

Role of Complete Blood Count Parameters and CRP Levels in Determining the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Olca Akar, Hanife Caner, Resul Altuntaş, Durdu Mehmet Yavşan, Mihrican Yeşildağ,
Mustafa Göktepe, Turgut Teke, Kürşat Uzun

ABSTRACT

It is known that severe airway obstruction, continuous hypoxemia, decrease in exercise capacity and emerging of extrapulmonary pathologies are related to mortality in COPD. There are even other biomarkers in relation to mortality in COPD, but ideal biomarker has not been found. In this study, complete blood count parameters, neutrophil/lymphocyte ratio, ESR and CRP levels are studied, and their relation to mortality in COPD are searched. 55 healthy people as control group, from which 30 were smoking (F:12, M:18 and mean age: 62.16±4.80) and 25 were non-smoking (F:10, M:15 and mean age: 58.76±6.03); and 166 patients (M:126 F:40 and mean age: 69.22±11.89) diagnosed with COPD are included in the research. We subdivided the smokers and non-smokers as having mortality risks or not. This study, retrospectively, reported the CBC, ESR, N/L ratio and CRP levels of the control group and the patients. It is found that there were significant differences in white blood cell count, neutrophils, N/L ratio, RDW, PDW, MPV, MCH, MCHC and CRP levels between the control group and the patients. Likewise there were significant differences in those parameters between the control group and the patients who came to the hospital within an attack period and did not die. We found differences in APACHE II score, age, CRP, RDW, MPV and PLT parameters between the COPD patients that showed mortality and the COPD patients that stayed alive. When we compared the COPD patients according to the smoking status, we only found a significant difference between RBC and Hb levels. We did not find any relations between blood gas parameters and mortality. Consequently; we found that CRP, RDW, MPV, N/L ratio, white blood cell count and neutrophil levels together with APACHE II score can be used as markers of mortality in COPD patients. Wider studies with larger numbers of case reports are required.

Key words: COPD, complete blood count, RDW, respiratory failure

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında Tam Kan Parametreleri ve CRP Düzeylerinin Hastalığın Şiddetini Belirlemedeki Rolü

ÖZET

KOAH'da şiddetli havayolu darlığı, devamlı bir hipokseminin bulunması, egzersiz kapasitesinde azalma ve akciğer dışı patolojilerin ortaya çıkması mortalite ile ilişkili bulunmuştur. KOAH'da bununla birlikte çeşitli biyobelirteçler mortalite ile ilişkili bulunmasına rağmen ideal bir biyobelirteç bulunamamıştır. Bu çalışmada KOAH'da tam kan parametreleri, nötrofil/lenfosit oranı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri çalışılmış mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya sigara içen (n:30, K:12, E:18 ve yaş ort: 62.16±4.80) ve içmeyen sağlıklı (n: 25, K:10, E:15 ve ort. yaş: 58.76±6.03) 55 kontrol ve KOAH tanısı almış 166 (erkek:126 kadın:40 ortalama yaş 69.22±11.89) hasta alınmıştır. KOAH'lı hastalarda sigara içen ve içmeyen, mortalite olan olmayanlar üzere alt gruplara ayrılmıştır. Bu çalışma geriye dönük olarak kontrol grubu ve hastaların tam kan sonuçları, ESR, N/L oranı ve CRP değerleri kayıt edilmiştir. Kontrol grupları ile tüm KOAH'lı hastalar arasında beyaz küre, nötrofil, N/L oranı, RDW, PDW, MPV, MCH, MCHC ve CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı. Ayrıca kontrol grupları ile atak ile gelen ex olmayan KOAH'lı hastalar arasında da aynı parametreler için anlamlı farklılık vardı. Mortalite gözlenen KOAH'lı hastalar ile yaşayan KOAH'lı hastalar arasında APACHE II skoru, yaş, CRP, RDW, MPV ve PLT açısından farklılık vardı. KOAH'lı hastalar sigara durumuna göre karşılaştırıldığında sadece RBC ve hb açısından anlamlı farklılık vardı. Kan gazı parametreleri ile mortalite arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak KOAH'lı hastalarda CRP, RDW, MPV, N/L oranı, beyaz küre ve nötrofil değerlerinin APACHE II skoru ile birlikte mortalite göstergesi olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır. Daha büyük olgu sayılarının olduğu geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: KOAH, tam kan sayımı, RDW, solunum yetmezliği

N. Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department of Chest Diseases. Konya. Konya Education Research Hospital, Chest Diseases Department, Konya, Turkey.

