

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Aneminin Mortaliteye Etkisi

## *The Influence of Anemia on Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Esra Ünsay Metan<sup>1</sup>, Nuri Tutar<sup>2</sup>, Asiye Kanbay<sup>3</sup>, Hakan Büyükoğlan<sup>2</sup>, Sema Oymak<sup>2</sup>, İnci Gülmez<sup>2</sup>, Ramazan Demir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kayseri

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>3</sup>Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) tanısı ile izlenen hastalarda anemi sıklığının ve aneminin yaşam süresi üzerine etkisinin belirlenmesidir.

**Yöntemler:** KOAH tanısı ile 01 Ocak 2004 - 31 Aralık 2008 tarihleri arasında izlenen hastalar, ICD-10 kodları kullanılarak hastane bilgi işlem sistemi veri tabanı aracılığıyla saptandı. Anemi tanısı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre konuldu. Hastalarda KOAH evrelemesi GOLD kriterlerine uygun olarak FEV<sub>1</sub>/FVC değerlerine göre yapıldı. Mortalite 1 Ocak 2004 ile 1 Ocak 2010 tarihleri arasında herhangi bir tarihte yaşamın kaybedilmesi olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 452 hasta dahil edildi. Hastalardan 222'sinin (%49,1) öldüğü belirlendi. Anemi 145 (%32,07) hastada saptandı. Ölen hastalar ile hayatta kalan hastalar karşılaştırıldığında, yaş, hemoglobin, FEV<sub>1</sub> ve %FEV<sub>1</sub> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ölen hastaların %76,1'inde ağır ve çok ağır KOAH saptanırken, yaşayan hastalarda bu oran %60,5 idi (p<0,001). Ölen hastalarda solid tümör daha sık saptandı (p<0,001). Anemik hastalar, polisitemik ve normal hemoglobine sahip hastalara göre daha yaşlı bulunurken (p=0,017), her üç hasta grubunda FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub> ve %FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anemik hastalarda ölüm oranı polisitemik ve normal hemoglobine sahip hastalara göre daha yüksek bulundu (p=0,002). Anemik hastaların %62,8'inde, polisitemik hastaların %72,7'sinde ve normal hemoglobine sahip hastaların %70,3'ünde ağır ve çok ağır KOAH saptanmış olup, her üç grup arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Bu retrospektif çalışmada anemi KOAH hastalarında polisitemiye göre daha sık saptanmış ve anemik hastalarda mortalite oranının arttığı görülmüştür. Ayrıca KOAH hastalarında FEV<sub>1</sub> değerleri düşüğe mortalitenin arttığı belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, anemi, polisitemi, mortalite

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the frequency of anemia and evaluate the impact of anemia on survival in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

**Methods:** Records of patient followed up with a diagnosis of COPD between 01 January 2004 and 31 December 2008 were extracted from hospital database by using ICD-10 codes. Anemia was diagnosed according to the definitions of the World Health Organization. COPD was staged according to GOLD criteria based on FEV<sub>1</sub>/FVC levels. Mortality was defined as death at any time from 1 January 2004 to 1 January 2010.

**Results:** A total of 452 patients were included in the study. The 222 (49.1%) patients died. Anemia was detected in 145 (32.07%) of the patients. When death and surviving patients were compared; age, hemoglobin levels, FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>% were statistically different. Severe and very severe COPD was detected in 76.1% of the dead patients while this rate was 60.5% in patients who survived (p<0.001). Solid tumour was more common in patients who died (p<0.001). Anemic patients were older than polycythemic patients and the normal hemoglobin group (p=0.017), while there were no statistically significant differences for FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>% and FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>1</sub>%. The mortality rate was higher in patients with anemia than patients with polycythemia and normal hemoglobin level (p=0.002). Severe and very severe COPD were detected in 62.8% of anemic patients, 72.7% of polycythemic patients and 70.3% of the patients with normal hemoglobin. These rates were not statistically different between the three groups.

**Conclusion:** According to the results of this retrospective study, anemia was more prevalent than polycythemia in patients with COPD and the mortality rate was higher in anemic patients. In addition, the mortality rate increased when FEV<sub>1</sub> values decreased.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, anemia, polycythemia, mortality

Alındığı tarih / Received date: 18.01.2013; Kabul tarihi / Accepted date: 15.03.2013 Çevrimiçi yayın tarihi / Available online date: 20.09.2013

Yazışma adresi / Address for correspondence: Esra Ünsay Metan, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Kliniği, Talas, Kayseri, Türkiye; E-posta: esrametan@gmail.com

© Telif hakkı 2013 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) • © Copyright 2013 Turkish Respiratory Society (TRS)

Solunum 2013; 15(3):155-162 • DOI: 10.5152/solunum.2013.031

Makalelerin tam metinlerine www.solunum.org.tr/dergi adresinden ulaşabilirsiniz. • Available online at www.solunum.org.tr/dergi

## GİRİŞ

Birçok kronik hastalığın hematopoez üzerinde etkileri bilinmektedir. Kronik hastalıklarda, eritrosit yaşam süresinin kısalması ve makrofajlarca demir sekestrasyonunun engellenmesi kronik hastalık anemisi (KHA) adı verilen sendroma neden olmaktadır (1). Son birkaç yılda bu sendromun klinik kapsamı kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar ve neoplastik nedenler ile kalp yetmezliğini de kapsayacak şekilde genişletilmiştir (2).

