

COVID-19 Pandemisinde Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Eşlik Eden Komorbiditelerin Yönetimi: Sistematik Derleme

The Management of Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Diseases and Other Comorbidities in the COVID-19 Pandemic: Systematic Review

^{1b} Muzaffer Onur TURAN^a, ^{1b} Ege Güleç BALBAY^b, ^{1b} Kurtuluş AKSU^c, ^{1b} Esra UZASLAN^d

^aİzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ABD, İzmir, Türkiye

^bDüzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları ABD, Düzce, Türkiye

^cAnkara Keçiören Sanatoryum Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ABD, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD, Ankara, Türkiye

^dBursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları ABD, Bursa, Türkiye

ÖZET Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisinde, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastaları için COVID-19 gelişme riskinde belirgin bir artış tanımlanmadığı gibi COVID-19 hastalarında da havayolu hastalıklarının sıklığı artmamıştır. Yine ilginç bir şekilde, astım ve KOAH'lı hastalar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı alevlenmeler nedeniyle hastaneye daha az sıklıkta başvurmaktadırlar. Bu hasta gruplarının çoğunlukla evlerinde izole olması ve tedavilerinde yer alan inhale kortikosteroid kullanımının COVID-19 hastalığındaki potansiyel koruyucu etkisi gibi sebepler, beklendikinden az oranda CoV ile enfekte olunmasına yol açmış olabilir. Biyolojik ajan kullanan ağır astımı olan hastalarda COVID-19'un ağırlığına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Şimdiye kadar yayımlanan çalışmaların ışığında, havayolu hastalığı mevcut hastaların COVID-19'u şiddetli geçirmelerinin; ileri yaş ve eşlik eden komorbiditelerle ilişkili olduğu görülmektedir; bu nedenle obezite, diyabet, uyku apnesi ve kardiyovasküler hastalıkların ön planda yer aldığı bu komorbiditelerin yönetimi de önemlidir. Genel olarak astımlı hastalarda COVID-19 ile ilişkili ölüm riski artmazken, şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 ile enfekte KOAH hasta grubunda hastaneye yatış ihtimali, ağır pnömoni ve mortalite riskinde artış olduğu belirtilmektedir. Uluslararası kılavuzlar, astım ve KOAH hastalarının mevcut tedavilerine aynı şekilde devam etmelerini ve tüm bireyler için geçerli olan koruma önlemlerine uymalarını önermektedir. Hastalıklar ve komorbiditelerin optimal kontrolünün sağlanması ve günlük fiziksel aktivitenin artırılması olası bir enfeksiyon durumunda riskin kontrolüne destek olacaktır.

ABSTRACT An increase in the risk of developing coronavirus disease-2019 (COVID-19) for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has not been identified so far, and the frequency of airway diseases has not increased in patients with COVID-19. Interestingly, patients with asthma and COPD are not admitted to hospital because of exacerbations due to SARS-CoV-2 infection. Reasons such as the fact that these patient groups are mostly isolated at home and the potential protective effect of inhaled corticosteroid use in the treatment of COVID-19 disease may have led to a lower rate of being infected with CoV than expected. Information on the severity of COVID-19 in patients with severe asthma using biologic agents is limited. In light of the studies published so far, it seems that severe illness for COVID-19 in patients with airway diseases is associated with advanced age and co-existing comorbidities such as obesity, diabetes, sleep apnea and cardiovascular diseases. That's why, management of comorbidities is also an important issue. In general, while the risk of death associated with COVID-19 does not increase in asthmatic patients, it is stated that the risk of hospitalization, severe pneumonia and mortality are increased in the severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 infected COPD patient group. International guidelines recommend that patients with asthma and COPD may continue their current therapy and follow prevention measures that apply to all individuals. Ensuring optimal control of diseases and comorbidities and increasing daily physical activity will support the control of the risk in case of a possible infection.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; pandemi; astım; kronik obstrüktif akciğer hastalığı; morbidite

Keywords: COVID-19; pandemic; asthma; chronic obstructive lung disease; morbidity

Correspondence: Muzaffer Onur TURAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ABD, İzmir, Türkiye

E-mail: onurtura@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 24 Sep 2021

Received in revised form: 27 Jan 2022

Accepted: 28 Jan 2022

Available online: 02 Feb 2022

2619-9459 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pandemiyi 2019 yılına kadar sadece enfeksiyon hastalıkları ve epidemiyoloji kitaplarındaki tanımı ile bilen bizler, bu kelimenin gerçek anlamını Mart 2020 tarihinden beri çalıştığımız kurumlarda koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] ile enfekte olan hastalarımızı takip ederken öğrenmiş olduk. Pandemi sürecinde, ayrıca takip etmekte olduğumuz astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hastalarımızın izlerine devam edildi ve tedavi süreçleri yakından takip edildi. Bu makalede, astım ve KOAH hastalarının pandemi süresince yaşadıkları sorunlar, Astım için Küresel Girişim [The Global Initiative for Asthma (GINA)], KOAH Küresel Girişimi; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişimi [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)] ve uzmanlık derneklerinin önerileri doğrultusunda yaklaşımlarımızı aktarmayı, her iki hastalığın ve sık görülen diğer komorbiditelerinin getirdiği COVID-19 ile ilişkili artan riskleri tartışmayı planladık.

