

7. KOMORBİDİTELER

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar.
- Başlıca komorbid durumlar; özellikle hastalığın ileri dönemlerinde daha belirgin olan iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur.
- Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler.
- Komorbid durumlar nedeni ile hastalığın çok yönlü değerlendirilmesi ve hastalık yönetiminde komorbiditelerin de göz önünde bulundurulması gerekir.

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin %25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, %10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir [1].

Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini değiştirmektedir. KOAH'lı hastaların %25'i kardiyovasküler, %30'u kanser, %30'u diğer komorbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da arttırdığı bilinmektedir [2-5].

KOAH ve komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklara farklı bir yaklaşım gerekmektedir. KOAH ve komorbid hastalıklar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece KOAH'ın komorbid hastalıklar nedeniyle kötüye gidişi önleneneği gibi, KOAH'lıların erken evrede tanı almalarını sağlamak mümkün olacak ve ilgili disiplinler içinde de, farkındalık yaratılacaktır.

7.1. Sistemik Enflamasyon ve Komorbiditeler:

KOAH ve komorbiditelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen enflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta 'taşması' ile sistemik etkilerin görülmesidir. Sigara içimi; antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksi-

dan yükün artmasına yol açar ve reaktif oksijen radikallerinin yüksek konsantrasyonda salınımına neden olur. Böylece, normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilmiş olur. Serin proteazlar (nötrofil elastaz, NE) ve metalloproteinazlar (matriks metalloproteinazlar, MMPs), amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumda gelişen fizyopatolojik sürecin merkezinde akciğerler yer almaktadır. İlk görüş temel alındığında; tedavi primer olarak akciğerleri hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir.

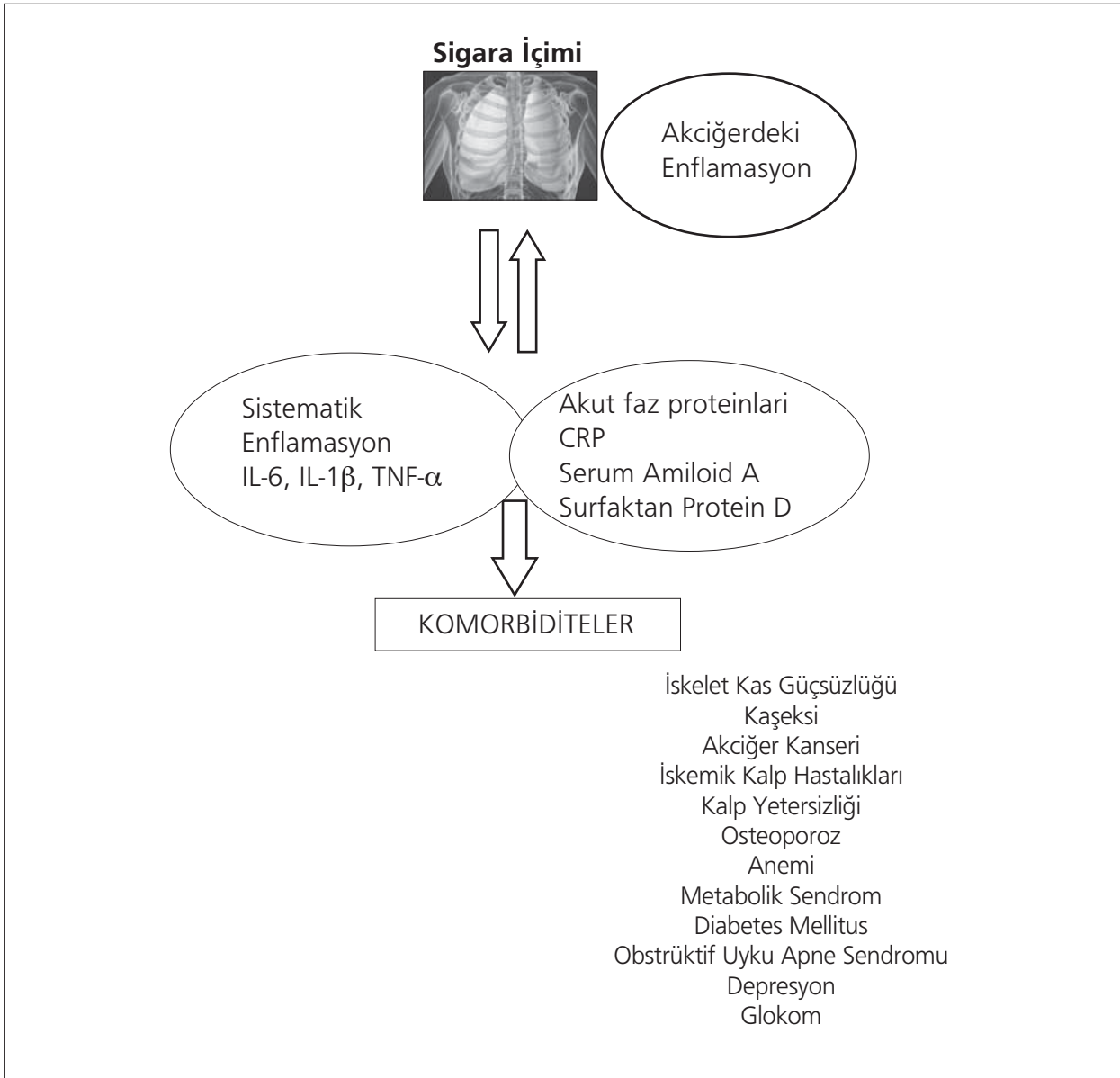
Sigara içimi, hava yolu obstrüksiyon gelişimi olmaksızın da kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer sistemlere ait patolojilere neden olabilir. Bu durumda ise temel fizyopatolojik süreç, 'sistemik enflamasyon'dur. İkinci görüş temel alındığında; birçok organda etkilenime neden olan sistemik enflamatuvar sürecin bir komponenti olarak akciğerlerin bu zincirleme mekanizmalara katılmasıdır. İkinci görüşe göre tedavi, sistemik enflamatuvar süreçte odaklanmalıdır [6].

