması %39 \pm 5 idi. John ve arkadaşları¹⁴ ise, 1. saniyedeki ortalama zorlu ekspiratuar hacmi (FEV₁) beklenenin %37'si olan 101 hasta arasında %13'lük anemi prevalansı saptamışlardır. Amerika'da yapılan iki ayrı çalışmada anemi prevalansı sırasıyla %10,6 ve %5,3 olarak bulunmuştur.^{15,16} Halpern ve arkadaşlarının¹⁷ geniş popülasyonlu serilerinde ise %21 oranında ane-

misi olan hasta saptanmıştır. Chambellen ve arkadaşları,¹⁸ ilk kez uzun süreli oksijen tedavisi önerilen 2524 KOAH hastasından oluşan kohort çalışmalarında >%54'lük hematokrit seviyesiyle tanımlanan polisitemiyi hastaların %8,4'ünde tespit etmelerine karşın, aynı çalışmada erkeklerde %12,6 ve kadınlarda %8,2'lik anemi prevalansı bildirmişlerdir. Bu veriler genel olarak KOAH'taki anemi prevalansını kesinleştirmek ve eşli kontrol popülasyonlarındakinden daha yüksek olup olmadığını belirlemek için yeterli değildir. Chambellen ve arkadaşlarının bu çalışmasında anemili hastaların hastaneye yatış sürelerinin uzadığı, ayrıca survilerinin kıaldığı sonucuna varılmıştır. Rölatif ölüm riski oranı da, hematokritin %5'lik artışına karşılık, %14'lük bir azalmaya denk olarak hesaplanmıştır.

Bizim serimizdeki olgularda anemi oranı %19,6, kronik hastalık anemisi olarak KOAH'a bağlı anemi oranı ise %13,7 olarak saptandı. Polisitemi oranı %4,9 bulundu. Çalışmamızdaki anemi prevalansının birçok çalışmada^{13,14,18,19} tespit edilenden yüksek olmasına karşılık, Halpern¹⁷ ve Shorr'un²⁰ çalışmalarında olduğu gibi daha da yüksek anemi prevalansının görüldüğü seriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda anemi saptanan olgularda ortalama hemoglobin: 11,5 g/dL, hematokrit: %36,2, FEV₁(%): 51,5 olarak saptandı. Çalışmamızdaki anemi prevalansı değişkenliğinin nedeni her çalışmanın anemi tanımlamasındaki kriter olarak kullanılan hemoglobin veya hematokrit değerlerinin farklı alınmasından kaynaklı olabilir.

Bizim yaptığımız çalışmada anemi oranının, diğer çalışmalardaki^{13,14,18,19} anemi oranlarına göre daha fazla olmasının bir başka nedeni de, anemili olgularımızın ek hastalıklarının olması olabilir. Sözü edilen çalışmalarda ek hastalığa ait veriyse rastlanılmadı. Oysa bizim çalışmamızda ek hastalığı olan hastalarda anemi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da anlamlılığa yakın düzeyde yüksek saptanmıştır. Yine çalışmamızda ek hastalık olarak HT olan hastalarda, HT olmayanlarla karşılaştırıldığında anemi sıklığının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Shorr ve arkadaşları¹⁹ da çalışmamızda olduğu gibi görece yüksek anemi tespit etmiş (%33) ve ek hastalıkların anemili hastalarda daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir ve bu çalışmada en sık ek hastalık (%87) kardiyovasküler hastalıklar olarak bildirilmiştir.

Serimizde analiz ettiğimiz bir başka konu da sadece KOAH ile ilişkili olan anemi sıklığını saptamak olmuştur. Çalışmamızda %19,6 anemi tespit etmişken sadece KOAH'a bağladığımız anemi oranı %13,7 olarak bulunmuştur. Yapılmış çalışmalarda olası anemi nedenlerinin belirlenerek saf KOAH ile ilişkili olarak gelişen anemiden ayrıldığı benzer bir çalışma görülmediğinden bu oranı karşılaştırma imkanı bulamadık. Biz çalışmamızda KOAH'a bağlı anemiyle ek hastalık olması, KOAH'ın şiddeti, akciğer grafi bulguları ve dispne şiddeti arasında bir ilişki saptamadık. Ancak burada KOAH'a bağlı anemi sayısının anemi olmayanlara kıyasla çok az olması (sırasıyla 14 ve