ASTIM VE COVID-19

COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü'nün 11 Mart 2020 tarihinde ilan ettiği şiddetli akut solunum sendromu-CoV-2'nin [severe acute respiratory syndrome-CoV-2 (SARS-CoV-2)] sebebiyet verdiği, aynı tarihte ülkemizde de ilk vakanın görüldüğü küresel bir pandemidir.¹ Bilinmezliklerle kaygılarla çıktığımız bu yolda COVID-19 tedavisini öğrenmeye çalışırken, bir yandan da polikliniklerimize hem rutin takipleri için hem de idari izin açısından başvuran astım hastalarımız oldu. O dönemde gerçekten astım tanılı hastalar riskli miydiler? Henüz bilmiyorduk. Teorik olarak astımlı hastaların, yetersiz antiviral bağışıklık tepkisi ve solunum yolu virüslerinin neden olduğu alevlenme eğilimi nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı artmış duyarlılığa ve şiddete sahip olmaları bekleniyordu. Ancak mevcut çalışmalar, COVID-19 hastaları arasında astımlı bireylerde beklenen prevalansı göstermemiştir.²

Ülkemizde, bu süreçte Cumhurbaşkanlığı İdari İşler Başkanlığı Personel ve Prensipler Genel Müdürlüğü'nün, 13/03/2020 tarihli, E.12362 sayılı yazısı ile kronik solunum yolu hastalığı tanılı hastalara idari izin verilmiştir.³ Bu tanımlama, 2020 Haziran tarihinde daraltılarak idari izinli sayılabilmeleri için as-

tımlı hastalarda son 2 yılda en az 2 kez "status astmatikus" hikâyesi olması gerektiği duyurulmuştur.⁴

ASTIMLI HASTALARDA COVID-19 RİSKİ NORMAL POPÜLASYONA GÖRE ARTMIŞ MIDIR?

Astımlı hastalar için COVID-19 açısından artmış bir hastalık riski şimdiye kadar tanımlanmamıştır. Şöyle ki COVID-19 pandemisinin henüz başlarında Çin'in Wuhan eyaletinde COVID-19 pozitifliği olup hastaneye yatırılan 140 hastanın hiçbirisinde astım ya da eşlik eden atopik hastalığa rastlanmadığı bildirilmiştir.⁵ Yine Wuhan'da yapılan başka bir çalışmada, COVID-19 tanılı 548 hastada astım prevalansı %0,9 saptanmıştır. Bu oran, Wuhan'daki erişkin popülasyondaki astım prevalansına (%6,4) göre belirgin olarak düşüktür.⁶ Avrupa'da, İtalya'nın Brescia ve Verona şehirlerinde takip edilen COVID-19 hastalarında astım sıklığı sırasıyla %1,92 ve %1,96 olarak bildirilmiştir. Ancak bu şehirlerde genel popülasyonda bildirilen gerçek astım sıklığı sırasıyla %6,1 ve %6,0'dır.⁷ Ülkemiz verisi olarak Naziroğlu ve Aksu'nun yaptıkları retrospektif kesitsel bir çalışmada, 235 erişkin COVID-19 olgusunda atopik durum değerlendirilmesi yapıldığında son 1 yıl içindeki "wheezing" sıklığı sadece %1,7 olarak bulunmuştur.⁸ Bu sıklık ülkemizdeki bilinen sıklığın çok altındadır.

Konakçı hücreye virüs girişi, bir dizi temel etki-leşimi içerir. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2, hücreleri enfekte etmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 [angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)] kullanır. Çocuk ve erişkinlerde yapılmış bir araştırmada, astımı ve solunumsal alerjisi olan hastalarda havayollarındaki ACE2 gen ekspresyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki bulgular, astım ile solunum yolu alerjisi olan hastalarda COVID-19 görülme sıklığının düşük olma potansiyelini açıklamaktadır.⁹ İlginç bir şekilde, astımlı hastalar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvurumaktadırlar. Aksu ve ark.nın takip ettiği ağır astımlı bir olgunun da COVID-19 seyrinde astım alevlenmesi bulguları izlenmemiştir. Olgunun astım kontrol testi skorlarında, COVID-19 seyri boyunca düşme olmamış ve astım alevlenmesi için tipik sayılabilecek nefes darlığı artışı, hırıltılı solunum gibi yakınmalar izlenmemiştir.¹⁰

COVID-19 VE GINA ÖNERİLERİ

30 Mart 2020 tarihinde GINA tarafından yapılan ilk açıklama ile spirometri viral partikülleri yayıp, sağlık çalışanları ve diğer hastalıklar için risk oluşturabileceği için kuşkulu ya da kesin tanı COVID-19 olgularına spirometri yapmaktan kaçınılması, acil bir durum olmadıkça rutin spirometriyi ve pik ekspiratuar akış hızı ölçümünün ertelenebileceği söylenmiştir. Yine aerosol oluşturacak bir işlem (nebulizasyon, oksijen tedavisi, indükte balgam ve entübasyon) yapılacaksa enfeksiyon kontrol kurallarına çok sıkı bir şekilde uyulması gerektiği önerileri yapılmıştır. Daha sonra 3 Nisan 2020 tarihinde 2. açıklama ile astımlı hastalara, reçete edilen astım ilaçlarını, özellikle inhale kortikosteroidleri (İKS) ve reçete edilmişse oral kortikosteroidleri (OKS) almaya devam etmelerinin tavsiye edilmesi gerektiği, İKS'lerin kesilmesinin astımın tehlikeli bir şekilde kötüleşmesine yol açabileceği, ağır astımı olan hastalar için biyolojik ajanlara devam edilmesi ve OKS'lerin aniden kesilmemesi gerektiği açıklanmıştır. Tüm hastaların ilgili talimatları (astım kötüleştiğinde kontrol edici ve rahatlatıcı ilaçları artırmak, şiddetli astım alevlenmeleri için kısa bir OKS kürü almak, ne zaman tıbbi yardım desteği isteyeceğini bilmek) içeren yazılı bir astım eylem planı olduğundan emin olunması gerektiğine dikkat çekilmiştir.¹¹