Kronik enflamasyondan; interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), transforming growth faktör beta (TGF- β) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) sorumlu tutulmaktadır. Özellikle ekspirasyon havasında ve kanda bu belirteçlerin ölçümü, uzun süreli salınımlarının olduğunun saptanması, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğunun göstergesi olarak düşünülmektedir. IL-6'nın iskelet kas fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [7]. TNF- α enflamatuvar süreçte; lökosit ve epitel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda ve anjiogenezde rol oynar. TNF- α 'nın KOAH'daki kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu temel faktör olduğu bilinmektedir [8]. KOAH'daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucu oluşan hipoksinin de, sitokinlerin salınımına yol açarak enflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir [9].

Sistemik enflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, serum Amiloid A, Surfaktan Protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin; mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabileneği de bildirilmiştir [10-12].

Komorbiditeler ve enflamasyon ilişkisi Şekil 1'de özetlenmiştir.

7.2. İskelet Kas Güçsüzlüğü: İskelet kas güçsüzlüğü, KOAH'ın en sık saptanan önemli sistemik etkilerinden birisidir ve sıklıkla yağsız vücut kütlelerinde (YVK) kayıpla birlikte görülür. Özellikle ağır ve çok ağır KOAH'da; kasların morfolojisi, kütlesi, oksidatif kapasitesi ve direncinde önemli değişiklikler olmaktadır. KOAH'lı olgulardan yapılan kas biyopsilerinde; oksidatif ve glikolitik enzimlerde anlamlı azalma gösterilmiştir. Sonuç olarak kaslar, yavaş



