

العلاقة بين فقر الدم والداء الرئوي الساد المزمن (COPD)

الدكتور مالك حجازية *

الدكتور فراس حسين **

خزامى أزهرى ***

(تاريخ الإيداع 25 / 7 / 2018. قُبِلَ للنشر في 9 / 8 / 2018)

□ ملخص □

مقدمة: الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) هو مرض رئوي شائع قابل للوقاية والعلاج. من المتوقع أن يصبح السبب الثالث للوفاة عالمياً عام 2020. ينتج عن الالتهاب الجهازى في هذا المرض مرافقات تسيء لإنذار المرض. فقر الدم هو أحد هذه المرافقات الهامة.

الهدف: هدفت هذه الدراسة لتحديد نسبة انتشار فقر الدم عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن (COPD). ولتحديد علاقة فقر الدم مع شدة هذا المرض من حيث وظائف الرئة (%FEV1) والزلّة التنفسية (mmRC) وعدد السورات الحادة. **المواد و الطرق:** إنّ هذه الدراسة وصفية مقطعية عرضانية أجريت في مشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، سوريا في الفترة الممتدة ما بين حزيران 2017 و حزيران 2018. شملت الدراسة 107 مريض COPD. تم إجراء وظائف الرئة (spirometry) و تحليل CBC لجميع المرضى. تم تقدير أعراض COPD عند كل مريض باستخدام مقياس الزلة التنفسية حسب مجمع البحث الطبي المعدل (mmRC). كذلك تم تقييم عدد السورات الحادة في العام الفائت.

النتائج: من بين 107 مريض COPD، كان هناك 21 مريض مصاب بفقر الدم. أي أن نسبة انتشار فقر الدم عند مرضى COPD كانت حوالي 19.62%. كان متوسط الخضاب عند مرضى فقر الدم 10.86 مقابل 14,11 (1,2) عند المرضى بدون فقر دم. لم نجد علاقة بين فقر الدم والوظائف التنفسية (%FEV1) (P value=0.6)، كان هناك علاقة عكسية بين فقر الدم ودرجة الزلة التنفسية (P value=0.0001) (r = -0.4) وكان هناك علاقة عكسية بين فقر الدم و عدد السورات الحادة (p value=0.0001) (r = - 0.5).

بالنتيجة: نسبة انتشار فقر الدم عند مرضى (COPD) غير محددة بدقة. وهو يتوافق مع سوء الحالة السريرية لهؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاحية: الداء الرئوي الانسدادي المزمن، تعداد الدم الكامل CBC، الخضاب، الزلة التنفسية، تصنيف GOLD₂₀₁₁

* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** مدرس - قسم أمراض الدم - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

*** طالبة دراسات عليا في الأمراض الباطنة (ماجستير) - أمراض الجهاز التنفسي - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

عنوان البريد الإلكتروني: khuzama2016Azhari@gmail.com

Association between Anemia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)

Dr. Mallek Hejazea*
Dr. Feras Housen**
Houzama Azhare***

(Received 25 / 7 / 2018. Accepted 9 / 8 / 2018)

□ ABSTRACT □

Introduction :Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common preventable and treatable disease. Systemic inflammation in(COPD)may initiate or worsen comorbidity of the disease .Anemia is one important comorbidity .

Aim: We aimed to analysis prevalence of anemia in patients with Chronic Obsrtuctive Pulmonary Disease (COPD) and to correlate severityof anemia with severity of COPD withrespect to : FEV1 values mMRC grading and of COPD–exacerbation.

Materials and Methods :This is a cross- sectional study conducted in Tishreen University Hospital , Lattakia , Syria during the period between June 2017 and July 2018 . 107 of COPD patients were recruited.CBC was determined and pulmonary function tests were performed for all patients. The symptoms of COPD in each patient were estimated by modified Medical Research Council (mMRC) dysponia scale. The parameters of pulmonary function (FEV1 and FVC), history of exacerbation were also evaluated..

Results :Among 107 COPD patients there was 21 anemic patients(19.62%) . Mean hemoglobin was(10.86) in anemic patients while was (14.11) in non anemic ones. That was statistically significant with ‘p’ value of 0.035 .

Correlation was found with the following :number of acute exacerbations in the past year (P value =0.0001)(r = - 0.5) , British medical Research Council dyspone scale (P value=0.0001) (r = - 0.4),while there was no correlation with forced expiratory volume in one second % predicted (FEV1%; (0.6).

Conclusion : Prevalence of anemia in COPD patients is unknown . It may be associated with poor clinical statuses.

* Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia , Syria.

** Assistant Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia , Syria.

*** Postgraduate Student, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

- الداء الرئوي الساد المزمن:

تعريف:

هو حالة مرضية شائعة تتميز بانسداد مزمن في الجريان الهوائي . قَدِّمَت المبادرة العالمية للأمراض الرئوية السادة المزمنة (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (GOLD) [1] تعريفاً دقيقاً لهذا المرض :

" مرض قابل للوقاية و العلاج ، و يتميز بتأثيرات خارج رئوية هامة - قد تزيد من حدة المرض عند بعض الأفراد - و تأثيرات رئوية تتمثل في تحدد الجريان الهوائي بشكل غير قابل للعكس بصورة كاملة . يكون تحدد الجريان الهوائي مترقياً و مترافقاً مع استجابة التهابية غير طبيعية في الرئة تجاذه بعض الجزيئات الضارة و الغازات السامة و خاصة دخان التبغ " .

إنّ الانسداد (التحدّد) المزمن في الجريان الهوائي المميّز لهذا المرض ناجمٌ عن خليطٍ من مرضٍ على مستوى الطرق الهوائية الصغيرة (التهاب قصبيات انسدادية) و تحرّب برانشيمي (نفاخ) .

يركز التعريف الحالي للداء الرئوي الساد المزمن (COPD) على التغيرات التي تحصل في وظائف الرئة الحركية في سياق المرض (أي الانسداد غير العكوس بشكل كامل في الجريان الهوائي) وكذلك يركز على الطبيعة الجهازية للمرض و تأثيراته خارج الرئوية (حيث يترافق بضعف عام ، ضياع عضلي ، ترقق عظمي ، اكتئاب ، فقر دم ، زيادة خطر الأمراض القلبية الوعائية) لذلك يعتبر هذا المرض جهازياً".