İKS KULLANIMI ASTIMLI HASTALARDA COVID-19 ENFEKSİYONU RİSKİNİ ARTIRIR MI? İKS KULLANIMI COVID-19 ENFEKSİYONUNUN SEYRİNİ ETKİLER Mİ? İKS kullanımının, özellikle CoV başta olmak üzere viral enfeksiyonlarda yararlı olabileceği bildirilmiştir. *In vitro* olarak insan solunum yolu epitel hücrelerinin budesonid ile muamelesinin CoV (insan koronavirüsü 229E) replikasyonunu, sitokin üretimini baskıladığı ortaya konulmuştur.¹² İKS'lerin kullanımı, daha düşük ACE2 ve transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir ki gerek ACE2 gerekse de TMPRSS2'nin, konakçı hücrelerin viral enfeksiyonuna aracılık ettiği bilinmektedir.¹³ Erken COVID-19 tedavisinde inhale budesonidin değerlendirildiği Faz 2, açık etiketli, randomize kontrollü bir çalışmada inhale budesonidin erken uygulanması, acil tıbbi bakım olasılığını azalt-

mış ve erken COVID-19'dan sonra iyileşme süresini kısaltmıştır.¹⁴

ASTIM KONTROLÜ VE COVID-19

Ortalama yaşları 49,74±17,06 olan 178 astım hastasının pandemi sürecinde kontrol durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların çoğunun (%74,2) semptomlarının normal zamanlara göre değişmediği, astım kontrol testi puanlaması kriterlerine göre de astım hastalarının %89,3'ünün kontrollü, %6,2'sinin kısmen kontrollü, %4,5'inin de kontrolsüz olarak sınıflandırıldığı bildirilmiştir. Kontrollü astım oranlarında artış, sosyal mesafe ve hijyen önlemlerine uyum, tetikleyicilere maruz kalılabilecek yerlerin kapalı olması, maske kullanımına bağlı alerjen ve virüslerle temasın azalması nedeniyle olduğu düşünülmüştür.¹⁵ On beş çalışmanın analiz edildiği bir metaanalizde, COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılanlar arasındaki astım prevalansı, toplumun astım prevalansına benzer oranda bulunmuştur.¹⁶

ASTIM VE COVID-19 İLİŞKİLİ ÖLÜM

Genel olarak astımlı hastalarda COVID-19 ile ilişkili ölüm riski artmamaktadır. Fakat yakın zamanda OKS kullanan astımlılarda COVID-19 ölüm riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Bu nedenle iyi semptom kontrolünü sürdürmek, şiddetli alevlenme riskini azaltmak ve OKS ihtiyacını en aza indirmek için doğru astım yönetimine devam etmek önemlidir.¹⁹

AĞIR ASTIM, BİYOLOJİKLER VE COVID-19 İLİŞKİSİ

Biyolojik ajan kullanan ağır astımı olan hastalarda COVID-19'un ağırlığına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Tip 2-olmayan astım fenotipinin COVID-19 için artmış bir risk oluşturduğu düşünülse de interlökin (IL)-4 R-a antagonisti, anti-immünglobulin (Ig) E ve anti-IL-5 ajanları ile Tip 2 inflamasyonu bloke etmenin SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskini artırdığına dair kanıt yoktur.²⁰ Anti-IL-5 ve anti-IL-5 reseptörünün neden olduğu eozinopeni, ağır COVID-19 için artan bir risk yaratıp yaratmayacağı başka bir endişedir.²¹ Neyse ki şimdiye kadar yayımlanan vaka raporları, COVID-19 salgını sırasında ağır astımı olan hastalarda biyolojik tedavilerin sorun oluşturmadığını hatta bu hastaların daha iyi bir hastalık seyri gösterdiğini işaret etmektedir.¹⁰ Bununla birlikte biyolojik ajan kullanan ağır astımlı hastaların genel

popülasyona kıyasla daha şiddetli bir COVID-19 seyri gösterdiği de bildirmiştir. Bu kohorttaki COVID-19 hastalarının özellikleri incelendiğinde, ağır hastalığı olanların en az bir komorbiditeye sahip, özellikle obez oldukları görülmektedir.²² Şimdiye kadar yayımlanan çalışmaların ışığında, astım hastalarının COVID-19 için şiddetli hastalık geçirmelerinin ileri yaş ve eşlik eden komorbiditelerle ilişkili olduğu görülmektedir. Uluslararası astım kılavuzu olan GINA'da biyolojik tedavi kullanmakta olan ağır astımlı hastaların tedavilerine aynı şekilde devam etmelerini önermektedir.¹⁹

KOAH VE COVID-19

2019 sonunda Çin'den tüm dünyaya yayılan yeni bir CoV tipi olan COVID-19, komorbiditesi olan yaşlı hastaları daha kolay enfekte edebildiği gibi yine bu yaş grubunda daha ölümcül seyredebilmektedir. Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan KOAH da bu yaş popülasyonunda sık olarak görülen hastalıklar içerisinde yer almaktadır.