Teorik olarak, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), bilinen sistemik etkileri göz önüne alındığında KHA ile ilişkili olmaya aday bir hastalıktır (3). KOAH'lı hastalarda artan sitokin ve kemokin düzeyleri sistemik inflamasyona neden olmaktadır (4). İnflamatuvar hastalıkların anemi ile ilgisi bilinmesine rağmen; KOAH genel olarak, anemiden çok polisiteminin bir nedeni olarak bilinmektedir. Buna rağmen son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar bu düşünceyi değiştirebilecek niteliktedir (5). John ve arkadaşlarının (6) zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümü ( $FEV_1$ ) ortalaması beklenenin  $37 \pm 2$ 'si olan 101 hasta ile yaptığı çalışmada, anemi prevalansı %13 olarak bildirilmiştir. Chambellan ve arkadaşlarının (7), uzun süreli oksijen tedavisi alan 2524 KOAH hastasının verilerini değerlendirdiği kohort çalışmasında, anemi prevalansı erkeklerde %12,6, bayanlarda %8,2 bulunmuştur. Polisitemi prevalansının %8,4 olarak bulunduğu bu çalışmada, anemi görülme sıklığının polisitemiden daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Kronik hastalıklarda anemiye halsizlik, çabuk yorulma, kaşeksi, beslenme bozukluğu, kognitif fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde bozulma eşlik eder (8). Kalp yetmezliği, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar, kronik enfeksiyonlar ve kanser gibi sık karşılaşılan kronik hastalıklarda anemi varlığı iyi tanımlanmış bir komorbidite olmasına rağmen, KOAH'ta sıklığıyla ilgili veriler sınırlıdır (6).

KOAH ülkemizde de önemli bir halk sağlığı problemidir. KOAH'ta prognozu etkileyen faktörlerin analiz edilmesi, bu analiz sonuçlarından yola çıkılarak verilen sağlık hizmetinin kalitesinin artırılabilmesi için önemlidir. Yaptığımız literatür derlemesi sonucunda, ülkemizde KOAH'lı hastalarda anemi sıklığını belirlemeye yönelik kapsamlı bir çalışma bulunamamıştır. Bu çalışma ile Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran KOAH'lı hastalarda anemi sıklığının ve aneminin yaşam süresi üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

### Hastaların seçilmesi

KOAH tanısı ile 01 Ocak 2004-31 Aralık 2008 tarihleri arasında izlenen hastalar ICD-10 kodları kullanılarak hastane bilgi işlem sistemi veri tabanı aracılığıyla saptandı. Bu hastaların tıbbi kayıtları arşiv müdürlüğü aracılığı ile dosyalarına ulaşılarak retrospektif olarak incelendi.

Solunum Fonksiyon Testi (SFT) bulguları ile GOLD kriterlerine ( $FEV_1/FVC$  değerleri post-bronkodilatör 0,7'nin altında olması) göre KOAH tanısı doğrulanmış hastalar çalışmaya alındı (9). SFT kayıtlarına ulaşılamayan veya SFT ile KOAH

tanısı doğrulanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların; yaş, cinsiyet, hemoglobin ve hematokrit değerleri, SFT'de post-bronkodilatör  $FEV_1$ , %  $FEV_1$  ve FVC değerleri kayıt edildi.

Hastaların dosyalarındaki doktor gözlem kağıtları incelenerek ko-morbid hastalık varlığı kayıt edildi. Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, karaciğer sirozu, solid tümör, hematolojik malignite ve kollajen doku hastalığı varlığı araştırıldı.

Hastalar hemoglobin değerlerine ve cinsiyetlerine göre anemik, polisitemik ve normal hemoglobine sahip olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Anemi tanısı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre konuldu. DSÖ kriterlerine göre anemi; hemoglobin değerlerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL'nin altında olması şeklinde tanımlanmıştır (10). Polisitemi ise erkeklerde hemoglobin değerlerinin 17 g/dL, kadınlarda 15 g/dL'nin üzerinde olmasıdır (11).

Hastalarda KOAH evrelemesi GOLD kriterlerine uygun olarak  $FEV_1$  değerlerine göre yapıldı. GOLD kriterlerine göre KOAH evrelemesinde;  $FEV_1 > \%80$  olan hastalar hafif KOAH,  $FEV_1: \%80-50$  olan hastalar orta KOAH,  $FEV_1: \%50-30$  olan hastalar ağır KOAH,  $FEV_1 < \%30$  olanlar ise çok ağır KOAH olarak değerlendirildi (9).

Hastalarda mortalitenin belirlenebilmesi için dosyalarındaki ölüm notu kayıtları kullanıldı. Dosya incelemesi sırasında ölüm notu kaydına ulaşılmayan hastalarda yaşamda kalım durumunun belirlenebilmesi için Sosyal Güvenlik Kurumu'na başvuruldu. Burada hastaların sosyal güvenlik numaraları ve T.C. kimlik numaraları yardımıyla ölüm-yaşam durumu öğrenildi. Özel sağlık güvencesi nedeniyle veya yurtdışında yaşama nedeniyle sosyal güvenlik numaralarına ulaşamayan hastaların ölüm-yaşam durumu bilgi işlem müdürlüğü aracılığı ile ulaşılan telefon numaraları aranarak öğrenildi. Ölüm-yaşam durumu kayıtlı telefon numarası bilgilerinin yanlış olması veya ulaşılamaması nedeniyle belirlenemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Mortalite 1 Ocak 2004 ile 1 Ocak 2010 tarihleri arasında herhangi bir tarihte yaşamın kaybedilmesi olarak tanımlandı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı.

### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 (Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile bakıldı. Sürekli değişkenler ortanca değerleriyle kategorik değişkenler ise analiz edilen toplam hasta sayısında görülme yüzdeleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin istatistiksel analizi Ki-kare ve Fisher's exact testi ile sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Anemik, polisitemik ve normal hemoglobine sahip hastalara ait normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde Kruskal Wallis Analizi kullanıldı. Ölen ve yaşayan hastaların karşılaştırılmasında anemi, polisitemi ve normal hemoglobine sahip olma durumu ve KOAH evreleri gruplandırılarak değerlendirildi. İstatistik farklılığının hangi değişkenden kaynaklandığının

belirlenebilmesi için Post-hoc analizi yapıldı. Post-hoc analiz için Dunn's testi kullanıldı. Tüm analizler için  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bilgi İşlem Merkezi kayıtlarına göre ICD-10 koduna göre KOAH tanısı olan 4354 hastanın isim ve protokol numaralarına ulaşıldı. İsim ve protokol numarası kullanılarak Arşiv Müdürlüğü aracılığı ile 1791 hastanın dosyasına ulaşılabildi. Bu hastalardan 889'u, dosyasında SFT kayıtları olmadığı için, 391 hasta SFT'sinde FEV<sub>1</sub>/FVC >0,7 olduğu için çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). Dosyasına ulaşılabilen ve SFT ile KOAH tanısı doğrulanmış 511 hastanın verileri kayıt edildi. Bu hastaların ölüm-yaşam durumu, Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu İl Müdürlüğü kayıtları ile ve Hastane kayıtlarında mevcut olan telefon numaralarına telefon açılması yolu ile öğrenildi. Bu hastalardan 59 tanesi kayıtlı T.C. kimlik numarası olmaması, özel sağlık güvencesine sahip olması nedeniyle sosyal güvenlik numarasının bulunmaması ve kayıtlardaki telefon numarası bilgilerinin yanlış olması gibi nedenlerle mortalite durumu hakkında bilgi sahibi olunamadığı için çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1).

Çalışma kriterlerinin tümünü sağlayan 452 hastanın klinik ve demografik verileri ve ölüm-yaşam durumları incelendi. Hastalardan 222'sinin (%49,1) öldüğü, 230 (%50,9) hastanın ise

yaşadığı belirlendi. Anemi 145 (%32,0), polisitemi 44 (%9,7) hastada saptandı. Hastaların 263'ünün (%58,1) normal hemoglobin değerine sahip olduğu görüldü.

Hastaların yaş ortancası 65 yıl (minimum; 41, maksimum; 88); 362'si erkek, 90'ı kadın idi. Çalışma periyodu içerisinde 222 (%49,1) hasta hayatını kaybetmişti. Ölen hastaların 88'i (%60,7) anemikti. Ölen hastalar yaşayan hastalardan (Tablo 1) ( $p < 0,001$ ) ve anemik hastalar polistemik ve normal hemoglobine sahip hastalardan (Tablo 2) ( $p = 0,017$ ) istatistiksel olarak daha yaşlı bulundu.

Ortalama hemoglobin değerleri ölen hastalarda 13,1 g/dL (minimum; 8,3 g/dL, maksimum; 19,2 g/dL), yaşayan hastalarda ise 14 g/dL (minimum; 8,3 g/dL, maksimum; 19 g/dL) saptandı (Tablo 3). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ).

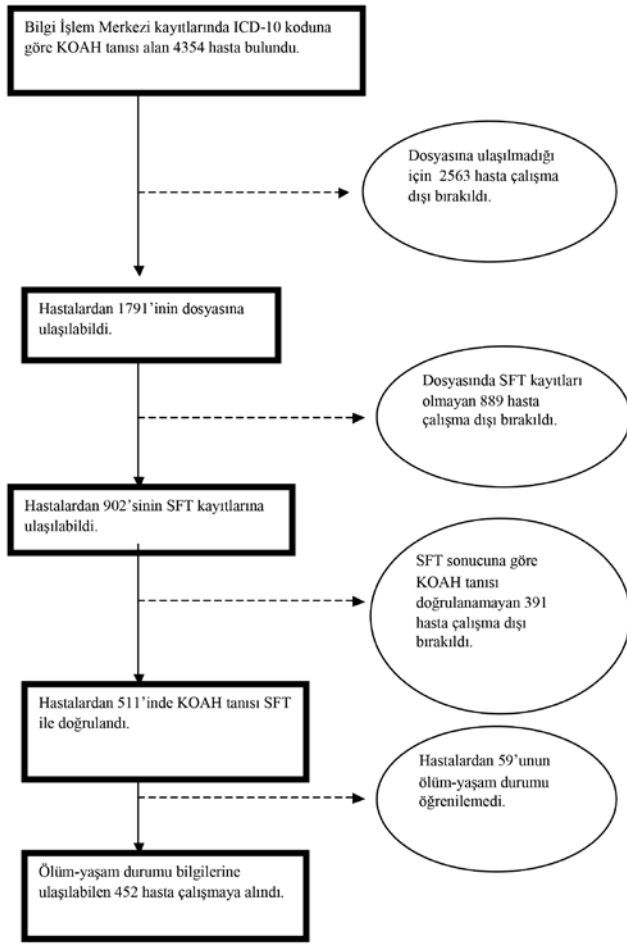
Hastaların solunum fonksiyon testleri incelendiğinde ölen hastalarda FEV<sub>1</sub> (0,9 lt) ve beklenene göre %FEV<sub>1</sub> (%36,5) değerlerinin yaşayan hastalardan daha düşük olduğu saptanırken ( $p < 0,001$ ) (Tablo 3); anemik, polisitemik ve normal hemoglobine sahip hastaların FEV<sub>1</sub> ve %FEV<sub>1</sub> değerleri arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı (Tablo 4).