Received: 25. 02. 2016, Accepted: 02. 04.2016

İletişim Yazarı: Durdu Mehmet Yavşan

N. Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları AD. Konya, Türkiye

E-mail: drdmy46@yahoo.com.tr

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) milyonlarca insanı etkileyen ilerleyici, geri dönüşümsüz morbidite ve mortaliteye neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). KOAH hafif-orta şiddetli stabil bir durumda olabilirken solunum yetmezliği gibi ağır bir klinik ile de olabilir. Solunum fonksiyonlarındaki azalma klasik olarak KOAH'daki ilerlemeyi gösteren objektif bir göstergedir. Bununla birlikte klinik, atak sıklığı, hayat kalitesi ve semptom yoğunluğu da hastalığın şiddetini göstermede önemli faktörlerdir. KOAH'da hastalığın ağırlığını göstermede klinik ve solunum fonksiyon testleri ile birlikte biyobelirteçler de kullanılmıştır (2).

Red blood cell distribution width (RDW) dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin boyutlarındaki değişikliğinin bir ölçümüdür ve tam kan sayımı panelinin bir parçasıdır. Son zamanlarda RDW'nin anemi ayırıcı tanısında önemli bir rol oynadığı ve çeşitli klinik durumlarda hastalığın kısa ve uzun dönem sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalığı, böbrek veya hepatik fonksiyon bozukluğu, inflamatuvar hastalıklar, herhangi bir ilaç kullanımı ve beslenme eksikliği durumlarında RDW düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir (3). KOAH'da atakların sistemik inflamasyonda artma ile ilişkili olduğu ve bu artan inflamasyonun sağkalım üzerine önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir. KOAH'da meydana gelen inflamasyonun kardiyovasküler, iskelet kası kaybı ve disfonksiyonunu içeren malnütrisyon, osteoporoz, anemi, gastroözofageal reflüde artış, depresyon ve anksiyete gibi sistemik etkilere neden olduğu bildirilmiştir (4). Bu neden ile KOAH'lı hastalarda RDW düzeyleri ile birlikte diğer tam kan parametreleri, Nötrofil/lenfosit oranı ve CRP düzeylerinin KOAH hastalığının ağırlığı ile arasında bir ilişki olup olmadığı bu çalışmada araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada retrospektif olarak KOAH'lı 166 ve kontrol grubu olarak 37 sağlıklı kişinin tam kan parametreleri ve CRP düzeyleri araştırıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması KOAH'lı hastalarda 69.22 ± 11.89 yıl (126 E, 40 K), sağlıklı kontrol grubunda 58.76 ± 6.03 yıl (33 E, 22 K) idi. KOAH'lı hastalara tanısı GOLD kriterlerine göre konuldu. Çalışmaya alınan tüm KOAH'lı hastaların tam kan parametreleri, nötrofil/lenfosit oranı ve CRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. KOAH'lı hastalar kendi içinde solunum yetmezliği (SY) olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba, solunum yetmezliği gelişen gruba yaşayan ve ölen olmak üzere 2 alt gruba daha ayrıldı. Tüm gruplar hem kendi içinde hemde kontrol grubu ile tam kan parametreleri, nötrofil/lenfosit oranı ve CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca tüm KOAH'lı hastalar sigara içme durumuna göre iki alt gruba ayrıldı ve tam kan parametreleri değerleri, CRP ve N/L oranları açısından gruplar karşılaştırıldı (Tablo 3). Tüm grupların özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir. Hb düzeyi 12.0'nın altında olanlar anemi olarak kabul edildi. Tam kan parametreleri ölçümü Fluorocell WDF (Sysmex Corporation, Chuo-ku, Kobe, Japan), CRP ölçümü WR immunotubidimetri (Archem Diagnostics Industry, Başakşehir, İstanbul, Türkiye) Kiti ile bakıldı.