الوبائيات:

يعد (COPD) سبباً رئيساً للوفاة و المراضة المزمنة عبر العالم كله. ويعاني العديد من الناس من هذا المرض لسنوات عديدة ، ويموتون بسببه أو بسبب اختلاطاته . و يتوقع تزايد عبئه عالمياً في العقود القادمة بسبب استمرار التعرض لعوامل الخطورة المسببة ، وطول فترة حياة الانسان

هذا المرض مسؤول عن أكثر من 3 مليون حالة وفاة سنوياً ، أي ما يعادل 4.8% من الوفيات العالمية [2]- تقدم عدة دراسات دليلاً على أن انتشار COPD أعلى بكثير لدى المدخنين و المدخنين السابقين منه لدى غير المدخنين ، كما أنه أعلى لدى من يتجاوزون 40 عاماً" منه لدى من تقل أعمارهم عن 40 ، ولدى الرجال أكثر منه لدى النساء .

التغيرات التشريحية:

تلاحظ التغيرات المرضية المميزة ل COPD في المجاري الهوائية و النسيج الرئوي و الجملة الوعائية الرئوية. تتضمن التغيرات المرضية التهاباً مزمناً مع تزايد في أعداد مختلف الخلايا الالتهابية النوعية في أجزاء مختلفة من الرئة ؛ و تغيرات بنوية ناتجة عن الأذية و الترميم المتكررين، و عموماً تتزايد التغيرات الالتهابية والبنوية في المجاري الهوائية مع تزايد شدة المرض و تستمر حتى بعد التوقف عن التدخين.

*الإمراضية:

لوحظ أن الضغط الناتج عن المواد المؤكسدة و فرط البروتياز في الرئة يعدلان من الاستجابة الالتهابية الرئوية. تؤدي هذه الآليات سوية إلى التغيرات المرضية المميزة ل COPD .

- **ضغط الأوكسدة:** إذ تتزايد الواسمات الحيوية للمؤكسدات (مثل: بيروكسيد الهيدروجين، الايزوبروستين-8) في ركازة النفس المزفور، في القشع و الدوران الجهازى لمرضى COPD. يتزايد ضغط المؤكسدات أكثر في السورات، و تتولد المؤكسدات من دخان السجائر و الجسيمات المستنشقة الأخرى و تتحرر من الخلايا الالتهابية المنشطة مثل البالعات الكبيرة و العدلات. وقد يكون هناك تناقص في مضادات الأوكسدة الداخلية لدى مرضى COPD .

- **خلل توازن البروتياز -أنتي بروتياز:** لصالح البروتياز الذي يفكك مكونات النسيج الضام و مضادات البروتياز التي تحميه من ذلك في رئات مرضى COPD، و يعتقد أن تخريب الإيلاستين ، وهو مركب رئيس في النسيج الضام في البرانشيم الرئوي ،بوساطة البروتياز هو مظهر مهم من مظاهر النفاخ و هو غير عكوس على الأغلب

- **الخلايا الالتهابية:** لوحظ تزايد عدد اللمفاويات CD8+ (السامة للخلايا)، تحرر هذه الخلايا مع العدلات و البالعات الكبيرة وسائط و إنزيمات التهابية تتفاعل مع الخلايا البنيوية في المجارى الهوائية و البرانشيم الرئوي و الجملة الوعائية الرئوية .

عوامل الخطر [3]:

1- **تدخين السجائر:** على مستوى العالم وجد أن تدخين السجائر هو عامل الخطورة الأكثر شيوعاً لهذا المرض (في حوالي 90% من الحالات) وكذلك فإن 20% من المدخنين يحصل لديهم COPD. كما أن خطورة هذا المرض ترتبط بالعدد الكلى للجزيئات المحروقة، والمستنشقة من قبل الشخص خلال فترة حياته.

إن دخان التبغ بما فيه السجائر، الغليون، السيجار و الأنماط الأخرى من دخان التبغ الشائعة في دول عديدة و كذلك دخان التبغ البيئي (التدخين السلبي) له دور في هذا المرض.

2 - **النقص الوراثي في الفا1 أنتي تريبسين:** وجد أن بعض الأشخاص الذين لديهم COPD، لديهم نقص في هذه الخميرة وراثياً ("chromosome2q7").

3- **الأعباء الصناعية و الكيماويات:** بما فيها الأبخرة، المهيجات و الأدخنة و ذلك عندما يكون التعرض بدرجة شديدة أو مستمرة.

4 - **تلوث الهواء داخل المنزل:** وخاصة من وقود الكتلة الحيوية (الوقود البيولوجي) المستخدم في الطهي و التدفئة في المنازل غير المهواة بشكل جيد، و يعد هذا عامل خطورة خاصة عند النساء.

5- **تلوث الهواء الخارجى:** أي تلوث الغلاف الجوى.

إضافة إلى ذلك فإن أي عامل يؤثر في نمو الرئة خلال فترة الحمل و الطفولة (وزن الولادة المنخفض، الإنتانات التنفسية.....) له دور في زيادة خطر تعرض هؤلاء الأطفال لحدوث COPD في المستقبل.

الأعراض :

- **الزلة التنفسية:** تعتبر الزلة التنفسية التي هي عرض رئيسي في COPD سبباً هاماً للعجز المرافق للمرض. يصف المرضى الزلة التنفسية بأنها إحساس بازدياد الجهد للتنفس، ثقل أو جوع للهواء [4]. تتظاهر بشكل نموذجي في البداية فقط على الجهد، و مع ترقى المرض تحدث على الجهد الأقل ثم الأقل.

- **السعال المزمن:** هو عادة أول الأعراض التي يطورها مرضى COPD. في البداية قد يكون متقطعاً إلا أنه يصبح بعد فترة يومياً و يستمر طيلة النهار [5]

- إنتاج القشع (التقشع): يكون القشع مزمنًا "مخاطيًا" أو قبحيًا "يعكس الزيادة في الوسائط الالتهابية، وقد يحدث ظهوره بدء سورة جرثومية.

- الأزيز و ضيق الصدر: يعد الأزيز و ضيق الصدر أعراضًا غير نوعية. هذا و لا ينفي غياب الأزيز تشخيص COPD.

تحدث نوب اشتدادية (Exacerbation) للأعراض السابقة الذكر، وقد يسبق السعال المزمن و التقشع ظهور تحدد تدفق الهواء بسنوات عديدة.