Şekil 1. KOAH'da sistemik enflamasyon ve komorbiditeler

kasılan ancak çabuk yorulan kaslar haline dönüşür. Bu durum, erken laktik asidoz ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kaslardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden sistemik enflamasyon yanı sıra uzamış immobilizasyon, kasların kullanılmaması, hipoksemi, hiperkapni, asidoz, malnütriyon, sistemik steroid kullanımı da sorumlu tutulmaktadır. Kas kuvveti ve dayanıklılığının kaybı; çabuk yorulma, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kas güçsüzlüğünün, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır [13]. Kas dayanıklılığı ve kas yorgunluğunun fonksiyonel değerlendirilmesi amacıyla çok sayıda ölçüm yöntemi (izometrik ve izotonik kontraksiyon, egzersiz sırasında elektromiyografik ölçüm vb.) kullanılmaktadır. Ancak pratik olarak subjektif yorgunluk algılamasının değerlendirilmesi için; egzersiz sırasında Borg ve Görsel Analog Skalası tercih edilir [14]. Kas güçsüzlüğünün tedavisi; pulmoner rehabilitasyon programlarında uygulanan

egzersiz eğitimi ile kasların oksidatif kapasitesi ve dayanıklılığının artırılmasıdır.

7.3. KOAH'da Beslenme Bozukluğu ve Destek

Tedavisi: KOAH'lı olgularda malnütriyon ve kaşeksi %26-47 oranında görülür. KOAH'daki kas erimesi ve istemsiz kilo kaybı, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini etkileyen ve mortalitenin önemli göstergesi olan bulgulardır. Kilo kaybı, sadece yetersiz beslenme ile ilişkili değildir, hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir. 25 kg/m² altında vücut kitle indeksi olan olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. KOAH'lı olgularda kilo kaybından çok 'kaşeksi' teriminin kullanılması daha uygundur. Çünkü yağsız vücut kitlesinde kayıp ve protein yıkımı söz konusudur. KOAH'lı olgularda nütrisyonel değerlendirmenin amacı; beslenme durumu bozuk ve beslenme ile ilgili sorunları olan olguların

saptanmasıdır. Nütrisyonel değerlendirme; klinik veriler, vücut bileşimi verileri ve biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır.

a) Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirme:

Nütrisyon durumunun hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için; ağırlık ve besin alımı değişiklikleri, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite ve nütrisyon gereksinimleri klinik olarak ve anketlerle değerlendirilebilir. Serum albümin, total lenfosit sayısı, serum transferin, serum prealbümin, total demir bağlama kapasitesi ve serum kolesterol düzeylerinin araştırılmasıyla, biyokimyasal olarak beslenme bozukluğu ve malnütrisyon belirlenebilmektedir.

b) Vücut Bileşimi Verilerinin Değerlendirilmesi:

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ), total vücut yağı ile ilişkilidir. Vücut kitle indeksine göre ideal kilosunun altında ($< 21 \text{ kg/m}^2$), ideal kilosunda ($21-25 \text{ kg/m}^2$), ideal kilosunun üzerinde ($25-30 \text{ kg/m}^2$) ve obez (30 kg/m^2) olarak sınıflandırılabilir. Kronik akciğer hastalıklarında, son 6 ayda kilosunun %10'undan fazlasının ya da son bir ayda %5'inden fazlasının kaybedilmesi, morbidite ve mortalitenin önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak bu olgularda VKİ ölçümü, vücut kompozisyonundaki değişiklikleri tam olarak yansıtmamaktadır. Bu nedenle yağsız vücut kitle indeksi (YVKİ) ölçülmelidir. Yağsız vücut kitlesinin kaybı genellikle kilo kaybı ile birlikte görülürken, kilosu stabil olan olgularda da yağsız vücut kitlesinde azalma olabilmektedir. Yağsız vücut kitle indeksi; kadınlar için 15 kg/m^2 , erkekler için 16 kg/m^2 'den düşük bulunursa beslenme desteği verilmesi gerekmektedir. YVKİ ölçümü için; deri kalınlığının antropometrik ölçümü, biyoelektrik impedans analiz (BİA) veya dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde DEXA halen altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.

KOAH'lı olgularda, istirahat enerji tüketiminin ve/veya istirahat dışı enerji tüketiminin artışına bağlı olarak total enerji tüketimi (TEE) artmıştır. İstirahat enerji tüketimi beklenenin %15-20 üzerine çıkar. KOAH'da TEE'nin artışında; yetersiz kalori alımı yanı sıra, çabuk gelişen dispne nedeni ile çiğneme ve yutmada güçlük, sindirim sisteminde bozukluk, iştahsızlık, hastaların dispne korkusu nedeni ile gıda alımını kısıtlamaları, kullanılan ilaçlara bağlı peptik ülser gelişimi, mekanik ventilasyon gibi birçok neden yer alabilir.