Anemi parametreleri; red blood cell count (RBC), hematocrit, hemoglobin, Red blood cell distribution width (RDW), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH) ve mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC). Platelet parametreleri; platelet sayısı, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) and plateletcrit (PCT). Enfeksiyon parametreleri; total white blood cell (WBC), neutrophil ve lymphocyte sayısı. Neutrophil sayısı lymphocyte sayısına oranlanarak N/L oranı hesaplandı. İstatiksel yöntem

Tablo 1. Çalışmaya alınan kontrol grubu ve KOAH'lı hastaların özellikleri

	Kontrol	KOAH, SY (-)	KOAH, SY (+)	KOAH-SY (+)	
				Yaşayan	Ölen
n	55	29	137	91	46
Cinsiyet (E/K)	33/22	25/4	101/36	64/27	37/9
Yaş	58.76±6.03	67.24±10.6	69.65±12.14	68.75±13.41	76.31±10.4
Paket/yıl		54.80±35.28	55.76±27.89	48.54±41.33	48.0±38.37
pH		7.42±0.59	7.30±0.10	7.30±0.11	7.31±0.13
PaCO ₂		41.01±10.5	59.86±16.93	58.73±16.75	58.86±20.01
PaO ₂		51.12±9.60	67.02±26.29	70.10±25.52	64.89±21.27
HCO ₃		26.71±5.83	28.96±7.77	27.86±7.18	28.81±6.97
SatO ₂		84.90±8.46	83.56±12.01	84.38±12.6	82.63±11.05
APACHE II			15.96±5.83	14.47±5.96	19.58±4.44

Tablo 2. Kontrol grubu ve KOAH'lı hastaların hematolojik parametreleri ve CRP değerleri

	Kontrol	KOAH (tüm)	KOAH (SY-)	KOAH, SY (+)	KOAH-SY (+) Yaşayan	Ölen
n	55	166	29	137	91	46
CRP	3.59±70.06	71.64±72.52	40.02±47.49	76.07±74.46 ^{cd}	63.93±64.36	142.67±94.59
ESR	18.50±7.52	25.52±24.80	17.52±10.46	28.47±27.86	38.14±28.95	47.33±62.96
WBC	6.86±1.57	12.45±6.22 ^a	13.42±6.14 ^b	12.25±6.25 ^c	12.30±6.22	10.95±8.05
Nötr	3.85±1.13	10.26±5.99 ^a	10.42±5.96 ^b	10.22±6.02 ^c	10.31±5.98	9.04±7.81
Lenf	2.38±0.76	1.34±1.15 ^a	1.81±1.15 ^b	1.24±1.13 ^{cd}	1.17±1.02	1.28±1.20
N/L	1.75±0.68	13.38±13.12 ^a	10.00±11.42 ^b	14.07±13.38 ^c	14.59±12.73	14.89±13.43
Eo	0.18±0.89	0.067±0.11 ^a	0.083±0.13 ^b	0.06±0.11 ^c	0.065±0.11	0.04±0.13
Mo	0.43±0.10	0.61±0.39 ^a	0.78±0.36 ^b	0.58±0.39 ^{cd}	0.57±0.41	0.54±0.41
RBC	4.80±0.41	4.99±1.10	5.20±1.15	4.94±1.09	4.93±1.02	4.48±1.21
Hb	14.04±1.48	13.46±3.25	14.75±5.41	13.18±2.52	13.33±2.47	12.44±3.19
Htc	41.36±4.11	42.66±8.75	43.02±7.70	42.59±8.97	42.94±9.17	39.41±10.61
MCV	86.12±6.0	85.06±9.02	83.09±6.74	85.48±9.39	86.09±10.2	88.36±6.09
MCH	29.28±2.25	27.12±3.22 ^a	27.49±3.05 ^b	27.03±3.26 ^c	27.39±3.22	27.97±1.96
MCHC	33.92±0.94	31.59±2.81 ^a	32.9±5.08	31.31±1.96 ^c	31.46±1.91	31.68±1.41
RDW	13.29±1.41	15.33±2.90 ^a	13.6±2.56	15.70±2.85 ^{cd}	15.51±2.80	17.49±3.35 ^e
Plt	260.76±57.6	233.88±97.46	235.32±89.67	233.58±92.76	239.10±91.7	183.33±88.5 ^e
MPV	9.04±1.17	7.71±2.02 ^a	6.34±1.06 ^b	8.00±2.07 ^{cd}	8.5±1.97	8.75±1.84
PDW	16.53±1.46	17.99±2.02 ^a	19.8±0.96 ^b	17.62±1.99 ^{cd}	17.0±1.72	17.28±2.47
PCT	1.32±1.10	0.74±0.90 ^a	0.14±0.06 ^b	0.87±0.95 ^{cd}	1.08±0.99	1.07±0.99