Çalışmaya alınan 452 hastanın 145'i (%32,1) anemik, 44'ü (%9,7) polisitemik, 263'ünün (%58,2) ise normal hemoglobin değerlerine sahip olduğu saptandı. Anemik hastaların %60,7'sinin, polistemik hastaların %50'sinin ve normal hemoglobin değerlerine sahip hastaların %42,6'sının öldüğü saptandı ( $p = 0,002$ ). Yapılan post-hoc analiz sonucu bu farklılığın

**Tablo 1.** Yaşayan ve ölen hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalık varlığının karşılaştırılması

	Ölen (n=222) (%)	Yaşayan (n=230) (%)	Toplam n=452	P
Cinsiyet (Erkek /Kadın)	182/40 (%82/%18)	180/50 (%78,3/%21,7)	362/90 (%80,1/%19,9)	0,347
Yaş (ortanca yıl) (minimum-maksimum)	67 (41-88)	64 (42-86)	65 (41-88)	<0,001
Anemi	88 (%60,7)	57 (%39,3)	145	0,002
Polisitemi	22 (%50)	22 (%50)	44	
Normal Hemoglobin	112 (% 42,6)	151 (%57,4)	263	
Hafif KOAH	3 (%1,4)	19 (%8,2)	22 (%4,9)	<0,001
Orta KOAH	50 (%22,5)	72 (%31,3)	122 (%26,9)	
Ağır KOAH	89 (%40,1)	103 (%44,8)	192 (42,5)	
Çok ağır KOAH	80 (%36)	36 (%15,7)	116 (%25,7)	
Diabetes mellitus	38 (%17,1)	35 (%15,2)	73 (%16,2)	0,611
Hipertansiyon	73 (%32,9)	79 (%34,3)	152 (%33,6)	0,766
Kronik böbrek yetmezliği	1 (%0,5)	1 (%0,4)	2 (%0,4)	1,00
Koroner arter hastalığı	41 (%18,5)	38 (%16,5)	79 (%17,5)	0,621
Konjestif kalp yetmezliği	20 (%9,9)	20 (%8,7)	40 (%8,8)	1,00
Solid tümör	27 (%12,2)	6 (%2,6)	33 (%7,3)	<0,001
Hematolojik malignite	2 (%0,9)	1 (%0,4)	3 (%0,7)	0,618
Kollajen doku hastalığı	0	1 (%0,4)	1 (%0,2)	1,000

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı



Şekil 1. Çalışma için uygun kriterlere sahip hastaların belirlenmesi.

anemik hastalar ile normal hemoglobin değerlerine sahip hastalar arasındaki dağılım farklılığından kaynaklandığı anlaşıldı ( $p=0,001$ ). Hemoglobin ve hematokrit değerleri, beklendiği gibi, anemik olan hastalarda polisitemik ve normal hemoglobine sahip olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu (Tablo 4).

Hastalar KOAH evreleri açısından karşılaştırıldığında; 22'sinin (%4,9) hafif KOAH, 122'sinin (%26,9) orta KOAH, 192'sinin (%42,5) ağır KOAH, 116'sinin (%25,7) ise çok ağır KOAH'a sahip olduğu saptandı. Ölen 222 hastanın 3'ünün (%1,4) hafif KOAH, 50'sinin (%22,5) orta KOAH, 89'unun (%40,1) ağır KOAH ve 80'inin (%36) çok ağır KOAH'ı mevcuttu. Yapılan post-hoc analiz sonucunda orta KOAH ve daha ileri evrelerde ölüm oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlendi ( $p<0,001$ ). Anemik, polisitemik ve normal hemoglobine sahip hastalarda, KOAH evrelerinin dağılımının, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ( $p=0,506$ ).

Komorbid hastalık varlığı değerlendirildiğinde; hastaların 152'sinde (%33,6) hipertansiyon, 79'unda (%17,5) koroner arter hastalığı, 73'ünde (16,2) diabetes mellitus, 40'ında (%8,8) konjestif kalp yetmezliği, 33'ünde (%7,3) solid tümör, 3'ünde (%0,7) hematolojik malignite, 2'sinde (%0,4) kronik böbrek yetmezliği ve 1'inde (%0,2) kollajen doku hastalığı saptandı. Solid tümör saptanan 33 hastanın 23'ünde (%69) mevcut malignitenin akciğer kanseri, 3'ünde (%9,09) larinks kanseri olduğu görüldü. Solid tümör ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek oranda idi ( $p<0,001$ ). Kronik böbrek yetmezliği polisitemik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda ( $p=0,009$ ) daha sık saptandı (Tablo 2). Çalışmanın retrospektif yapısı ve bu durumun sadece 2 olgu ile sınırlı olması nedeniyle sonuç hakkında ileri bir yorumlama yapılamadı.

Tablo 2. Anemik, polisitemik ve normal hemoglobinli hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalık varlığının karşılaştırılması

	Anemi (n=145)	Polisitemi (n=44)	Normal Hemoglobin (n=263)	Toplam (n=452)	P
Yaş (yıl) (ortanca) (minimum-maksimum)	68 (41-86)	63,5 (46-86)	64 (42-88)	65 (41-88)	0,017
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	120/25	29/15	213/50	362/90	0,052
Hafif KOAH	7 (%4,8)	2 (%4,5)	13 (%4,9)	22 (%4,9)	0,506
Orta KOAH	47 (%32,4)	10 (%22,7)	65 (%27,4)	122 (%27)	
Ağır KOAH ve çok Ağır KOAH	91 (%62,8)	32 (%72,7)	185 (%70,3)	308 (%68,1)	
Diabetes mellitus	21 (%14,48)	6 (%13,63)	46 (%17,49)	73 (%16,2)	0,723
Hipertansiyon	51 (%35,2)	18 (%40,9)	83 (%31,6)	152 (%33,6)	0,423
Kronik böbrek yetmezliği	0	2 (%4,5)	0	2 (%0,4)	0,009
Koroner arter hastalığı	29 (%20,0)	9 (%20,5)	41 (%15,6)	79 (%17,5)	0,420
Konjestif kalp yetmezliği	11 (%7,6)	3 (%6,8)	26 (%9,9)	40 (%8,8)	0,727
Solid tümör	15 (%10,3)	3 (%8,6)	15 (%5,7)	33 (%7,3)	0,219
Hematolojik malignite	1 (%0,7)	0 (%0)	2 (%0,8)	3 (%0,7)	1,00
Kollajen doku hastalığı	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,2)	0,418