التشخيص:

إنّ وجود الأعراض المتماشية مع الداء الرئوي الساد المزمن (كالزلة التنفسية على الراحة و على الجهد ، السعال مع أو بدون إنتاج القشع ، و التحدد المترقي في الفعالية اليومية) يقترح تشخيص المرض خاصةً بوجود قصة تعرّض لعامل محرّض للمرض (كالتدخين ، الأغبرة ، دخان الوقود الحيوي) . يتم تأكيد تشخيص COPD بإجراء اختبار وظائف الرئة (قياس التنفس) (Spirometry) [6]

وظائف الرئة : قياس التنفس (Spirometry) [6] هي وسيلة لتقييم وظيفة الرئة عبر قياس حجم الهواء الذي يستطيع المريض أن يزفره من الرئتين بعد شهيق أعظمي .

وهو أفضل وسيلة لتحري أو تأكيد وجود انسداد في الطرق التنفسية عند المدخنين .

المنورة المثالية لقياس التنفس هي الزفير الأعظمي القسري (الجهد الأعظمي الممكن) بعد شهيق أعظمي عميق (امتلاء كامل للرئتين)؛ تشتق المشعرات المتعددة ممايلي :

- السعة الحيوية القسرية (FVC): حجم الهواء الكلي الذي يمكن للمريض أن يخرج في أثناء الزفير القسري .
- حجم الزفير الأعظمي في الثانية الأولى (FEV1) : حجم الهواء الذي يمكن للمريض أن يخرج في الثانية الأولى للزفير القسري .

• نسبة حجم الزفير الأعظمي في الثانية الأولى /السعة الحيوية القسرية (FEV1/FVC) وهي تعبير عن نسبة بينهما .

- إن حجم الزفير الأعظمي في الثانية الأولى و السعة الحيوية القسرية تقاس باللتر و تعبر أيضا عن نسبة مئوية من الحجم المتوقعة لأولئك المرضى .

إن نسبة حجم الزفير الأعظمي في الثانية الأولى / السعة الحيوية القسرية الطبيعية تتراوح بين 0.7 و 0.8 وتعرف القيم تحت 0.7 بوجود تحدد في الجريان الهوائي

- ما عدا البالغين الكبار الذين تكون القيم بين 0.65 و 0.7 طبيعية لديهم بينما المرضى فوق 70 سنة تكون نسبة حجم الزفير الأعظمي في الثانية الأولى /السعة الحيوية القسرية أقل من 0.65 كحد أدنى للطبيعي .

- يثبت وجود $FEV1/FVC < 70\%$ بعد اعطاء الموسع القسبي وجود COPD .

- التقييم:

- تقييم شدة انسداد الجريان الهوائي: [7]

الجدول (1) : تصنيف شدة تدفق الهواء في COPD استناداً إلى قيم FEV1 بعد إعطاء موسع قصبي [1]

شدة انسداد الجريان الهوائي	في المرضى الذين لديهم FEV1/FVC أقل من 70%
GOLD 1 : خفيف (mild)	FEV1 ≤ 80% من المتوقع
GOLD 2 : متوسط (moderate)	FEV1 ≥ 50% > 80% من المتوقع
GOLD 3 : شديد (severe)	FEV1 ≥ 30% > 50% من المتوقع
GOLD 4 : شديد جداً (very severe)	FEV1 > 30% من المتوقع

- تقييم الأعراض

توصي المبادرة العالمية للمرض الرئوي الساد المزمن (GOLD) باستخدام اختبار تقييم COPD (CAT) أو باستخدام استبيان مجمع البحوث الطبية البريطانية المعدل (mMRC)

- قياس ضيق النفس : باستخدام استبيان مجلس البحوث الطبية البريطانية المعدل (mMRC) كما في

الجدول (2) استبيان مجلس البحوث البريطانية المعدل لتقييم شدة ضيق التنفس

mMRC- الدرجة 0: أصاب بضيق التنفس فقط في حال التمرين المجهد.
mMRC- الدرجة 1: أصاب بضيق النفس عند الإسراع على مكان مستو أو المشي صعوداً على تلة خفيفة الانحدار.
mMRC- الدرجة 2: أمشي أبطأ ممن هم في نفس عمري على مكان مستو بسبب ضيق التنفس. أو يجب أن أفق لأتنفس عند المشي على مكان مستو.
mMRC- الدرجة 3: أتوقف لأتنفس بعد المشي /100/ متر أو بعد عدة دقائق على مكان مستو.
mMRC- الدرجة 4: أعاني ضيقاً شديداً في التنفس يمنعني من مغادرة المنزل أو أعاني هذا الضيق في أثناء ارتداء ملابس أو خلعها.

-تقييم الأعراض باستخدام اختبار تقييم COPD (CAT) (COPD Assessment Test)

هو مقياس أحادي البعد من ثمانية عناوين لاضطراب الحالة الصحية في COPD ، وقد طور ليكون قابلاً للتطبيق عبر العالم ، وهناك ترجمات موثوقة له متوفرة بعدد كبير من اللغات . تتراوح نقاطه بين 0 و 40 ، وهو يرتبط بشكل وثيق مع الحالة الصحية مقاسة باستخدام استبيان سان جورج التنفسي SGRQ ، وهو موثوق و حساس [8]

هذه العناوين الثمانية هي (إذ لكل عنوان 5 نقاط تدرج من 0 حتى 5)

1- أعاني من السعال طوال الوقت (5)- لا أسعل مطلقاً (0).

2- صدري ممتلئ عن آخره بالقشع (5)- ليس عندي أي قشع في صدري على الإطلاق (0).

3- أشعر بضيق شديد في صدري (5)- لا أشعر بضيق في صدري على الإطلاق (0).

4- تجدني ألهث تماماً عند السير لأعلى التل أو عندما أصعد دور واحد من السلم (5)- لا تجدني ألهث عندما

أصعد تل أو عندما أصعد دوراً واحداً من السلم (0).

5- قدراتي محدودة كثيراً عند القيام بالأنشطة بالمنزل (5)- لا يتحدد عملي في المنزل بأية أنشطة (0).

6- لا أشعر بالثقة مطلقاً عند مغادرة منزلي بسبب حالة رئتي (5) -أغادر منزلي بثقة بالرغم من حالة رئتي (0).

7- لا أنام بعمق بسبب حالة رئتي (5) - أنام بعمق (0).