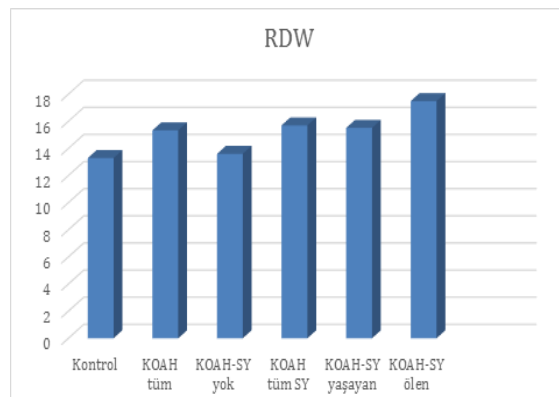
a: kontrol-tüm KOAH, (p< 0.05), b: kontrol- SY olmayan KOAH, (p< 0.05), c: kontrol-SY olan KOAH, (p< 0.05), d: SY olan olmayan KOAH, e: SY olan yaşayan-ölen KOAH (p< 0.05)

olarak student's t testi ile gruplar birbirleri ile karşılatırılarak p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca gruplar arasında Ki-kare testi kullanılarak anlamlılık araştırıldı. Çalışmada kullanılan parametreler arasında Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm istatistiksel yöntemler SPSS 15.0 programında gerçekleştirildi.

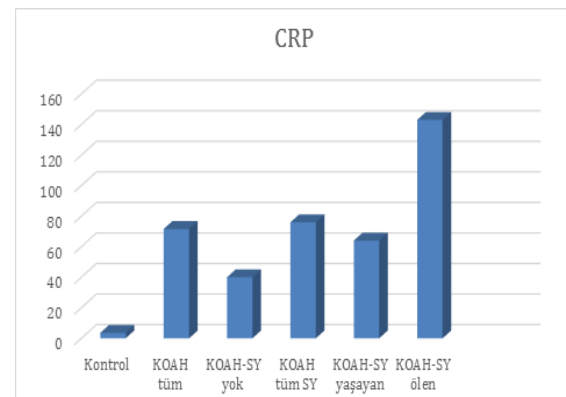
Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların temel özellikleri Tablo 1 de verilmiştir. Tablo 2 de kontrol grubu ile KOAH hastaları arasında ve KOAH hastalarının alt gruplarının birbiriy-

le karşılaştırılması gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre sağlıklı kontrol grubu ile tüm KOAH'lı hastalar arasında RDW, CRP, N/L oranı ve diğer hematolojik parametreler arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 2). Solunum yetmezliği olmayan KOAH atak hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında RDW için farklılık yokken CRP, L/N oranı ve bazı hematolojik parametreler açısından farklılık vardı (Tablo 2). Solunum yetmezliği gelişen KOAH ile sağlıklı kontrol grubu arasında ise RDW, CRP, L/N oranı ve diğer hematolojik parametreler arasında farklılık vardı (Tablo 2). KOAH grupları içinde solunum yetmezliği olanlar ile olmayanlar arasında RDW, CRP ve trombosit ile ilgili parametreler (PCT, MPV, PDW) arasında anlamlı farklılık