GÖRÜLME SIKLIĞI

KOAH hastalarında ileri yaş, ciddi komorbiditelerin varlığı gibi faktörlerin varlığı bu hasta grubunun pandemiden daha fazla etkileeneceği görüşünü öngörüsü yaratabilir. Ayrıca hastalığın neden olduğu kognitif fonksiyon bozukluğu, hastaların enfeksiyondan korunma önlemlerine olan uyumunu bozabilir, sürece adaptasyonunda sorun yaratabilir. Aynı zamanda, sigara kullanımı, alevlenmeler ve sık sistemik steroid kullanımı gibi durumlar immün sistem hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve sonuç olarak KOAH hastalarının viral ve bakteriyel enfeksiyonlara daha açık olmasına yardımcı olabilir.²³

KOAH hastalarında, çoğunlukla evlerinde izole olup evden az çıkılması, spirometrik tanısı konulmamış, tedavi almayan hastaların çoğu ve inhale steroidlerin potansiyel koruyucu etkisi nedeniyle beklendiğinden az oranda COVID-19 görüldüğü söylenebilir.²⁴ COVID-19 nedeniyle dünyanın farklı ülkelerinden bildirilen çalışmalarda farklı oranlar dikkati çekmektedir. Pandeminin başlangıcındaki Çin'in Wuhan kenti kaynaklı ilk yazılarda; COVID-19 pnömonisi gelişen hastalar arasında KOAH sıklığı %2-3 olarak ifade edilmiştir.²⁵ Daha sonraki

yayınlarında insidans daha yüksek bulunmuş olup, Signes-Costa ve ark., 5.847 COVID-19 hastasının dâhil edildiği bir çalışmada, %22 hastada kronik akciğer hastalığı (%8,3: KOAH) tespit etmişlerdir.²⁶ İtalya'da Nisan 2020 tarihinde yapılan bir çalışmada, %18,3 görülme sıklığı ile eşlik eden hastalıklar arasında hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği ve atrial fibrilasyonun ardından 6. sırada yer almıştır.²⁷ Türkiye'de konu ile ilgili yayımlanan ilk literatür bilgisine göre 1.069 yatan COVID-19 hastasından 53'ünde (%4,96) KOAH tanısı olduğu gözlenmiştir.²⁸

KOAH VE COVID-19 İLİŞKİSİ

Transmembran proteini olan ACE2, vücutta hücreler için ana giriş noktası olarak görev almaktadır. SARS-CoV-2'nin uç kısımlarında yer alan S1 proteininin, hücre zarı üzerindeki ACE2'nin enzimatik alanına tutunduğunda, hem virüs hem de enzimin hücre içine endositoz yoluyla alınması gerçekleşir. Ayrıca aktif sigara kullanımının da ACE2 ekspresyonunu etkileyerek COVID-19 için bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir. Sigara içimi ve KOAH varlığı, ACE2 reseptörünün up regülasyonunu sağlar, özellikle alt havayollarında ekspresyon artışına neden olur.²⁹

AYIRICI TANI

Klinik uygulamada hekimlerin karşılaşacağı en önemli zorluklardan birisi, KOAH'lı bir hastada alevlenme ile COVID-19 pnömonisi arasında ayırıcı tanı yapmaktır. KOAH alevlenmelerinin en başta gelen nedeni trakeobronşiyal enfeksiyonlardır, bu enfeksiyonların da önemli bir bölümünü viral enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Bu yüzden her iki durumda benzer özellikler görülebilmektedir. Kuru öksürük, COVID-19 mevcut KOAH hastalarında daha sık rastlanan bir semptom iken; KOAH alevlenmelerde pürülan balgam sık görülen bulgular arasında yer almaktadır. KOAH'lı COVID-19 geçiren olguların, diğer CoV pozitif hastalarından en önemli farkları ise daha ileri yaşta olmaları, kuru öksürük yakınmasının daha az, balgam artışı, nefes darlığı yakınmalarının daha fazla olmasıdır.²⁵

COVID-19 geçiren KOAH'lılarda, KOAH olmayanlara göre laboratuvar bulgularında da farklılıklar meydana gelebilir. İnflamasyon derecesi,

koagülasyon bozukluğu, süperenfeksiyon gibi sebeplere bağlı meydana gelen bu değişikliklerin başlıcaları lenfosit sayısında düşüklük, C-reaktif protein, prokalsitonin, D-dimer, ferritin düzeyinde yükseklik olarak gösterilmiştir.³⁰

KOAH tanılı, COVID-19 pnömonisi gelişen hastalarda görüntüleme en dikkati çeken özellikler amfizem, bronşektazi, peribronşiyal kalınlaşma zemininde buzlu cam dansitesi başta olmak üzere viral pnömoni bulgularının bulunmasıdır.³⁰ KOAH hastalarında olası bir COVID-19 şüphesinde radyolog ve klinisyenin deneyimi, iş birliği ve kararların radyolojik-klinik korelasyon gözetilerek verilmesi önemli olacaktır.

HASTALIK SEYRİ

KOAH hastalarında SARS-CoV-2 enfeksiyon gelişimi açısından ciddi oranda artmış bir risk gözlenmemekle birlikte COVID-19 daha ağır seyredilmektedir. Süreçte olumsuzluklar ve komplikasyonların daha sık gözlenmesinin, bazal akciğer fonksiyonlarında düşüklük, akciğer yapısında meydana gelen bozukluklar ile amfizem ve kronik havayolu inflamasyonuna bağlı bağışıklık sisteminde zayıflık ile ilgili olabilir.³¹ Bir başka çalışmaya göre KOAH hastalarının daha yaşlı, ek komorbiditelerin daha fazla olması, solunum yetersizliği ve hipoksemi daha sık görülmesi genel popülasyona kıyasla COVID-19'un daha kötü geçirilme ve mortalite riskinde artış olması durumunu açıklamaktadır.^{5,32}

KOAH hasta grubunda hastaneye yatış ihtimali, ağır pnömoni ve mortalite riskinde artış olduğu belirtilmektedir.³³ KOAH'lı COVID-19 hastalarında kötü prognoz gelişme riskinde 2,7 kat artış gözlenen bir araştırmada, yoğun bakım ünitesinde izlem, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalitede artış gözlenmiştir.³⁴ Çeşitli çalışmalarda COVID-19 geçiren KOAH hastalarında %9-11 arasında mortalite geliştiği gözlenmiştir.²⁹ Graziani ve ark.nın çalışmasında, KOAH hastalarında mortalite oranları KOAH olmayanlara göre yaklaşık 3 kat fazla olup, ölüm riskinde 1,4 kat artış olduğu ifade edilmektedir. Özellikle yaşlı ve konjestif kalp yetersizliğinin eşlik ettiği KOAH hastalarında mortalite daha yüksek bulunmuştur.³⁵

KOAH'LI HASTALARI PANDEMİ SÜRECİNDE NELERE DİKKAT ETMELİ?