8- ليس لدي طاقة على الإطلاق (5) - لدي الكثير من الطاقة (0)

- تقييم خطر السورات الحادة

تعرف السورة الحادة للداء الرئوي الساد المزمن بأنها أحداث حادة تتميز بتدهور الأعراض التنفسية للمريض وتعود إلى تغير في الخطة العلاجية [9]

أفضل العوامل المنبئة بحدوث سورات حادة متكررة (كسورتان/سنة) هو وجود سوابق سورات سابقة معالجة [10]. بالإضافة لذلك؛ يترافق التدهور في انسداد الجريان الهوائي مع ازدياد حدوث السورات الحادة و ارتفاع خطر الموت.

التصنيف:

لفهم و تقييم تأثير الداء الرئوي الساد المزمن على المريض بشكل دقيق و أكثر شمولية ، كان لابد من مشاركة تقييم أعراض المريض مع نتائج اختبار وظائف الرئة (spirometry) و/أو خطر السورات الحادة. حيث أصدرت المبادرة العالمية للمرض الرئوي الساد المزمن (GOLD) تصنيفاً "جديداً" و تم اعتماده كدليل لبدء العلاج المنتظم ل (COPD) [1]. يلخص الشكل هذا التقييم المشترك. بالنسبة لتقييم الأعراض فإن المقياس المستعمل هو إما mMRC أو CAT ، حيث تقترح درجة $mMRC \geq 2$ أو نقاط $CAT \geq 10$ مستوى مرتفعاً من الأعراض

الجدول (3): تصنيف COPD

CAT	Mmrc	عدد السورات في السنة	التصنيف حسب وظيفة الرئة	الميزات	فئة المريض
$10 >$	1-0	$1 \geq$	GOLD1-2	خطر منخفض أعراض أقل	A
$10 \leq$	$2 \leq$	$1 \geq$	GOLD1-2	خطر منخفض أعراض أكثر	B
$10 >$	1-0	$2 \leq$	GOLD3-4	خطر مرتفع أعراض أقل	C
$10 \leq$	$2 \leq$	$2 \leq$	GOLD3-4	خطر مرتفع أعراض أكثر	D

ثانياً - فقر الدم :

- التعريف: [11]

فقر الدم أو الأنيميا (Anemia مشتقة من اللاتينية بمعنى بلادم): هو نقص في عدد كريات الدم الحمراء السليمة الجائلة في الجسم أو نقص الخضاب المكون الأساسي لكريات الدم الحمراء. عمر الكرية الحمراء الوسطي 120 يوم وتصنع في نقي العظم .

- الويانيات: [11]

هو الاضطراب الدموي الأشيع على الإطلاق .
يصيب حوالي أكثر من 3مليون أمريكي و 1,62 بليون شخص عالميا"
أي ما يعادل 24,8% من السكان حول العالم

- التشخيص: [12]

عند الشك بوجود فقر دم بناء على المعطيات السريرية و القصة العائلية و الفحص الفيزيائي ، يطلب الطبيب :
تعداد دموي شامل (CBC):

وهو تحليل لمعرفة عدد خلايا الدم الحمراء والحجم النسبي لهذه الكريات بالنسبة للدم(الهيماتوكريت) وتركيز
الخصاب في الدم.

يشخص فقر الدم عندما يكون الخصاب أقل من 13غ/دل عند الذكور أو أقل من 12غ/دل عند الاناث غير
الحوامل حسب منظمة الصحة العالمية WHO.[13]

فيلم دم و شبكيات: مصبوغ يشاهد تحت المجهر و قد يكون ضروريا في مناطق من العالم حيث التحليل الآلي
يصعب الوصول إليه

- الأسباب: [21]

MCV مفيد في التوجه المبدئي لأسباب فقر الدم:

1- $MCV < 76$ ↓ فمتولتر

- عوز حديد

- a و B تلاسيميا - الخصاب E - الخصاب C

- فقر دم الأمراض المزمنة

الجدول(4)التفريق بين فقر الدم الالتهابي و فقر الدم بعوز الحديد

السعة الرابطة TIBC	فيريتين المصل	سبب فقر الدم
300-200 -	15> -	عوز حديد
300< -	360< -	فقر دم الأمراض المزمنة

2- MCV طبيعي (78-98) فمتولتر

- النزف الحاد

- فقر دم الأمراض المزمنة

- العوز المشترك للحديد ، الفولات ، B12

3 - MCV ↑ (<100) فمتولتر

- عوز الفولات أو B12

- فقر الدم الانحلالي

- أمراض الكبد

- عسر تصنع النقي

- العلاج بالأدوية المضادة للاستقلاب مثل الهيدروكسي يوريا

فقر الدم في سياق COPD: [22]

الآليات التي تقود إلى فقر الدم في سياق COPD معقدة . يعتقد أن حالة الالتهاب المزمن في سياق COPD تلعب الدور الأساسي. حيث أن الالتهاب مرتبط بشكل مباشر مع تطور فقر الدم في الأمراض المزمنة (يعرف كذلك بفقر الدم الالتهابي) .

على كل حال عوامل أخرى يمكن أن يكون لها دور هام في تطور فقر الدم ، إما لوحدها أو بالمشاركة مع الآليات الالتهابية.

الجدول (5): يختصر الآليات المتنوعة المقترحة التي تعود إلى فقر الدم في سياق COPD

الآليات غير الالتهابية	الآليات الالتهابية
<ul style="list-style-type: none"> - اضطراب جملة الزينين - أنجيوتنسين - ألدوسترون مما يؤدي إلى نقص اصطناع الكريات الحمراء. - التأذي الكلوي يسبب فقر الدم بسبب نقص إنتاج الأريثروبويتين و نقص التصفية الكلوية للهسبيدين. - المعالجة بالتيفيلين تسبب نقص إنتاج الأريثروبويتين و /أو تثبيط مباشر للخلايا سليفة الحمر. - نقص الأندروجين يسبب نقص اصطناع الكريات الحمراء. - سوء التغذية يسبب نقص الحديد ، الفيتامين B12 ، و حمض الفوليك. 	<ul style="list-style-type: none"> - اضطراب استتباب الحديد بسبب المستويات العالية من السيتوكينات الالتهابية و الهسبيدين. - نقص إنتاج الأريثروبويتين / مقاومة الأريثروبويتين بسبب الالتهاب. - تأذي الخلايا سليفة الحمر بسبب المستويات العالية من السيتوكينات الالتهابية.

الآليات الالتهابية

تأذي الاستتباب الطبيعي للحديد هو سمة مميزة لفقر الدم الالتهابي ، حيث تتشارك عدة عوامل لإنقاص التوافر الحيوي للحديد في البلازما، وبالنتيجة إضعاف اصطناع الكريات الحمر في سياق الحالة الالتهابية المزمنة (كما هو الحال في COPD).