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

**Tablo 3.** Hastaların hemoglobin-hematokrit değerleri ve solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Ölen (n=222) (%)	Yaşayan (n=230) (%)	Toplam n=452	P
Hemoglobin (ortanca) g/dL (minimum-maksimum)	13,1(8,3-19,2)	14 (8,3-19)	13,8 (8,3-19,2)	<0,001
Hematokrit % (ortanca) (minimum-maksimum)	42 (25-61)	44 (27-61)	43 (25-61)	0,80
FEV <sub>1</sub> (Litre) (ortanca) (minimum-maksimum)	0,9 (0,2-3,22)	1,17 (0,21-3,63)	1,05 (0,2-3,63)	<0,001
FEV <sub>1</sub> % (ortanca) (minimum-maksimum)	36,5 (11-103)	44 (14-110)	41,5 (11-110)	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC % (ortanca) (minimum-maksimum)	52 (24-69)	54 (17-69)	53 (17-69)	0,451

FEV<sub>1</sub>: 1. sn zorlu ekspiratuar volümü, FVC: Zorlu vital kapasite

**Tablo 4.** Anemik, polisitemik ve normal hemoglobine sahip hastaları hemoglobin-hematokrit değerleri ve solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Anemi (n=145)	Polisitemi (n=44)	Normal Hemoglobin (n=263)	Toplam (n=452)	P
Hemoglobin g/dL (ortanca) (minimum-maksimum)	11 (8,3-12,9)	17,3 (15,1-19,2)	14,4 (12-17)	14 (8,3-19,2)	<0,001
Hematokrit % (ortanca) (minimum-maksimum)	35 (25-45)	54,5 (45-61)	45 (35-60)	43 (25-61)	<0,001
FEV <sub>1</sub> (Litre) (ortanca) (minimum-maksimum)	1,1 (0,4-3,22)	1,01 (0,45-2,10)	1,03 (0,2-3,63)	1,05 (0,20-3,63)	0,38
FEV <sub>1</sub> % (ortanca) (minimum-maksimum)	44 (12-103)	42 (14-95)	40 (11-110)	41 (11-110)	0,331
FEV <sub>1</sub> /FVC % (ortanca) (minimum-maksimum)	54 (24-69)	53 (17-69)	53 (27-69)	53 (17-69)	0,565

FEV<sub>1</sub>: 1. sn zorlu ekspiratuar volümü, FVC: Zorlu vital kapasite

## TARTIŞMA

Kronik hastalıkların eritrosit yaşam süresini kısaltarak ve makrofajlarda demir sekestrasyonunu bozarak hematopoezi etkilediği ve anemiye yol açtığı bilinmektedir (5). Bu çalışmada, KOAH tanısı GOLD kriterlerine göre SFT ile konulan, 452 hastanın %32,1'inde anemi, %9,7'sinde ise polisitemi saptanmıştır. Genel olarak KOAH ile polisitemi birlikteliği beklenirken (7), son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar bu konuda yeni düşüncelerin oluşmasına neden olmuştur (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997-2001 yılları arasında ulusal hasta bakım sistemi veritabanına kayıtlı hastaların verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, ICD-9 koduna göre KOAH tanısı alan 132.424 hastanın %21'inde anemi olduğu saptanmıştır (11). Shorr ve ark. (12), benzer şekilde ICD-9 kodlarına göre KOAH tanısı alan 2404 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, hastaların %33'ünde anemi saptanmıştır. Bu çalışmalarda ICD-9 kodlarının kullanımının her zaman için güvenli olmadığı belirtilmekle beraber KOAH hastalarında anemi oranının yüksekliğine dikkat çekilmiştir (12). Hastanemiz veritabanı kullanılarak yapılan bu çalışmada ise ICD-10 koduna göre 4354 hasta KOAH tanısı alırken hastaların KOAH tanısı solunum fonksiyon testleri ile ancak 511 hastada doğrulanmıştır. KOAH tanısının solunum fonksiyon testleri ile doğrulandığı çalışmalarda da anemi prevalansı yüksek bulunmuştur. Yaklaşık 20 yıllık bir süreyi kapsayan ve KOAH tanısı solunum fonksiyon testleri ile doğrulanan 2524 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği ANTADIR çalışmasında anemi prevalansı erkeklerde %12,6; bayanlarda %8,2 bulunmuştur. Bu çalışmada polisitemi görülme oranı ise %8,4 olarak bulunmuş ve anemi görülme sıklığının polisitemiden daha fazla olduğu belirlenmiştir (7). KOAH tanısının 20 paket/yıldan fazla sigara içilmesi ve bronkodilatör

sonrası FEV<sub>1</sub>/FVC'nin 0,7'den düşük olması ile doğrulanan 677 hasta ile yapılan bir başka çalışmada anemi saptanma oranı %17 olarak bulunurken polisitemi oranı %6 olarak belirlenmiştir (13). Yine KOAH tanısı solunum fonksiyon testleri ile doğrulanan ve hastanede yatarak tedavi gören 312 KOAH'lı hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise anemi prevalansı %23,1 bulunmuştur (6). Kronik solunum yetmezliği ve restriktif akciğer hastalığı tanısı ile izlenen 595 hastanın %13,3'ünde anemi saptanırken (14); John ve ark. (15) 101 KOAH hastası ile yaptığı çalışmada kanama öyküsü olan ve folik asit veya vitamin B12 eksikliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve anemi prevalansı benzer şekilde %13 bulunmuştur.