GOLD, KOAH hastalarının diğer tüm bireyler için geçerli olan korunma önlemlerine uymalarını önermektedir. Ciddi hava akımı kısıtlılığı olan olgular için dahi cerrahi maskenin ventilasyonu etkilemeyeceği, mesafe ve temizlik kurallarının da önemli olduğu vurgulanmaktadır.³⁶

KOAH hastaları için CoV hastalığından kaçınmak ve olası patojenle enfekte olmamak için alınması gereken başlıca tedbirler hava damlası ve temas iletiminin azaltılmasıdır. KOAH hastalarına halka açık yerler, kalabalık ve kapalı ortamlara girmek gibi enfeksiyon riskinin yüksek olduğu eylemler sırasında damlacık izolasyonu için maske kullanması önerilmektedir.³⁶ Genelde tercihen tek kullanımlık tıbbi veya cerrahi maskeler takılması, N95 ve benzeri maskelerden, dispne hissini artırma, karbondioksit tutulumuna neden olma gibi durumlara yol açması nedeniyle kaçınılması tavsiye edilmektedir.³⁷

KOAH hastaları için el hijyeni ve kişisel temizlik önerileri diğer kişilerden farklı değildir. Evde kullanılan bazı dezenfektanların havayolu irritasyonu ve bronkospazma neden olma ihtimali unutulmamalı, konuyla ilgili gerekli önlemler alınmalıdır.

KOAH hastalarının planlanmış kontrollerinin, yakınmalarında artış olmaması durumunda pandemi döneminde hastaneye gitmemek adına ertelenmesi önerilmektedir. Hastaların hastaneye gelmesi gerekiyorsa da COVID-19 bulaş riskini azaltmak için mümkünse tek başına, en fazla 1 aile üyesi veya bakıcıyla gelmeleri önerilmektedir.³⁸ Ülkemizde, kronik hastalığı olan bireylerin hastaneye daha az gelmeleri amacıyla son 6 ay içerisinde hekim tarafından kronik hastalığı nedeniyle reçete edilmiş ilaçları kullanan hastaların (KOAH hastaları dâhil), raporlu ilaçlarını sağlık kuruluşlarına gitmeden ve reçete yazılmadan, eczaneye giderek temin etmeleri sağlanmıştır. Hastaneye gitmek zorunda kalan KOAH hastaları için randevu kayıtlarının önceden oluşturulması, hastaneye gidişte cerrahi maske takılması gibi kişisel koruma önlemlerinin alınması, hastalardan en az bir metre mesafe uzaklıkta bulunması, doktor görüşmesinin ardından en kısa sürede eve gidilmesi önerilmektedir.

KOAH hastalarının doktoru ile yüz yüze görüşme durumunun azaldığı bu günlerde teletıp uygulaması gündeme gelmiştir. Teknolojiye ulaşım zorlukları ve ileri yaştaki KOAH hastalarının iştihayı, görme ve anlama güçlükleri gibi konular sorun teşkil edebilse de pandemi sürecinde teletıp aracılığıyla KOAH'lı hastaların doktorlar ile olan iletişimi gerçekleştirilmesi en sağlıklı yaklaşım olacaktır.³⁹

KOAH hastalarının COVID-19 insidansını azaltmak için önerilen beslenme ve yaşam alışkanlıklarına uyması önerilmektedir. Düzenli ve dengeli beslenilmesi, özellikle sebze ve meyve tüketiminin yeterli olması, bolca su içilmesi başlıca beslenme önerileri arasında yer almaktadır. Günde en az 6-7 saatlik uyku süresi, evde ılımlı egzersiz hareketleri yine tavsiye edilen diğer öneriler arasında yer almaktadır.

Sigara içicilerinde COVID-19 pnömonisinin ağır semptomlarla seyretme riskinde, yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı ile mortalite gelişme olasılığında artış olduğu gösterilmiştir.²⁹ Aktif sigara kullanımının, pandemi sürecinde olumsuzluklara yol açtığı göz önünde bulundurularak, sigara içmeye devam eden KOAH hastalarında davranışsal ve farmakolojik sigara bırakma tedavisi yöntemleri kullanılabilirliği, hastaya telefon, video veya internet üzerinden bu konuda destek verilebileceği ifade edilmektedir.⁴⁰ Ayrıca yüz yüze rehabilitasyon programlarına da çoğunlukla ara verilmiş, evde telerehabilitasyon uygulamalarına geçilmiştir.