Şekil 1. Tüm grupların RDW değerleri



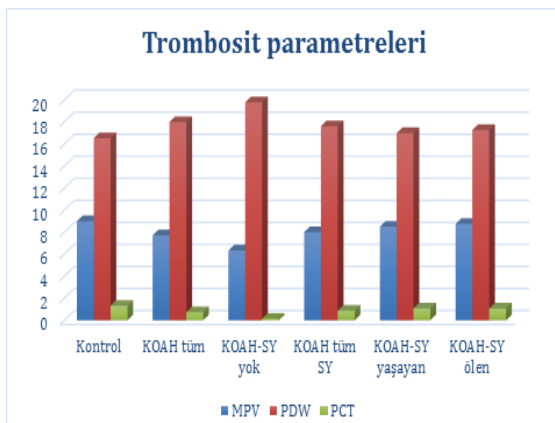
Şekil 2. Tüm grupların CRP değerleri

Tablo 3. Sigara durumuna göre çalışmaya alınan KOAH'lı hastaların değerleri

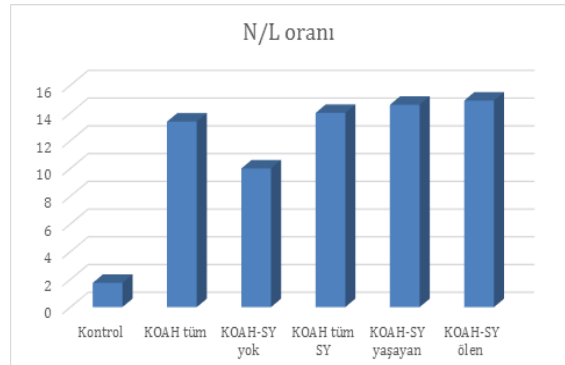
	KOAH'	
	Sigara (+)	Sigara (-)
n	107	52
Yaş	68.20±9.46	70.42±15.62
Cinsiyet (E,K)	99/8	32/20
pH	7.33±0.10	7.30±0.11
PaCO ₂	56.04±16.96	56.06±18.39
PaO ₂	64.25±26.9	63.71±20.11
HCO ₃	29.12±7.42	26.81±7.20
SatO ₂	83.37±12.26	84.57±9.10
APACHE II	15.90±5.96	16.39±5.89
CRP	62.34±54.45	82.61±71.86
ESR	23.74±18.33	30.49±34.65
WBC	12.65±5.40	12.61±7.80
Nötrofil	10.47±5.10	10.36±7.65
Lenf	1.33±1.21	1.38±1.08
N/L	14.71±14.34	11.28±10.52
Eo	0.077±0.13	0.049±0.85
Mo	0.65±0.39	0.56±0.40
RBC	5.11±1.1	4.73±1.06 ^f
Hb	13.88±3.55	12.68±2.4 ^f
Htc	43.24±7.77	41.38±10.34
MCV	84.92±8.18	84.92±10.79
MCH	27.13±3.33	27.2±3.12
MCHC	31.77±3.15	31.47±2.06
RDW	15.14±2.74	15.42±3.21
Tromb	237.94±91.53	234.54±94.95
MPV	7.65±2.1	7.64±1.89
PDW	17.97±1.95	18.20±2.13
PCT	0.77±0.93	0.62±0.86

f: Sigara (+)- Sigara (-) (p< 0.05)

vardı (Tablo 2). Solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı hastalar içinde ise ölenler ile yaşayanlar karşılaştırıldığında RDW, CRP ve trombosit sayısı açısından anlamlı farklılık vardı (Tablo 2). Sigara içen içmeyen grupları karşılaştırdığımızda gruplar arasında sadece kırmızı hücre sayısı



Şekil 4. Tüm grupların trombosit parametreleri



Şekil 3. Tüm grupların N/L oranları

ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 3). Anemi sıklığı tüm KOAH'lı hastalarda %29.5, SY olmayan KOAH'lılarda %13.8 ve SY olanlarda ise %32.8 olup istatistiksel olarak SY'lı hastalarda yüksekti (p<0.05). Çalışmada kullanılan tüm parametrelere korelasyon uygulandığında APACHE II skoru ile CRP ve RDW değerleri arasında pozitif korelasyon vardı. Şekil1-3 de tüm grupların RDW, CRP, N/L oranı ve trombosit ortalama değerleri gösterilmiştir.

Tartışma

KOAH'da sistemik inflamasyon ek hastalıklara neden olabilmektedir. Son yıllarda hematolojik parametrelerden RDW ve CRP gibi biyobelirteçlerin KOAH'da prognozla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (5). Bizim çalışma RDW ve CRP ile birlikte çoğu hematolojik parametrelerin tüm KOAH'lı hastalarda kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğu, fakat solunum yetmezliği olmayan KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında RDW açısından anlamlı farklılık yoktu. Solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı hastalar ile solunum yetmezliği gelişmeyen hastalar arasında ve solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı hastalar içinde de ölen ve yaşayan hastalar arasında RDW, CRP ve bazı hematolojik parametreler açısından anlamlı farklılık gözlemlendi.

Tertemiz ve ark. nın (6) çalışmasında KOAH'lı hastalarda RDW'nin atak göstergesi olarak kullanılabileceğini, fakat yoğun bakım ve mortalite yönünden bir gösterge olamayacağı bildirilmiştir. Echevarria ve ark. (7)'nin çalışmasında ise RDW'nin mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda solunum yetmezlikli hastaların içinde yer aldığı tüm KOAH'lı hastalarda RDW, CRP ve hematolojik parametrelerin anlamlı yüksek olduğu, fakat solu-