KOAH tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Önümüzdeki 15 yıl içinde KOAH'a bağlı mortalite oranlarının %20 oranında artması beklenmektedir (16). Bu nedenle KOAH'lı hastalarda morbidite ve mortalite üzerinde etkili klinik durumların sıklığının saptanması tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Aneminin KOAH'lı hastalardaki önemi, morbidite ve mortalite üzerine olan etkisidir. Yapılan bu çalışmada 145 anemik hastanın 88'inin (%60,7) 5 yıl içerisinde öldüğü saptanırken; polisitemik 44 hastanın 22'si (%50), normal hemoglobine sahip 263 KOAH'lı hastanın ise 112'sinin (%42,6) öldüğü belirlenmiştir (Tablo 1). Mortalite, anemik hastalarda, polisitemik ve normal hemoglobine sahip hastalara göre, istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek oranda bulunmuştur. Aneminin mortaliteye katkısının değerlendirilmesi için yapılan posthoc analizde; ölen hastaların yüzdesinin anemiklerde normal hemoglobine sahip olanlardan daha yüksek çıkması, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001). Ölen hastaların yüzdesinin polisitemiklerde normal hemoglobine sahiplerden yüksek çıkması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,413).

Bu durum aneminin polisitemiye göre daha iyi bir mortalite belirteci olduğunu düşündürmektedir. KOAH'lı 677 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada anemi ile mortalite arasında doğru orantı saptanmıştır. Anemik hastalarda ortanca yaşam süresinin 49 ay, anemik olmayan hastalarda ise ortanca yaşam süresinin 74 ay olduğu gözlenmiştir. Anemi oranının %17 olarak belirlendiği çalışmada, anemik hastaların 6 dakika yürüme testinin daha düşük ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17). ANTADIR çalışmasında ise hematokriti %35'in altında olan hastalarda üç yıllık yaşam süresi %24 olarak bulunurken, hematokrit değeri %55'in üzerinde olan hastalarda üç yıllık yaşam süresi %70 bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada hematokrit değerlerinin her %5'lik düşüşünün relatif ölüm riskinde %14'lük artışa yol açtığı bildirilmiştir (7). KOAH'ta artmış sistemik inflamasyona anemi eşlik ettiğinde muhtemelen dokulara oksijen taşınmasını olumsuz yönde etkilenmekte, bu durum dispnenin artmasına ve egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. KOAH'ta aneminin engellenmesi ile sonuçların iyileşmesi ve mortalitenin azaltılması beklenmektedir (18). Schonhofer ve ark. (19,20) aneminin düzeltilmesi ile solunum fonksiyonlarının ilişkisini araştıran iki farklı çalışması literatürde dikkat çekmektedir. Bu çalışmalardan ilkinde yoğun bakım ünitesinde takip edilen 20 ağır KOAH hastasının anemisi, kan transfüzyonu ile düzeltilmiştir. Tedaviyi takiben transfüzyon sonrası dakika ventilasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (19). Yoğun bakım ünitesinde invaziv mekanik ventilasyondan ayrılmakta güçlük çekilen beş KOAH hastasının değerlendirildiği diğer çalışmada ise; hastaların hemoglobin düzeyleri kan transfüzyonu ile 12 g/dL'nin üzerine çıkarıldıktan sonra ekstübasyon başarılı olmuştur (20).

Sunduğumuz bu çalışmada ölen hastalar yaşayan hastalardan (Tablo 1), anemik hastalar ise polistemik ve normal hemoglobine sahip olanlardan (Tablo 2) daha yaşlı bulunmuştur. Cote ve ark. (13) yaptıkları çalışmada anemik hastaların daha yaşlı, daha çok kronik hastalığa sahip olduğu bildirmişlerdir. ANTADIR çalışmasında, hematokrit düzeylerinin yaşla negatif korele olduğu bulunmuştur (7). Başka bir çalışmada ise anemik hastaların daha yaşlı, daha çok komorbid hastalığa sahip olduğu ve daha çok sağlık harcamasına neden olduğu rapor edilmiştir (11).

KOAH hastalarında, hastalık ağırlaştıkça ataklar sırasında dolaşımda sistemik inflamasyonun kanıtları olan sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerinin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Sigara içimi de kendi başına sistemik inflamasyona neden olabilir, fakat KOAH'taki sistemik inflamasyon daha kuvvetlidir. Bu sistemik inflamasyon KOAH'taki sistemik belirtilerden sorumlu olabilir ve komorbid hastalıkların daha kötüye gitmesine neden olabilir. Sistemik inflamasyon akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü hızlandırır ve ataklar sırasında artar (21). Yapılan bir çalışmada KOAH'ta aneminin inflamasyona ve artmış eritropoetin direncine bağlı olduğu savunulmuştur (15). KOAH hastalarında hemoglobin düzeyleri; eritropoezin hipoksiye bağlı stimülasyonu ve inflamasyona bağlı baskılanması arasındaki dengeye bağlıdır (7). Bu durumda KOAH'ta FEV<sub>1</sub> kaybı arttıkça ve KOAH evresi ilerledikçe sistemik inflamasyonun dolayısıyla da aneminin artması beklenir. Sunulan bu çalışmada