KOAH'LI HASTALARDA PANDEMİDE TEDAVİ UYUMU

KOAH'lı hastaların takibinde özellikle pandemi döneminde hastalık stabilizasyonu önemlidir. Stabil KOAH hastalarında, hastaların mevcut tedaviye devam etmesi ana strateji olarak görülmektedir. İdame inhaler tedavi dışında dispne artışı durumunda kurtarıcı inhaler cihaz da aynı şekilde kullanılabilir. GOLD 2020 raporunun salgın sırasındaki ara raporunda bu dönemde önerilen hastalık yönetim ve idame tedavi döngüsünün uygulanabilir olduğu belirtilmiştir.³⁶

KOAH idame tedavisinde inhale (İKS) veya OKS'lerin COVID-19 pandemisi sırasında kullanılmasının uygun olmadığı görüşü bilimsel bir kanıt oluşturamamaktadır. İKS kullanmakta olan hastalara bunları kullanmaya devam etmeleri, kesilmesi önce-

den planlanmışsa bile bunu erteleme daha uygun olacağı söylenmelidir.³⁸ Her ne kadar KOAH'ta İKS kullanımının bazı durumlarda pnömoni riskinde artışa neden olabileceği bilirse de pandemi döneminde hastalık stabilizasyonunu bozmak hasta açısından daha riskli bir durumdur. Ayrıca İKS'lerin ACE2 gen ekspresyonunu inhibe ederek vücuda viral girişi azalttığı ileri sürülmektedir.⁴¹ Sonuç olarak pandemi sürecinde İKS içerikli ilaçların kesilerek KOAH hastalarının rutin tedavisinde değişiklik yapılması önerilmemektedir.

Liang ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, KOAH'lı 153 hastanın değerlendirilmesinde; %75 hastanın tedaviye aynen devam ettiği, sadece %7 hastanın ilacını kesmiş veya tedavisini azalttığı görülmüştür.⁴² Yaklaşık %30 hastada semptomlarda kötüleşme gözlenmiş, ancak bu hastaların sadece %16'sı hastaneye başvurmuş olup, çoğunluğu ya enfeksiyon riskinden ya da ciddi semptom artışı olmadığı için hastaneye gitmemiştir.

KOAH'ta nebulizatör kullanımı da tartışmalı bir konudur. Olası veya kesin COVID-19 enfeksiyonu varlığında nebulizatörle ilaç alınması, ortama aerosol çıkışına neden olarak hastalığın bulaşma olasılığını artırabileceği, bu nedenle KOAH hastalarının bu yöntemle mevcut tedavilerini almalarının uygun olmadığı belirtilmektedir.⁴³ Cazzola'nın yaptığı bir derlemede, nebulize aerosoller, nebulizatördeki "chamber" içindeki sıvıdan oluşturulduğu için hasta ile ilişkili bir kaynak oluşturmadığı, aerosol partikülünün kontamine mukus membranı ile karşılaşarsa havaya karışmayacağı, bu yüzden de nebulizatörlerin kontamine olmadıkça risk taşımadığı ifade edilmektedir.⁴⁴ Aynı derlemede; hastada COVID-19 şüphesi varsa viral enfeksiyonu iletmeye açısından yüksek risk oluşturduğu için nebulizatörlerin kullanılmaması gerektiği, mutlak kullanımı gerekiyorsa, hasta izolasyonu, negatif basınçlı oda, havalandırma gibi enfeksiyon kontrol prosedürlerinin yerine getirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

CoV ile enfekte KOAH hastalarında ciddi takipne veya hipoksemi gelişme durumunda dahi virüsün aerosoller şeklinde diğer hastalara ve sağlık çalışanlarına yayılımını artırdığı için noninvaziv mekanik ventilatörün (NIMV) kullanımı oldukça sınırlıdır. Ancak yoğun bakım yatak sorunu olması, boşta invaziv mekanik ventilatör bulunmaması gibi hastane

imkânlarının yetersiz olduğu zorunlu durumlarda, bu tip hastalarda Helmet maskesi ile tam yüz NIMV tedavisi önerilmektedir.⁴⁵

Yine yatan veya ileri evre KOAH hastalarında zaman zaman uygulanan, yüksek miktarda enfeksiyöz aerosol oluşturabilecek, COVID-19 bulaşı açısından yüksek risk oluşturan balgam indüksiyonu, nazotrakeal aspirasyon gibi işlemlerden kaçınılmalı, zorunluysa gerekli önlemler alınarak işlem gerçekleştirilmelidir.

-Eşlik Eden Komorbiditelerin Pandemi Sürecinde Etkisi
Solunum yolu hastalığı olan hastaların eşlik eden komorbiditeleri hastalıkların yönetimini etkilediği gibi özellikle pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili ek yükleri ve riskleri de beraberinde getirmiştir. Astımın en sık görülen komorbiditeleri, obezite, rinit, sinüzit, gastroözofageal reflü, obstrüktif uyku apne sendromu [obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)], vokal kord disfonksiyonu, osteoporoz, psikiyatrik hastalıklar, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler ve mental hastalıklardır.^{46,47} KOAH'ın sıklıkla bildirilen komorbiditeleri ise kardiyovasküler hastalıklar, özellikle hipertansiyon, aritmi ve kalp yetersizliği, metabolik sendrom ve diyabet, duygulanım bozuklukları, anksiyete ve depresyon, osteoporoz, anemi ve OSAS'tır.