تؤدي السيتوكينات الالتهابية مثل الأنترلوكين 1 (IL1) ، الأنترلوكين 6 (IL6)، الأنترلوكين 10 (IL10) ، الأنترفيرون γ (INF γ) وعامل النخر الورمي (TNFa) الوظيفية الطبيعية لجزيئات عديدة تلعب دوراً هاماً في امتصاص وتخزين و نقل الحديد. هذه الجزيئات هي الفيريتين ، الترانسفيرين ، الفيروپورين و الناقل المعدني ثنائي التكافؤ (DM1) .

التأثيرات التي تمارسها هذه السيتوكينات الالتهابية (التي عادة ما ترتفع مستوياتها عند مرضى COPD المصابين بفقر الدم) على الجزيئات المسؤولة عن استقلاب الحديد تقود إلى إنقاص مستويات التوافر الحيوي للحديد اللازم لاصطناع الكريات الحمر . بالإضافة إلى هذه التأثيرات المباشرة على استقلاب الحديد ، وجد أن السيتوكينات الالتهابية (وخاصة IL6) تؤثر بقوة على إنتاج الهسبيدين .

الهبيديين هو المنظم الأكثر أهمية في استتباب الحديد خارج الخلوي ممارسا" تأثيرا" مثبتا" لتحرير الحديد إلى السائل خارج الخلوي (لمنع حدوث فرط حمل بالحديد). في حال الاستتباب الطبيعي للحديد ، يتناقص إنتاج الهبيديين استجابة لنقص الأكسجة و فقر الدم. وبذلك يتم تأمين الحديد اللازم لاصطناع الكريات الحمراء . للحديد اللازم لاصطناع الكريات الحمر . بالإضافة إلى هذه التأثيرات المباشرة على استقلاب الحديد ، وجد أن السيتوكينات الالتهابية (وخاصة IL6) تؤثر بقوة على إنتاج الهبيديين .

يعمل الاريثروبويتين EPO كمحرض بدئي لاصطناع الكريات الحمراء. يفرز بشكل أساسي من الكلى استجابة لنقص أكسجة النسج .

في مرضى COPD يلاحظ تغيران هامان في وظيفة الاريثروبويتين : تقترح دراسات أن إنتاج EPO يمكن أن يتثبط بفعل السيتوكينات الالتهابية .في حين أشارت بعض الدراسات إلى مستويات مرتفعة من الاريثروبويتين عند مرضى COPD (متلائمة مع استجابة طبيعية لنقص الأكسجة).على كل حال، حتى المستويات المرتفعة من الاريثروبويتين عند مرضى COPD ليس بالضرورة أن تترجم إلى تحسين اصطناع الكريات الحمراء. وهذا يعزى إلى مقاومة الاريثروبويتين بوساطة الالتهاب الجهازى عند هؤلاء المرضى.

وجد كذلك أن السيتوكينات الالتهابية تخرّب بشكل مباشر وظيفة الخلايا سليفة الكريات الحمراء بطرق مختلفة. حيث أن بعض السيتوكينات يثبط تشكل نسيطة الكريات الحمراء في المخبر و داخل الجسم الحي (عند الفئران). إضافة إلى ذلك هناك تأثير مباشر للسيتوكينات الالتهابية على الخلية سليفة الحمراء من خلال دعم اصطناع الجذور الحرة التي تمنع وظيفة الخلية أو تقود إلى توقف تكاثرها أو موتها.

على كل حال فإنه من المرجح أن هناك عوامل أخرى تتشارك مع الالتهاب في التسبب بفقر الدم.

-الآليات الأخرى غير الالتهابية :

1. **جملة الرينين - أنجيوتنسين -ألدوسترون (RAAS)** : متورطة في اضطراب

اصطناع الكريات الحمراء عند مرضى COPD ؛ يحرض الأنجيوتنسين II الخلايا

سليفة الحمراء و يحفز إنتاج الاريثروبويتين. كما ينشط الأنزيم القالب للأنجيوتنسين في سياق نقص الأكسجة.

تتاولت دراستان سريريتان التأثير المحتمل لجملة (RAAS) على اصطناع الكريات الحمراء عند مرضى COPD ، حيث وجدت مستويات متزايدة من الرينين و الألدوسترون عند مرضى COPD الذين لديهم كريات حمر أكثر مع مستويات متماثلة من EPO بين المجموعتين مما يقترح أن جملة (RAAS) تعتبر كآليات معاوضة طبيعية. كما وجد كذلك نقص في الهيماتوكريت عند مرضى COPD الموضوعين اربسارتان (دواء مضاد لمستقبلات الأنجيوتنسين II) لمدة 4 أشهر في عينة عشوائية.

تشير هذه المعطيات إلى أن الوظيفة الطبيعية لجملة (RAAS) يمكن أن تلعب دورا" في تصحيح نقص الأكسجة عن طريق زيادة اصطناع الكريات الحمراء؛ ولذلك فإن اضطراب و وظيفة جملة (RAAS) عند مرضى COPD (سواء عن طريق خافضات الضغط أو عوامل أخرى) يمكن أن يفسر تطور فقر الدم.

أذية الكلية المنتشرة بشكل واسع في سياق COPD يمكن أن تقود إلى فقر الدم بأليتين مختلفتين تماما": لاريثروبويتين يفرز من الكلية و نقص تروية الكلية المتأدية يؤدي إلى اضطراب إنتاج الاريثروبويتين استجابة لنقص الأكسجة . إضافة إلى ذلك فإن نقص التصفية الكلوية للهبيديين المشاهد عند مرضى تأذي الوظيفة الكلوية يؤدي إلى مستويات مصلية مرتفعة من الهبيديين مما ينقص التوافر الحيوي للحديد اللازم لاصطناع الكريات الحمراء.

وجد أن المعالجة بالتيوفللين كانت مرتبطة مع مستويات هيماتوكريت منخفضة عند مرضى COPD مقارنة مع الشواهد من المرضى غير المعالجين بالتيوفللين مع إشباع أكسجين مماثل .

نقص الأندرجين (خاصة التستوسترون) شائع عند مرضى COPD ويصل إلى 69%. بما أن التستوسترون معروف بأنه محرض لاصطناع الكريات الحمراء ؛ فإن نقص التستوسترون يمكن أن يفسر تطور فقر الدم.

نقص التغذية هو سبب شائع لفقر الدم عند المرضى غير المصابين ب COPD.