anemik hastaların ortanca FEV<sub>1</sub> değerinin polisitemik ve normal hemoglobin değerine sahip hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4). FEV<sub>1</sub> değeri için bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,38). Polisitemik hastalarda FEV<sub>1</sub> değerlerinin daha düşük seyretmesi, bu hastalarda artmış hipoksinin eritropoetin üretimini tetiklediği ve polisitemiye neden olduğu tezini destekler nitelikte görünmektedir. John ve ark. (15) yaptıkları çalışmada, anemik ve anemik olmayan hasta grupları arasında FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri açısından farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ölen hastaların ortanca FEV<sub>1</sub> değerlerinin yaşayan hastalardan daha düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Yani FEV<sub>1</sub> düşüp, hastalık ağırlaştıkça mortalite artmaktadır. ANTADIR çalışmasında prognozu gösteren parametreler analiz edildiğinde, PO<sub>2</sub> düzeyi, beden kitle indeksi ve beklenene göre FEV<sub>1</sub> yüzdesindeki artışın iyi prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (7). Solunum fonksiyon testi bulguları ve özellikle FEV<sub>1</sub>, KOAH'taki patofizyolojik değişikliklerin göstergesi olarak kullanılan global bir belirteçtir. Bununla birlikte, solunum fonksiyon testlerinin dispnenin ciddiyeti, KOAH'taki ekstrapulmoner bulguların çeşitliliği, mortalite, sağlık durumu ve diğer semptomlarla korelasyonu oldukça zayıftır. Bu yüzden KOAH'ın multifaktöryel doğası nedeniyle solunum fonksiyon testleri tek başına hastalığın ağırlığını ve tedaviye cevabın etkinliğini saptamakta yetersizdir. KOAH'ın kompleks ve önemli klinik bulgularının değerlendirilmesi, farklı hastalarda klinik bulguların takip edilmesi için yeni belirteçlere ihtiyaç vardır (22).

KOAH evrelerine göre dağılım incelendiğinde, anemik hastaların çoğunluğunun ağır ve çok ağır KOAH'a sahip hastalardan oluştuğu görülmüştür (Tablo 2), fakat bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,506). John ve ark. (6), yaptıkları çalışmada, aneminin hafif ve orta KOAH hastalarında ağır hastalara göre daha sık görüldüğü rapor edilmiş ve bu durum hafif KOAH'lı hastalarda hipoksinin eritropoetin üretimini artıracak kadar derin olmamasına bağlanmıştır. Yine aynı araştırmacıların, 101 KOAH hastası ile yaptığı bir başka çalışmada, anemik ve anemik olmayan grup arasında KOAH ciddiyeti açısından farklılık bulunmamıştır. Anemik KOAH hastalarının, eritropoetin direnci varlığı ile açıklanabilecek yüksek eritropoetin düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Aneminin ayrıca, inflamasyona bağlı artmış inflamatuvar sitokin düzeylerinin, eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltmasına, eritrosit üretimini baskılamasına ve demirin retikuloendotelial demir depolarından azalmış mobilizasyonuna neden olmasına bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (15). ANTADIR çalışmasında 20 yıl boyunca toplanan, uzun süreli oksijen tedavisi alan ağır KOAH hastalarında hematokrit düzeyleri ve prognoz arasındaki ilişki incelenmiştir. Hematokrit düzeyleri ile FEV<sub>1</sub>/FVC ve beklenene göre FEV<sub>1</sub> değerleri arasında zayıf bir negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma uzun süreli oksijen tedavisi alan büyük bir hasta grubunda düşük hematokrit düzeylerinin görülmesinin önemsiz sayılmayacak düzeyde olduğunu savunmaktadır (7).

Bu çalışmada KOAH evresi ile ölüm arasındaki ilişkiyi incelediğimizde KOAH evresi ilerledikçe mortalitenin arttığı görülmüştür. Post-hoc analiz sonucu sınırlı orta KOAH ve daha

## SONUÇ

ağır evreler olduğu, yani sınır FEV<sub>1</sub> değerinin <%50 olduğu düşünülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda beklenene göre FEV<sub>1</sub> değerinde %50'den fazla düşme olduktan sonra esas olarak mortalitenin artmaya başladığı belirtilmiştir (23,24). Ancak her durumda çok ağır KOAH'ta mortalite oranının en yüksek oranda gerçekleştiği gözden uzak tutulmamalıdır. Bu çalışmada çok ağır KOAH'lı 116 hastanın 80'i, ağır KOAH'lı 192 hastanın ise 89'u beş yıl içerisinde hayatını kaybetmiştir (Tablo 1).

Bu çalışmada hastalarda görülen komorbid hastalıkların dağılımı ve bunların ölüm-yaşam durumu anemi ile olan ilişkisi incelendiğinde; en sık rastlanan komorbid hastalık %33,6 oranı ile hipertansiyon olarak saptanmıştır (Tablo 1). KOAH'a eşlik eden komorbid hastalıkların yedi yıl süresince 288 hastada prospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hipertansiyon %64,2 oranında saptanmış ve en sık komorbid hastalık olarak rapor edilmiştir (25). Çalışmaya alınan 452 hastanın 2'sinde (%0,4) kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır. Hipoksi ve hiperkapni derinleştikçe KOAH'lı hastalarda böbrek fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir (26). Kısa süre önce KOAH ve kronik böbrek yetmezliğinin eş zamanlı varlığı ile ilgili geniş kapsamlı çalışmada 356 KOAH'lı hastada kronik böbrek yetmezliği prevalansı %20 olarak bulunmuştur (27). John ve arkadaşlarının (6), 7337 kronik hastalığa sahip hastanın kayıtlarını retrospektif olarak incelediği çalışmada 234 kronik böbrek yetmezliği hastası saptanmıştır. Bu kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi prevalansı %71,8 bulunmuştur. Anemi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda polisitemiye göre çok daha sık karşılaşılan bir durumdur, fakat polikistik böbrek hastalığı ve hidronefrozu olan hastalarda artmış eritropoetin düzeylerine bağlı polisitemik olgular bildirilmiştir (28,29). Bu yapılan çalışmada beklenenin aksine kronik böbrek yetmezliği hastalarının ikisinde polisitemi saptanmıştır. Çalışmanın retrospektif yapısı ve kronik böbrek yetmezliği olan olgu sayısının az olması KOAH'ta kronik böbrek yetmezliğinin prognoza etkisi konusunda yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışmaya alınan 452 hastanın 79'unda (%17,5) koroner arter hastalığı saptanmıştır (Tablo 1). KOAH ve koroner arter hastalığı sık görülen ve sigara içimi, ileri yaş, sedanter yaşam tarzı gibi ortak risk faktörlerine sahip olan hastalıklardır (30). Altı bin hastanın 14 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada FEV<sub>1</sub>'in myokart infarktüsünden ölüm riskinde bağımsız bir belirleyici olduğu bulunmuştur (31).