Obezite, özellikle ciddi obezite COVID-19 ile ilişkili ağır hastalık ve mortalite için en güçlü risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmaktadır.¹⁷ Ağır obezitesi olan olgularda COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış ve mekanik ventilasyon riski artmaktadır. Beden kitle indeksi (BKİ), pozitif test ve COVID-19 ile ilişkili ölüm riski ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmekte ve bu durum 70 yaşın altındaki popülasyonda ve gençlerde daha da belirginleşmektedir.⁴⁸ Düşük dereceli vasküler inflamasyon, T hücreli hafızasının bozulması obezite ile ilişkili COVID-19 komplikasyonlarının temel tetikleyicileri olarak düşünülmektedir. Obezlerde, D vitamini eksikliği ve metabolik karaciğer hastalıkları immün fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Obez bireylerde, COVID-19 ilişkili mortalite riski BKİ 30-34,9 olgular için tehlike oranı [hazard ratio (HR)] [%95 güven aralığı (GA)]; 1,05 (1,00-1,11), BKİ 35-39,9 arası olgular için HR (%95 GA); 1,40 (1,30-1,52), BKİ \geq 40 olgular için HR (%95

GA); 1,92 (1,72-2,13) olarak saptanmıştır. Bununla birlikte "kontrol edilmiş obezite" durumu COVID-19 pandemisi ile birlikte tekrar gündeme gelmiş ve maksimum ağırlığının yaklaşık %10'unu kaybeden ve fizik olarak aktif olan şişmanların daha sağlıklı olabildiği görüşü ortaya çıkmıştır. Pandemi süresince kilosunun %10'undan fazlasını kaybeden kişilerde son BKİ her ne olursa olsun ortalama sağlık riskinin anlamlı oranda azaldığı saptanmıştır.⁴⁸

Diabetes mellitus: Pandeminin başlangıcı ile birlikte Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların COVID-19 enfeksiyonunu takiben ölüm riskinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu olumsuz durum, diyabetin renal ve kardiyovasküler komplikasyonlarının yanı sıra glisemik kontrol ve BKİ ile de ilişkili bulunmuştur. Tip 1 ve Tip 2 diyabetli olgularda erkek cinsiyet, ileri yaş, böbrek fonksiyon bozukluğu, sosyoekonomik durumun iyi olmaması, felç ve kalp yetersizliği birliklikleri COVID-19 ile ilişkili mortalite riskinin arttığını göstermekteydi. Hemoglobin A1c (HbA1c) seviyeleri %10 ve üzeri olan olgularda HbA1c seviyesi %6,5-7,0 olan olgulara göre COVID-19 ile ilişkili mortalitelerinin artmış olduğu gözlemlenmiştir. Diyabetik olgularda BKİ ile mortalite ilişkisi U şekli göstermektedir. Tip 1 diyabetli olgular arasında BKİ 25,0-29,9 kg/m² arasındaki olgular ile karşılaştırıldığında COVID-19 ilişkili mortalite BKİ<20,0 kg/m² için HR 2,45 (%95 GA 1,60-3,75, p<0,0001), BKİ>40,0 kg/m² ve üstünde ise HR 2,33 (1,53-3,56, p<0,0001) saptanmıştır. Tip 2 diyabetli olgularda ise BKİ 25,0-29,9 kg/m² arasındaki olgular ile karşılaştırıldığında COVID-19 ilişkili mortalite BKİ<20,0 kg/m² için 2,33 (2,11-2,56, p<0,0001), BKİ>40,0 kg/m² ve üstünde ise HR 1,60 (1,47-1,75, p<0,0001) olarak saptandı. Tip 2 diyabetli olgularda glisemik kontrol ile COVID-19 ilişkili mortalite arasındaki ilişki dikkat çekicidir. HbA1c seviyesi %7,6 ve üstünde olan olgularda HbA1c %6,5-7,0 olgulara göre mortalite riski artmaktadır. Bu risk, HbA1c seviyesi %7,6-8,9 olgular için HR 1,22 (%95 GA 1,15-1,30) ve HbA1c seviyesi %9-9,9 olgular için 1,36 (1,24-1,50, p<0,0001) olarak bildirilmektedir.⁴⁹ Glisemik indeksin kontrolünün mortaliteyi de azaltacağı, bu nedenle diyabet tedavisinin efektif olarak yapılmasının COVID-19 pandemisinin mortalitesinin kontrolünde etkili olacağı görüşü ortaya çıkmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar: COVID-19 enfeksiyonunda artan mortalite ile ilişkili en yaygın bildirilen komorbiditelerden biridir.¹⁷ Pandemi sırasında yılın benzer zamanları için beklenen akut kardiyovasküler ölümlerde belirgin bir artış olmuş ve bu ölümlerin bir kısmı evde gerçekleşmiştir, bu dönemde en sık yaşanan durum akut kardiyovasküler olay ve ölümlerin en sık nedeni ise inme, ardından akut koroner sendrom olarak saptanmıştır.⁵⁰

D vitamini eksikliği ile hastalığın prognozunun ve mortalitesinin ilişkisini araştıran çalışmalarda serum 25-hidroksi vitamin D eksikliği saptanan olgularda (<20 ng/mL) hastalığın mortalitesinin arttığı ve bu durumun yaş, kronik akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabetten bağımsız olarak mortaliteyi etkilediği görülmüştür.⁵¹ Hastaneye yatış sırasında D vitamininin eksikliğinin daha belirgin gözlemlendiği kişilerin erkekler ve radyolojik olarak ağır pnömoni olgular olduğu saptanmıştır. Makrofaj aktivasyon sendromu gelişen olguların, gelişmeyenlere göre D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.⁵²

Duygulanım bozuklukları, özellikle anksiyete ve depresyon hem astım hem KOAH hastalarında rastlanabilen komorbiditelerdir. Özellikle anksiyete ve diğer duygulanım bozuklukları için artmış bir mortalite riski tanımlanmamakla birlikte tedaviye uyum üzerindeki etkiler hastalıkların yönetimini etkileyebilmektedir.⁵³

Son olarak yakın zamanda paylaşılan veriler, özellikle sedanter yaşam stiline diğer bütün risk faktörlerinden bağımsız olarak COVID-19 mortalite riskini artırdığını göstermiştir (HR 5,91<1,80-19,41>; p=0,003).⁵⁴