82) sonuçları etkilemiş olabilir. İncelediğimiz yayınlarda buna benzer çalışmaların bulunmaması bu konuda daha ayrıntılı bilgi vermek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KOAH gibi diğer sistemik hastalıklarda da anemi oranının normal popülasyona göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁶ KOAH ve diğer kronik hastalıklarda anemi sıklığını karşılaştıran 7337 olgulu bir retrospektif çalışmada,²¹ DSÖ kriterlerine göre tanımlanmış olan anemiyi, daha önceden tanısı konmuş bir hastalığın kötüleşmesinden ya da alevlenmesinden dolayı hospitalize edilen hastalarda yaygın bir durum olarak tespit etmişlerdir. Buna göre KOAH'ta anemi prevalansı: %23,1, KKY'de: %23,3, astımda daha düşük, malignite ve KBY hastalarında ise daha yüksek sıklıkta saptamışlardır. Ancak alevlenmelerde zirveye ulaşan ve bazı hastalarda inflamatuvar belirteçler, sitokin ve kemokinlerle gösterilebilen inflamasyonun anemi sıklığını artırdığını, yapılan çalışmalardan⁸⁻¹⁰ biliyoruz. Bu durum, bu çalışmadaki anemi sıklığının, bizim serimize ve diğer çalışmalara^{13,14,18,19} göre daha sık olmasının nedeni olabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca bu çalışmanın retrospektif oluşu, kronik hastalıklarda aneminin potansiyel nedeni olarak gösterilen inflamasyon ve kemik iliği değişiklikleri hakkında bilgi veremiyor oluşu, bize anemi sıklığı konusunda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Shorr ve arkadaşlarının²⁰ yapmış oldukları bir başka retrospektif çalışmada, 2404 KOAH'lı olgu alınmış, hastaların yaklaşık yarısının kadın olduğu gözlenmiş, anemi prevalansı %33, polisitemi %8 olarak saptanmıştır. Çalışmada ek hastalıkların oranına bakılmış ve KVH (kardiyovasküler hastalıklar): %87, DM: %29, KBY: %10 değerlerinde bulunmuştur. Bu ek hastalıkların, anemili hastalarda daha yaygın olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada KOAH şiddeti ile anemi sıklığı ve derinliği arasında korelasyon saptanmamıştır. GOLD 2006 kriterlerine göre evrelendirilmiş olan 101 KOAH olgusunu içeren John ve arkadaşlarının¹⁴ kohort çalışmasında, KOAH şiddetinin, anemi sıklığı ve hemoglobin seviyeleri üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda, KOAH evre 3 ve 4 olan hastaların oluşturduğu grupla KOAH evre 1 ve 2'den oluşan grup arasında anemi sıklığı açısından anlamlı bir farklılık olmadığını bulduk. KOAH'a bağlı anemi açısından ise fark anlamlı düzeyde olmasa bile, KOAH evre 3 ve 4 olan grupta belirgin olarak daha fazla KOAH'a bağlı anemi olduğunu tespit ettik. KOAH şiddeti ile KOAH'a bağlı anemi sıklığı arasında anlamlı düzeye yakın bir ilişki olduğu sonucuna varsak da, bunun için daha fazla ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Nitekim bununla ilgili çalışmalar henüz çok sınırlıdır. Shorr ve arkadaşlarının²⁰ değerlendirdikleri bir başka konu da solunum fonksiyonlarının evresinin ek hastalık oranına etkisi olup olmadığı yönünde olmuştur, ancak bunda da bir ilişki saptanmamıştır. Son olarak da bu çalışmada, KOAH şiddetinin ve aneminin, bağımsız bir faktör olarak KOAH hastalarında sağlık giderlerini

artırdığı yönünde bir sonuca varmışlardır. Bu çalışmada anemi prevalansının (%33) bu kadar yüksek oluşunun, çalışmaya alınan olguların ek hastalıkları arasında kronik hastalık anemi sıklığının bilinen yaygın nedenlerinden olan KBY ve kardiyovasküler hastalıklarının içermesi nedeniyle olabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca kadın hasta sayısının vakaların yaklaşık %50'sine yakın olmasının bu sonuçlar (anemi prevalansı, ek hastalık sıklığı, sağlık gideri gibi) üzerinde etkisi olup olmadığı da araştırılması gereken bir konu olarak önümüzde durmaktadır. Bizim serimizdeki kadın hasta sayısının sadece dört olması bu konularla ilgili herhangi bir veri vermemize engel olmuştur.

Cote ve arkadaşlarının¹⁹ yaptığı bir başka çalışmada, anemi prevalansı %17,1, polisitemi oranı ise %5,9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, anemi için kriter, hem erkek hem kadınlarda hemoglobin <13 mg/dL olarak kabul edilmiştir. Anemik KOAH'lı hastalar ile anemik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, anemisi olanların, olmayanlara göre klinik olarak daha dispneik ve solunum fonksiyonlarının daha kötü olduğu yönünde bir sonuca varılmıştır. Söz konusu çalışmada varılan bir başka sonuç da, anemisi olan hastaların, anemisi olmayan olgulara göre MRC dispne skalasının daha yüksek ve 6 dakika yürüme testinin daha düşük düzeyde olduğu yönündedir. Benzer şekilde bizim serimizde olgularımızı MRC dispne skoruna göre iki ayrı grup olarak karşılaştırdığımızda, ağır dispne grubunun (MRC 2, 3 ve 4) anemi sıklığı, hafif dispne grubuna (MRC 0 ve 1) göre yüksek bulundu. Bu sonuçlar, KOAH'lı hastalarda anemi varlığının dispne semptomlarında artışa ve egzersiz kapasitesinde azalmaya katkı sağladığını düşündürülebilir.