على الرغم من أن نقص التغذية متهم بشكل أقل كسبب لفقر الدم في سياق المرض الالتهابي المزمن (مثل COPD)، فإنه ما زال يعتقد بأنه سبب محتمل لفقر الدم. بعض الدراسات تناولت عوز الوارد من مغذيات متنوعة عند مرضى COPD (شملت الحديد، فيتامين ب12 و حمض الفوليك). لكن تأثير العوز الغذائي عند مرضى COPD يبقى غير موصوف جيداً" و يجب أن تجرى دراسات مستقبلية.

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث :

- يعدّ الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) سبباً رئيسياً للمراضة المزمنة والوفيات عالمياً ، فهو مسؤول عن أكثر من ثلاثة ملايين حالة وفاة سنوياً حول العالم .
- هذا المرض لا يصيب الرئتين فقط بل له تظاهرات جهازية تزيد من خطورته.
- رغم أن COPD قد يترافق كما هو معروف باحمرار دم ، فإن هناك دراسات عديدة تقترح وجود علاقة سببية بين هذا المرض و فقر الدم.
- كان بحثنا هذا بهدف دراسة نسبة انتشار فقر الدم عند مرضى COPD المستقرين ، ودراسة تأثير فقر الدم على سير المرض.

أهداف البحث :

- -الهدف الأولي : تحديد نسبة انتشار فقر الدم عند مرضى COPD
- -الهدف الثانوي: دراسة العلاقة بين فقر الدم عند المرضى و مجموعة من الخصائص الديموغرافية و السريرية :

• العمر

• الجنس

• شدة الانسداد الرئوي (نسبة FEV₁ من القيمة المتوقعة)

• عدد السورات الحادة في العام السابق

• شدة الزلة التنفسية وفقاً ل (mMRC)

عينة البحث :

معايير الإدخال في الدراسة :

- المرضى بعمر ≤ 40 سنة والمدخنين
- المرضى المشخصين باختبار وظيفة الرئة منذ سنة على الأقل
- المرضى المستقرين أي عدم وجود سورة حادة ل COPD مؤخراً (على الأقل 4 أسابيع)

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- الربو القصبي
- قصة ورم أو اضطراب دموي
- أمراض المناعة الذاتية
- قصور الدرق
- شمع الكبد
- قصور القلب
- -نزف هضمي أو أي نزف آخر القصور الكلوي
- الحمل
- العلاج بحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين أو التيوفيللين
- رفض الدخول في البحث .

شملت عينة الدراسة 150 مريض COPD مشخصين باختبار وظائف الرئة وموضوعين على العلاج ومستقرين من مراجعي عيادة الأمراض الصدرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة-2017 2018.

- تم استبعاد
- 14 مريض مريض لديهم هجمة حادة خلال الأربع أسابيع الماضية
- 9 مرضى قصور قلب
- 7 مرضى قصور كلوي
- 6 مرضى رفضوا الدخول في الدراسة
- 4 مرضى يتناولون حاصرات الأنزيم القالب لعلاج ارتفاع الضغط الشرياني
- 2 مرضى فقر دم منجلي
- 1 مريض تلاسيميا

طرائق البحث ومواده:

- تصميم البحث: دراسة وصفية مقطعية عرضانية Cross- sectional
- مكان البحث: قسم الأمراض الصدرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية .
 - مدة البحث: سنة كاملة ، في الفترة الممتدة ما بين حزيران 2017- حزيران 2018 .
 - تم أخذ قصة مرضية مفصلة و تسجيل المعلومات المتعلقة بما يلي :
 - العمر .
 - الجنس .
 - السوابق المرضية و الأمراض الحالية .
 - السوابق الدوائية

- عدد السورات الحادة خلال العام الفائت ، تمّ تصنيف المرضى إلى مجموعتين :
- المرضى بدون سوريات أو مع سورة واحدة /سنة (0-1 سورة/سنة)
- المرضى مع \leq سوريتين /سنة
- تقييم شدة الزلة التنفسية على سلم mMRC.
- تقييم شعاعي : CXR : صورة بسيطة خلفية - أمامية للصدر لاستبعاد أي آفة صدرية
- اختبار قياس التنفس (spirometry)

إجراء تحليل تعداد الدم الكامل CBC لجميع مرضى COPD المشخصين. الجهاز الذي استخدم لإجراء CBC هو جهاز Medico واعتبر فقر الدم عندما الخضاب أقل من 13 غ/دل عند الرجال ، أو أقل من 12 غ/دل عند النساء غير الحوامل). حديد ، فيريتين ، سعة رابطة، كرياتينين ، سرعة تنقل CRP ، ALT ، (لمرضى فقر الدم. لتحديد سبب فقر الدم

الدراسة الإحصائية

- 1- إحصاء وصفي Description Statistical
مقاييس النزعة المركزية (Central Tendency)
مقاييس التشتت (Measures of dispersion)
التكرارات (Frequencies)
النسب المئوية (Percentile Values)
- 2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء
اختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.
معامل الارتباط (Spearman correlation) لدراسة العلاقة بين متغيرين رتبيين.
اختبار (Fisher exact) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الكيفية.
تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$
اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج .

النتائج والمناقشة:

النتائج :

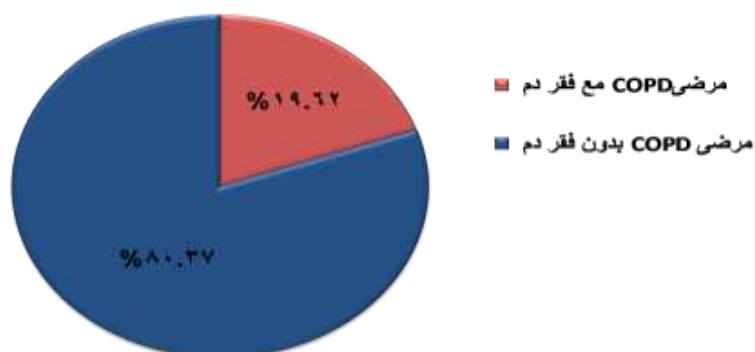
شملت عينة الدراسة 107 مريضاً [70 ذكور - 37 اناث] من مرضى ال COPD المستقرين والمشخصين باختبار وظائف الرئة والموضوعين على العلاج ممن راجعوا عيادة الأمراض الصدرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2017-2018 بعد استبعاد المرضى الذين لم يحققوا معايير القبول في الدراسة. تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 43-88 سنة بلغ واسط أعمار عينة الدراسة (Median) : 60 سنة