7.4. Vücut Kompozisyon Anormalliklerinin Tedavisi: KOAH'lı olgularda enerji dengesini korumada önemli bir basamak, enerji tüketimini azaltmaktır. Ancak güncel kılavuzlara göre fonksiyonel kısıtlamayı azaltan ve aktif yaşamı koruyan temel yaklaşım, pulmoner rehabilitasyon ve egzersiz programlarıdır. Vücut ağırlığının ve

yağ kitlesinin eksikliklerinin giderilmesi ya da korunmasında kalori desteği yapılmalıdır. Beslenme bozukluğu olan KOAH'lı olgularda, protein yıkım hızı normal olmasına rağmen kas protein sentezi azalmış olabilir. Bu nedenle, protein sentezinin tetiklenmesi amacı ile anabolik steroidler, kreatin ve büyüme hormonu replasman tedavileri denenmiş ve yararlar bildirilmiştir. Ancak rutin tedavide önerilmemektedir [15].

7.5. KOAH ve Kardiyovasküler Hastalıklar:

KOAH'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm riski artmıştır. Koroner arter hastalığı ile, sigara içimi, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi ortak risk faktörleri vardır [16]. Hava yolu obstrüksiyonu olan olguların yaş, cins ve sigara içiminden bağımsız olarak miyokard infarktüsünden ölme riskinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study), hafif ve orta KOAH'lı olgularda ölüm nedenleri incelendiğinde; kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanserinin ilk sıralarda yer aldığı saptanmıştır. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve kanser riskinin azaldığı vurgulanmıştır. FEV₁'deki her %10'luk azalma; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, kardiyovasküler mortaliteyi %28 ve fatal olmayan koroner patolojileri %20 oranında arttırmıştır [17]. Hastalık evresi arttıkça, enflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler patolojilerin de gelişimi hızlanmaktadır [18].

KOAH'da sigara içimi sonucu ortaya çıkan endotelial hasar, hipoksik vazokonstrüksiyon, sistemik enflamasyona bağlı vasküler yeniden yapılanma, pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyonda; kardiyak atımda artış olsun ya da olmasın pulmoner arter basıncındaki hafif düşüşler dahi gaz değişiminde bozulmaya neden olduğundan ve uzun dönemde klinik yarar sağlamadığından, sistemik ve selektif vazodilatörler önerilmemektedir [19].

7.6. Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus:

KOAH'daki sistemik enflamasyon sonucu açığa çıkan proenflamatuvar sitokinler, insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'lı olgularda diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığının birlikteliği, metabolik sendrom sıklığını yansıtmaktadır. Hafif KOAH'da bile, diabetes mellitusun yaklaşık 1.5 kat arttığı bildirilmektedir [20].

7.7. Osteoporoz: KOAH'lı olgularda osteoporoz prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir [21]. KOAH'da osteoporozun sık görülmesinin en önemli nedenleri; yaşlılık, sigara, kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyondur. Sigara içimine bağlı olarak KOAH'lı olgularda kemik mineralizasyonunu etkileyen osteokalsin, parathormon gibi hormonlarda sağlıklılara göre farklılıklar saptanabilir.

KOAH'ın; büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), tiroid hormonları, hipotalamik-pituitar-gonadal aks ve testosteron üzerine etkileri vardır. Bu değişiklikler özellikle kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı gelişmesinde etkilidir. Kas erimesi ve osteoporoz gelişiminde, azalmış anabolik hormonların etkili olduğu düşünülmektedir [22,23].

7.8. Akciğer Kanseri: Sigara içen ancak normal akciğer fonksiyonlarına sahip olgulara göre, KOAH'lı olgularda akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat daha fazladır ve akciğer kanseri en sık ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Akciğer kanser gelişimi, KOAH'daki artmış enflamasyon ve oksidatif stress ile ilişkili bulunmuştur. Sigara dumanı maruziyeti sonrası salınan interlökin ve diğer sitokinler anjiyogenezisi uyarabilmektedir. KOAH'lı olgular sigarayı bıraksalar bile akciğer kanserine yönelik risk azalmakla birlikte devam etmektedir [24,25].