Konuyla ilgili mevcut tartışmalar şunları düşündürmektedir: KOAH'taki hemoglobin düzeyi, eritropoietin üretimi üzerine hipoksinin stimüle edici etkileri ile inflamasyona bağlı eritropoietin direnci arasındaki denge ile belirlenebilir. Başka bir tartışma konusu da, kalp yetersizliğinde olduğu gibi, KOAH'ta aneminin, sağkalımda azalma ve morbiditede artışa bağlı olarak negatif prognoz etkisi gösterebileceğidir. Tartışmaya açık ve açıklanması gereken bir başka soru ise şudur: Anemi mi dispne ve egzersiz kısıtlılığını kötüleştiriyor? Yoksa bu kötüleşme, KOAH'ın kendi özelliklerine bağlı olarak mı gerçekleşiyor?

Mevcut kanıtlar çok parçalıdır ve başlangıç niteliğindedir. KOAH'ta aneminin gerçek prevalansı henüz kesinleşmemiştir. Anemi ile hastalığın ağırlığı arasındaki olası ilişkinin araştırılması gerekliliği devam etmektedir ve aneminin KOAH'taki klinik etkisi hâlâ geniş serili çalışmaları beklemektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı, düşük hemoglobin seviyelerini düzeltmenin bu hastalığa karşı tedavi seçeneği olarak yeri bulunup bulunmadığını belirleme amacıyla KOAH'ta anemi mekanizmalarını ve aneminin etkisini sistematik ve ileriye dönük olarak çalışmak oldukça önemli görünmektedir. Her ne kadar KOAH'ın birçok sistem üzerinde etkilerinin olduğu bilinmekte ise de, sistemik etkilerinin erken dönemde saptanması,

bu komorbid durumların ortaya çıkmasını engeller mi? Bu hastalığın değerlendirilmesi ve tedavisinin düzenlenmesi sistemik etkileri de kapsayacak şekilde planlanarak hastalığın morbidite ve mortalitesinin azaltılması yönündeki hedefler henüz sonuçlanmış değildir.

KOAH, artık yalnızca akciğerleri etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmemektedir. Mevcut bulgular KOAH'ın sistemik etkilerinin ve sonuçlarının olduğu yönündedir. Biz çalışmamızda KOAH'ın önemli sistemik etkilerinden olan aneminin sıklığını ve bununla ilişkili olabilecek etkenleri analiz ettik.

Sonuç olarak bu çalışmada KOAH'ta anemi prevalansı %19,6 olarak bulundu. Sadece KOAH'a bağlı anemi %13,7 oranında saptandı. Olguların erkek çoğunluklu olması, cinsiyet farkının anemi sıklığına etkisini saptamaya engel olmuştur. Diğer faktörlerle olan ilişkisine bakıldığında, ek hastalık olarak HT varlığının anemi ile anlamlı ilişkisinin olduğu tespit edildi. Yine KOAH evresinin ağır şiddette olması ve yüksek seviyede MRC dispne skoru bulunmasının, istatistiksel anlamlı düzeyde olmasa da, anemi sıklığını etkileyebileceği belirlendi.

Bu çalışma ile birlikte konuyla ilişkili yapılmış araştırmalardaki bulgulara bakıldığında alınması gereken çok mesajın olduğu görülmektedir. Uzun süredir polisitemi ile birlikte anılan KOAH'ın anemi ile daha da sık anılacağı açıktır ve KOAH hastalarında anemi, yakın gelecekte yoğun araştırma konusu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006. Erişim tarihi: 05 Ocak 2011. Erişim yeri: <http://www.goldcopd.org>.
3. Fletcher CM, Clifton M, Fry J, Gilson JC, Higgins IT, Mair A, et al. Standardized questionnaires on respiratory symptoms. *BMJ* 1960;2:1665.
4. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
5. Agustí AG, Noguera A, Saulea J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systematic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-360.
6. Schols AMWJ. Pulmonary cachexia. *Int J Cardiol* 2002;85:101-110.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med* 2005;352:1011-1023.
8. Oudijk E-JD, Lammers J-WJ, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;22(suppl 46):5-13.
9. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax* 2002;57:1067-1070.
10. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004;59:574-580.
11. Crosato M, Steinborn W, Anker SD. Anemia in chronic congestive heart failure: frequency, prognosis and treatment. *Herat Fail Monit* 2003;4:2-6.
12. Means RT Jr. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J*

- Hematol 1999;70:7-12.
13. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, air-flow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in COPD. *N Eng J Med* 2004;350:1005-1012.
 14. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation of COPD. *Chest* 2005;127:825-829.
 15. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77-121.
 16. Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;1:528-532.
 17. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc* 2006;16:4-17.
 18. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T and the ANTADIR observatory group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128:1201-1208.
 19. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:923-929.
 20. Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgitsier M, Zilberberg MD. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1123-1130.
 21. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006;111:365-370.