توزعت عينة الدراسة كمايلي :

❖ توزع المرضى حسب وجود فقر دم:

❖ كان هناك 21 مريضاً ب COPD مع فقر دم بنسبة 19.62% ، 86 مريضاً ب COPD بدون فقر دم

بنسبة 80.37% مع $p\text{-value}=0.002$



الشكل (1) : التوزيع حسب وجود فقر الدم لـ 107 مريضاً ب COPD ممن راجعوا العيادة الصدرية في مشفى تشرين الجامعي بين عامي 2017-2018

❖ توزع المرضى حسب الصفات الديمغرافية (الجنس و العمر):

الجدول (6)

	مرضى مع فقر دم	مرضى بدون فقر الدم	p-value
الجنس (M/F) Sex Ratio	(12/9) 1.3:1	(58/28) 2:1	0.3
العمر (سنة) Median	62[45-88]	60[43-85]	0.2

❖ توزع المرضى حسب سبب فقر الدم :

الجدول (7)

نوع فقر الدم	عدد الحالات	النسبة المئوية
فقر دم التهابي	13	61.90%
فقر دم بعوز الحديد	6	28.57%
فقر دم مختلط	2	9.52%
المجموع	21	100%

مثل فقر الدم الالتهابي أكثر من 60% من أسباب فقر الدم عند مرضى الـ COPD المصابين بفقر الدم .
 ❖ فروقات الوظائف والزلّة التنفسية وعدد السورات بين مجموعتي المصابين بفقر الدم وغير المصابين من مرضى الـ COPD من مراجعي العيادة الصدرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2016 - 2017)

الجدول(8)

	مرضى مع فقر دم Median	مرضى بدون فقر الدم Median	p-value
FEV1(%) Range[20-82]	61	55	0.6
mMRC Range[1-5]	4	3	0.002
عدد السورات Range[1-10]	4	1	0.0001

العلاقة ما بين قيم الخضاب ووظائف الرئة

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم الخضاب ووظائف الرئة (FEV1) باستخدام معامل الارتباط Spearman (correlation) وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.1$ مع $p\text{-value} = 0.2$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط سلبية ضعيفة جداً بين المتغيرين المدروسين مع عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية.

❖ العلاقة ما بين قيم الخضاب وعدد السورات

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم الخضاب وعدد السورات باستخدام معامل الارتباط Spearman correlation () وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.5$ مع $p\text{-value} = 0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط سلبية جيدة بين المتغيرين المدروسين أي مع انخفاض قيم الخضاب تزداد عدد السورات مع وجود فارق ذو قيمة إحصائية هامة جداً .

العلاقة بين قيم الخضاب و شدة الزلة التنفسية

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم الخضاب وشدة الزلة التنفسية باستخدام معامل الارتباط Spearman (correlation) وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.4$ مع $p\text{-value} = 0.0001$ وبالتالي وجود علاقة ارتباط سلبية بين المتغيرين المدروسين أي مع انخفاض قيم HGB تزداد شدة الزلة التنفسية مع وجود فارق ذو قيمة إحصائية هامة جداً .

الجدول (9) العلاقة بين قيم الخضاب و شدة الزلة التنفسية

درجة الزلة التنفسية	درجة فقر الدم	
	فقر دم خفيف	فقر دم متوسط
درجة 1	1	0
درجة 2	5	0
درجة 3	8	1
درجة 4	2	4

حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة ما بين درجة فقر الدم ودرجة الزلة التنفسية مع $p\text{-value}=0.03$.

المناقشة و المقارنة بالدراسات العالمية :

كانت نسبة انتشار فقر الدم عند مرضى COPD 19.61% في دراستنا و بذلك كانت قريبة من الدراسة الأمريكية K.Potillo عام 2013 [16] حيث كانت نسبة هؤلاء المرضى 17% و قريبة من الدراسة الهندية عام 2014 (Shaheena Parveen) [17] حيث كانت النسبة 18% بينما كانت أعلى من الدراسة الإيطالية عام 2015 (Marcello Ferrari) [18] حيث النسبة 12.3% وكذلك أعلى من الدراسة الإسبانية عام 2013 (Lorena Comeche Casanova) [19] حيث كانت النسبة لا تتجاوز 6.2% فقط.

كان متوسط قيمة الخضاب في دراستنا 10.86(0.98) غ/دل عند مرضى COPD المصابين بفقر دم. في حين كان 11.8(1) غ / دل في الدراسة الأمريكية ، و 11.9(0.5) غ /دل في الدراسة الإسبانية ، بينما كان 10.5(1.23) غ /دل في الدراسة الهندية و 11(1،1) في الدراسة الإيطالية وبذلك تكون جميع هذه الدراسات متفقة على أن غالبية مرضى فقر الدم في سياق COPD لديهم فقر دم خفيف .

في دراستنا كان السبب الأشيع لفقر الدم في سياق COPD هو فقر الدم الالتهابي ، وهذا ما وصلت إليه الدراسة الهندية والدراسة الإسبانية في حين لم تتطرق الدرستان الأمريكية و الإيطالية إلى الآلية.

لم نلاحظ في دراستنا وجود فارق ذو أهمية إحصائية متعلق بعدد الذكور و الإناث بين مرضى فقر الدم المرضى بدون فقر دم ، وهذا ما توصلت إليه الدراسة الهندية و الدراسة الإيطالية في حين لم تتطرق الدراسة الأمريكية والدراسة الإسبانية لدراسة العلاقة بين فقر الدم عند مرضى COPD و الجنس .

لم نلاحظ في دراستنا وجود أي علاقة بين حدوث فقر الدم و العمر عند مرضى COPD و هذا يتطابق مع الدراسة الإيطالية والدراسة الإسبانية بينما يختلف مع الدراسة الهندية و الدراسة الأمريكية حيث كان مرضى COPD الذين لديهم فقر الدم أكبر سناً، من المرضى بدون فقر دم.

لم نجد في دراستنا علاقة ذات أهمية بين فقر الدم و درجة انسداد الطرق التنفسية و نتفق بذلك مع الدراسة الأمريكية و الهندية ،بينما نختلف مع الدراسة الإيطالية التي وجدت أن مرضى COPD مع فقر دم كانت وظائف الرئة عندهم أقل مقارنة مع المرضى بدون فقر دم أما الدراسة الإسبانية فقد وجدت أن مرضى فقر الدم كان لديهم درجة أشد من وظائف رئة أقل لكن ذلك لم يصل إلى درجة وجود علاقة هامة إحصائياً.