7.9. Anemi: Özellikle ciddi hastalığı olan olgularda, %15-30'a varan düzeylerde yüksek anemi prevalansı saptanırken, polisiteminin %6 civarında olduğu bildirilmektedir [26]. Anemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur [27].

7.10. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS): KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap sendrom) ise, en sık görülen patolojidir. KOAH ve uyku bozukluklarında görülen noktürnal oksijen desatürasyonu, zamanla pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH ve uyku bozukluklarına kardiyovasküler sistem hastalıklarının da eşlik etmesi, etyolojide sistemik enflamasyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir. OSAS olan olgularda, diabetes mellitus ve metabolik sendrom da sık olarak eşlik etmektedir [28].

7.11. Depresyon: Fiziksel kısıtlanmaya bağlı olarak, KOAH'lı olgular çoğu zaman sosyal yaşamdan izole olarak yaşamak durumunda kalırlar. KOAH'lı olgularda %10-80 oranında depresif semptomlar saptanmaktadır [29].

7.12. KOAH'da Komorbidite ve Ekonomik Yük: Yaşam süresinin uzaması; tüm dünyada kronik hastalıkların artışı ile birlikte, aynı bireyde birden çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu durum, büyük bir ekonomik ve sosyal yüke yol açar. Güncel bir çalışmada, KOAH'lı olguların yaklaşık %24'ünde birden fazla hastalığın eşlik ettiği ve sağlık harcamalarını %33 oranında arttırdığı saptanmıştır. KOAH'lı olguların hastaneye başvuru ve ölüm nedenlerinin, solunumsal problemlerden çok komorbid durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir [30].

KAYNAKLAR

1. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 17-21.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2009 update. Available at: www.goldcopd.com
3. Barnes P.J, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-93.
5. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-8.
6. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity- a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70-9.
7. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van Den BA, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005; 111: 996-1005.
8. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-84.
9. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
10. de Torres JP, Pinto-Palata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336-43.
11. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 177: 269-78.
12. Polatli M, Cakir A, Cildag O, ve ark. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 97-102.
13. Swallow EB, Reyes D, Hopkins NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115-20.
14. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 280-5.
15. Gürgün A. Kronik akciğer hastalıklarında nutrisyon. In: Erk M, Ergün P ed. *Pulmoner Rehabilitasyon*. Toraks Kitapları, İstanbul: Aves; 2009: 238-54.
16. Durado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 161-71.
17. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
18. Gürgün A, Gürgün C. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kardiyovasküler Sistem. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 464-71.
19. Peinado VI, Barbea JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.

20. Poulain M, Douchet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35-41.
21. Karapolat H, Eyigör S, Gürgün A, ve ark. Erkek KOAH hastalarında osteoporozun değerlendirilmesi. *Osteoporoz Dünyasından* 2007; 13: 70-4.
22. Bacakoğlu F, Başoğlu ÖK, Gürgün A ve ark. Tiroid fonksiyon testi bozuklukları solunum yetmezliği olan olguların prognozunu etkiler mi? *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 329-35.
23. Van Vliet M, Supruit MA, Verleden G, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1105-11.
24. Köktürk N, Kırıçoğlu Erel C, Öztürk C. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5: Özel Sayı 1: 127-38.
25. Köktürk N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Komorbiditeler. In: Umut S, Erdiç E ed. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Toraks Kitapları*, İstanbul: Galenos; 2008: 361-73.
26. Cote C, Zilberg MD, Mody SH, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923-9.
27. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anemia of chronic diseases in COPD. *Eur Respir J* 2006; 6: 390-6.
28. McNicholas, WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 15: 180: 692-700.
29. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35: 457-9.
30. Lin PJ, Shaya FT, Scharf ST. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD. *Respir Med* 2009 Dec 1 (Epub ahead of print).