Çalışmaya alınan hastaların 33'ünde (%7,3) solid tümör saptanmış ve bunlarda ölüm oranının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). Sigara içimi ile KOAH ve akciğer kanseri arasındaki ilişki bilinmektedir (32). Bu çalışmada hastaların çoğunun da akciğer kanseri ve larinks kanseri gibi sigara ile ilişkili malignitelere sahip olmaları dikkat çekicidir. KOAH'ta komorbid hastalıkların varlığı sadece hastalığın prognozunu etkilememekte aynı zamanda KOAH atak nedeniyle başvuran hastalarda tedavi maliyetlerini de artırmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KOAH akut atak nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen 284 hastadan 13'ünde anemi saptanmıştır. Anemik hastalarda tedavi maliyetinin anemisi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (33).

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda anemi polisitemiye göre çok daha yüksek oranda saptanmıştır. Anemik hastalarda mortalite oranının polisitemik ve normal hemoglobine sahip hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Aneminin erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesinin bu hastaların yaşam süreleri ve yaşam kalitelerini olumlu etkilemesi açısından önem taşımaktadır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

### Yazar Katkıları

Fikir - E.Ü.M., İ.G., R.D.; Tasarım - İ.G., E.Ü.M.; Denetleme - İ.G., R.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.Ü.M.; Analiz ve/veya yorum - E.Ü.M., İ.G., R.D.; Literatür taraması - E.Ü.M.; Yazıyı yazan - E.Ü.M., İ.G., R.D.; Eleştirel inceleme - E.Ü.M., N.T., A.K., H.B., S.O., İ.G., R.D.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Erciyes University Faculty of Medicine.

### Author Contributions

Concept - E.Ü.M., İ.G., R.D.; Design - İ.G., E.Ü.M.; Supervision - İ.G., R.D.; Data Collection and/or Processing - E.Ü.M.; Analysis and/or Interpretation - E.Ü.M., İ.G., R.D.; Literature Review - E.Ü.M.; Writing - E.Ü.M., İ.G., R.D.; Critical Review - E.Ü.M., N.T., A.K., H.B., S.O., İ.G., R.D.

## KAYNAKLAR

1. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23. [CrossRef]
2. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 116-21.
3. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60. [CrossRef]
4. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46: 5-13. [CrossRef]
5. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 390-6. [CrossRef]

6. 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: 365-70. [\[CrossRef\]](#)
7. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T; ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Silverberg DS, Iaina A, Wexler D, Blum M. The pathological consequences of anaemia. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 1-6. [\[CrossRef\]](#)
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006. ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org))
10. World Health Organization. Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1968. *Tech Rep Ser* 1968; 405: 5-37.
11. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc* 2006; 4: 17. [\[CrossRef\]](#)
12. Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgitsers M, Zilberberg MD. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1123-30. [\[CrossRef\]](#)
13. 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: 923-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Kollert F, Müller C, Tippelt A, Jörres RA, Heidinger D, Probst C, et al. Anaemia in chronic respiratory failure. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 479-86. [\[CrossRef\]](#)
15. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127: 825-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504. [\[CrossRef\]](#)
17. Cote C, Zilberberg M, Mody S, Celli B. Anemia is a predictor of mortality in patients with COPD. *Proc Am Thoracic Soc* 2005; 2: 890.
18. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med* 2008; 102: 27-35. [\[CrossRef\]](#)
19. Schonhöfer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1998; 26: 1824-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Schonhofer B, Bohrer H, Kohler D. Importance of blood transfusion in anemic patients with COPD and unsuccessful weaning from respirator. *Med Klin* 1999; 108-10.
21. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85. [\[CrossRef\]](#)
22. Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822-32. [\[CrossRef\]](#)
23. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York, American Thoracic Society; 2004. [www-test.thoracic.org/copd](http://www-test.thoracic.org/copd). Date last updated: September 8, 2005. Date last accessed: September 13, 2005.
24. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 841-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petrianni A, Ceccarelli D, Graziani E, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: Results from a Longitudinal Study. *Lung* 2010; 188: 321-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Gu YQ. Influence of acute respiratory failure on renal function in advanced chronic obstructive pulmonary disease and chronic cor pulmonale. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1989; 12: 268-71.
27. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest* 2010; 137: 831-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Adeniyi M, Sun Y, Servilla KS, Hartshorne MF, Tzamaloukas AH. Spontaneous erythrocytosis in a patient on chronic hemodialysis. *Hemodial Int* 2009; 13: 30-3. [\[CrossRef\]](#)
29. Stark S, Winkelmann B, Kluthe C, Roigas J, Querfeld U, Müller D. Polycythemia and increased erythropoietin in a patient with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 222-6. [\[CrossRef\]](#)
30. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9. [\[CrossRef\]](#)
32. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57. [\[CrossRef\]](#)
33. Ornek T, Tor M, Altun R, Atalay F, Geredeli E, Soylu O, et al. Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Sci* 2012; 9: 285-90. [\[CrossRef\]](#)