وجدنا في دراستنا علاقة ارتباط سلبية بين قيم الخضاب و درجة الزلة التنفسية حيث تزداد درجة الزلة التنفسية مع انخفاض قيمة الخضاب . وبذلك تتفق دراستنا مع الدراسة الإيطالية و الأمريكية و تختلف مع الدراسة الإسبانية

التي لم تجد علاقة بين فقر الدم عند مرضى COPD و درجة الزلة التنفسية عند هؤلاء المرضى . أما الدراسة الهندية فإنها لم تتطرق للعلاقة بين فقر الدم و درجة الزلة التنفسية عند مرضى COPD .
لم نلاحظ في دراستنا وجود أي علاقة بين حدوث فقر الدم والعمر عند مرضى COPD وهذا يتطابق مع الدراسة الإيطالية والدراسة الإسبانية بينما يختلف مع الدراسة الهندية والدراسة الأمريكية حيث كان مرضى COPD الذين لديهم فقر الدم أكبر سناً، من المرضى بدون فقر دم.
لم نجد في دراستنا علاقة ذات أهمية بين فقر الدم و درجة انسداد الطرق التنفسية و نتفق بذلك مع الدراسة الأمريكية و الهندية ،بينما نختلف مع الدراسة الإيطالية التي وجدت أن مرضى COPD مع فقر دم كانت وظائف الرئة أقل مقارنة مع المرضى بدون فقر دم أما الدراسة الإسبانية فقد وجدت أن مرضى فقر الدم كان لديهم درجة أشد من وظائف رئة أقل لكن ذلك لم يصل إلى درجة وجود علاقة هامة إحصائياً.
وجدنا في دراستنا علاقة ارتباط سلبية بين قيم الخضاب ودرجة الزلة التنفسية حيث تزداد درجة الزلة التنفسية مع انخفاض قيمة الخضاب . وبذلك تتفق دراستنا مع الدراسة الإيطالية والأمريكية وتختلف مع الدراسة الإسبانية التي لم تجد علاقة بين فقر الدم عند مرضى COPD ودرجة الزلة التنفسية عند هؤلاء المرضى .أما الدراسة الهندية فإنها لم تتطرق للعلاقة بين فقر الدم و درجة الزلة التنفسية عند مرضى COPD .

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- يشاهد فقر الدم عند حوالي خمس مرضى COPD .
- مرضى COPD المصابين بفقر الدم تكون درجة الزلة لديهم أعلى وتزداد درجة الزلة بانخفاض قيمة الخضاب
- مرضى COPD المصابين بفقر الدم COPD لديهم عدد أكبر من السورات الحادة نسبة إلى المرضى بدون فقر دم.
- بناء على النتائج السابقة يمكن اعتبار أن فقر الدم يسبب لسير ال COPD .

التوصيات:

في الممارسة السريرية حالياً، يتم تقييم خطورة ال COPD اعتماداً على وظائف الرئة والزلة التنفسية والسورات السابقة واستبيان سريري دون الأخذ بالاعتبار لأي مشعر مخبري. دراستنا تقترح إجراء تحليل CBC عند مرضى COPD خارج السورة الحادة - باعتباره تحليل سريع و غير مكلف نسبياً -، واعتماده كمشعر مخبري للتعقب بشدة المرض.
نقترح إجراء دراسات أوسع لتحديد النسبة الدقيقة لفقر الدم عند مرضى COPD ; و لتحديد الآلية الدقيقة لفقر الدم في سياق COPD و دور علاج فقر الدم في تحسين انذار المرض و الحد من ترقيه.

المراجع :

- 1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; Bethesda, MD, USA: GOLD, 2016.
- 2-. European Respiratory society . European Lung White Book .Huddersfield .
European Respiratory society Journals , Ltd ;2003

- 3-SIMON PM , SCHWARTZSTEIN RM , WEISS JW, FENCL V , TEGHTSOONIAN M . *Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath* .
- 4- Am Rev Respir Dis 1990 Jones PW et al .Development and first validation of the COPD Assessment Test . Eur Respir J. 2009;34:648-54
- 5- GEORGOPOULAS D , ANTHONISEN NR , *Symptoms and signs of COPD .In: Cherniak NS ,ed .Chronic obstructive pulmonary disease .Toronto : WB Saunders Co;1991:357-63*
- 6-Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease .Global strategy for the diagnosis , management , and prevention of chronic obstructive pulmonary disease . National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease .(Updated 2007)(<http://www.goldcopd.org>)
- 7-Global Strategy For The Diagnosis Management And prevention Of COPD (Revisedv2011).www.goldcopd.com
- 8-DODD JW, HOGG L ,NOLAN J et al. *The COPD assessment test(CAT):response to pulmonary rehabilitation*. A multicentre prrspective study. Thorax 2011-66-425
- 9-DODD JW HOGG L NOLAN J et al. *The COPD assessment test(CAT):response to pulmonary rehabilitation*. A multicentre prrspective study. Thorax 2011-66-425
- 10- AARON SD , DONALDSON GC , WHITMORE GA .*Time course and pattern of COPD exacerbation onset* . Thorax 67(3): 2012 Mar; 238-43 .
- 11- Mayo clinic staff.Aug.08.2017
- 12- K.PORTILLO C.MARTINEZ .-RIVERA J.RUIZ-MANZANO. *Aaemia in chronic obstructive pulmonary disease*. Does it really matter? JUNE 2013
- 13-Web MD Medical Reference/ Reviewed by Carol Der Sarssian . July .22.2017
- 14-Oxford of CLINICAL hematology . Fourth edition
- 15- A.ROBALO NUNE M. TALA. *The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease*. A clinical Review.Portugues 2017
- 16- K. PORTILLO. *Hemoglobin Level and Its Clinical Impact in a Cohort of Patients with COPD* Eropean Respiratory Society. 2013
- 17-SHAHEENA PARVEEN. *Prevalence of Anemia in Patients with COPD and Its Potential Impact on Morbidity of COPD Patients* .2014
- 18- Marcello Ferrari. *Anemia and hemoglobin serum levels associated with excersise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease* .BMC Pulmonary 2015
- 19- LORENA COMECHE CASANOVA . *Prevalence of Anemia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease* . Study of Associated Variables