num yetmezliği olmayan KOAH'lı hastaların RDW ve CRP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermediği gözlenmiştir. Yoğun bakım yatışı gerektiren solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı hastalarda RDW ve CRP düzeyleri hem sağlıklı kontrol grubundan hemde serviste yatan KOAH'lı hastalardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda Tertemiz ve ark.nın (6) çalışmasının aksine RDW ve CRP düzeylerinin yoğun bakıma yatış ve yoğun bakımda mortalite göstergesi olarak kullanılabileceği gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hastaların %30'unda aneminin gözlendiği ve aneminin mortalite ve morbidite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Silverberg ve ark.'ın (8) çalışmasında KOAH atak ile hastaneye yatan hastaların %43.9'unda anemi gözlendiği bildirilmiştir. Pancirov ve ark.'nın (9) çalışmasında ise tüm KOAH'lı hastalarda anemi sıklığını %24 oranında bulunmuş, fakat GOLD'a göre KOAH alt grupları ile sağlıklı kontrol grupları arasında anemi ve hematolojik parametreleri açısından anlamlı farklılık gösterilememiş olmakla beraber CRP düzeyinde ise KOAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda anemi sıklığı tüm KOAH'lı hastalarda %29.5, SY olmayan KOAH'lılarda %13.8 ve SY olanlarda ise %32.8 olup istatistiksel olarak SY'lı hastalarda anemi sıklığı anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca Hematolojik parametrelerden Hb, MCH, MCHC ve RDW ile CRP kontrol grubu ile KOAH'lı hastalar arasında anlamlı olarak farklı idi. Fakat Hb düzeyi açısından SY olan KOAH'lılar ile olmayanlar arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ölen KOAH'lılar ile yaşayanlar arasında anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$).

Literatürde KOAH'lı hastalarda hipoksemiye sekonder kırmızı hücre makrositosisinde (MCV) artma gözlendiği bildirilmiştir. Bir çalışmada makrositosisin stabil KOAH'lı hastalarda sık görüldüğü ve nefes darlığı ve FEV1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Bizim çalışmada hem sağlıklı kontrol grubu ile KOAH arasında hemde KOAH'ın alt grupları arasında MCV yönünden bir farklılık gözlenmedi.

Palabiyık ve ark. (11) yoğun bakımda hematolojik parametreler ile birlikte CRP düzeyinin mortalite ilişkili olup olmadığını araştırmışlar, Htc ve lenfosit sayısının ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha düşük olduğu CRP düzeylerinin ise daha yüksek olduğu gözlenmiş olup bu değerlerin yoğun bakımda mortalite göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda solunum yetmezliği eşlik eden ölen KOAH'lı hastalar ile yaşayanlar arasında beyaz küre, nötrofil, lenfosit, N/L oranı, kırmızı küre, Hb, Htc, RDW, MCH, MCHC, MPV, PDW ve CRP düzeyleri yönünden anlamlı farklılık vardı.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda hematoloji parametreler ile birlikte CRP değerlerinin solunum yetmezliği ile gelen KOAH'lı hastalarda APACHE II skoru ile birlikte kötü prognoz işareti olarak kullanılabileceği görüşüne varılmıştır.

Kaynaklar

1. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/Turkish_GOLDReport_2011.pdf
2. Shaw JG, Vaughan A, Dent AG, et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2014;6(11):1532-1547
3. Lappe JM, Horne BD, Shah SH, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011 Nov 20;412(23-24):2094-9
4. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85.
5. Sincer I, Zorlu A, Yilmaz MB, et al. Relationship between red cell distribution width and right ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Heart Lung* 2012;42:238-43
6. Tertemiz KC, Alpaydin AO, Salman S, Ergan B, Cimrin AH. Could "red cell distribution width" predict COPD severity. *Rev Port Pneumol* 2006. 2016;22.pii:S2173-5115(15)00210-9. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.11.006. [Epub ahead of print]
7. Echevarria C, Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Red cell distribution width as a predictor of hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2013 (68:A138).
8. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med* 2014;14:24. doi: 10.1186/1471-2466-14-24.
9. Pancirov D, Biljak VR, Stjepanovic G, Cepelak I. Hematological markers of anemia and C-reactive protein in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Biochemia Medica* 2009;19(3):266-76
10. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: a brief report. *Respiratory Med* 2007; 101:349-52
11. Palabiyık O, Isik Y, Cegin MB, Goktas U, Kati I. Efficiency of Hematocrit, Lymphocyte, C-Reactive Protein and Transferrin Levels in Predicting Mortality in Intensive Care Unit Patients. *Eur J Gen Med* 2015; 12(3):222-6 DOI : 10.15197/ejgm.01405