Bu nedenle astım ve KOAH hastalarımızda COVID-19 ile ilişkili riskleri artıran diğer komorbiditelerin de en iyi şekilde yönetimi önemlidir. Özellikle günlük fizik aktivitenin korunması, sedanter yaşama yol açacak faktörlerin azaltılması açısından hastanın en iyi tedaviye ulaşabilmesi, sigarayı bırakmasına destek olunması, obezitenin kontrolü önem kazanmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı [İnternet]. Copyright © 2022 T.C. Sağlık Bakanlığı [Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021]. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler Epidemiyoloji ve Tanı. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Erişim linki: [\[Link\]](#)
2. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;59(1):78-88. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Türkiye Cumhuriyeti Adalet Bakanlığı Personel Genel Müdürlüğü [İnternet]. [Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021]. Duyurular. Erişim linki: [\[Link\]](#)
4. Özel Hastaneler ve Sağlık Kuruluşları Derneği [İnternet]. OHSAD © 2015 [Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021]. Duyurular. Erişim linki: [\[Link\]](#)
5. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020;75(7):1730-41. [Crossref] [PubMed]
6. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):110-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Italian Ministry of Health-COVID-19 pandemic update. Erişim tarihi: 30 Nisan 2020. Erişim linki: [\[Link\]](#)
8. Naziroğlu T, Aksu K. Rare atopy in COVID-19 patients or COVID-19 famine in atopic patients? Dermatol Ther. 2021;34(1):e14581. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):203-6.e3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Aksu K, Yesilkaya S, Topel M, Turkyilmaz S, Ercelebi DC, Oncul A, et al. COVID-19 in a patient with severe asthma using mepolizumab. Allergy Asthma Proc. 2021;42(2):e55-e7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Global Initiative for Asthma [İnternet]. Copyright © 2022 [Erişim tarihi: Accessed May 28, 2021]. Interim Guidance about COVID-19 and Asthma. Erişim linki: [\[Link\]](#)

12. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig.* 2020;58(3):155-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83-90. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(12):1744-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):763-72. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):e55. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Chang C, Zhang L, Dong F, Liang Y, Chen Y, Shang Y, et al. Asthma control, self-management, and healthcare access during the COVID-19 epidemic in Beijing. *Allergy.* 2021;76(2):586-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Broadhurst R, Peterson R, Wisnivesky JP, Federman A, Zimmer SM, Sharma S, et al. Asthma in COVID-19 hospitalizations: an overestimated risk factor? *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(12):1645-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):693-701. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Global Initiative for Asthma [Internet]. Copyright © 2022 All Rights Reserved Global Initiative for Asthma-GINA [Erişim tarihi: 21 Mayıs 2021]. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2021). Erişim linki: [[Link](#)]
20. Assaf SM, Tarasevych SP, Diamant Z, Hanania NA. Asthma and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019: current evidence and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(1):45-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. COVID-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils-Observations from reported clinical case series. *Allergy.* 2020;75(7):1819-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Eger K, Hashimoto S, Braunstahl GJ, Brinke AT, Patberg KW, Beukert A, et al. Poor outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with severe asthma on biologic therapy. *Respir Med.* 2020;177:106287. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):1067-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Riou M, Marcot C, Canuet M, Renaud-Picard B, Chatron E, Porzio M, et al; COVID-19 pneumonia group. Clinical characteristics of and outcomes for patients with COVID-19 and comorbid lung diseases primarily hospitalized in a conventional pulmonology unit: A retrospective study. *Respir Med Res.* 2021;79:100801. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Signes-Costa J, Nú- ez-Gil IJ, Soriano JB, Arroyo-Espiguero R, Eid CM, Romero R, et al; HOPE COVID-19 investigators. Prevalence and 30-day mortality in hospitalized patients with Covid-19 and prior lung diseases. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:13-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6. Erratum in: *JAMA.* 2020;323(16):1619. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Turan O, Arpinar Yigitbas B, Turan PA, Mirici A. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized COVID-19 patients with COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(8):1069-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233147. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. He Y, Xie M, Zhao J, Liu X. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Med Sci Monit.* 2020;26:e927212. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Wu F, Zhou Y, Wang Z, Xie M, Shi Z, Tang Z, et al; Medical Treatment Expert Group for COPD and COVID-19. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multi-center, retrospective, observational study. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):1811-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Lee SC, Son KJ, Han CH, Park SC, Jung JY. Impact of COPD on COVID-19 prognosis: a nationwide population-based study in South Korea. *Sci Rep.* 2021;11(1):3735. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the time of COVID-19: a COPD foundation perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020;7(2):73-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):200199. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Graziani D, Soriano JB, Del Rio-Bermudez C, Morena D, Díaz T, Castillo M, et al. Characteristics and prognosis of COVID-19 in patients with COPD. *J Clin Med.* 2020;9(10):3259. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):24-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 face mask use in subjects with COPD. *Respir Care.* 2020;65(5):658-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. [[PubMed](#)]
39. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: challenges with access to care for COPD patients. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1934-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature.* 2006;442(7101):448-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Finney LJ, Glanville N, Farne H, Anisenco J, Fenwick P, Kemp SV, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):510-9.e5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Liang Y, Chang C, Chen Y, Dong F, Zhang L, Sun Y. Symptoms, management and healthcare utilization of COPD patients during the COVID-19 epidemic in Beijing. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2487-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Amirav I, Newhouse MT. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk. *CMAJ.* 2020;192(13):E346. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Cazzola M, Ora J, Bianco A, Rogliani P, Matera MG. Guidance on nebulization during the current COVID-19 pandemic. *Respir Med.* 2021;176:106236. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

45. Joseph T, Ashkan M. Clinical features of COVID 19 infection. International Pulmonologist's Consensus on COVID 19. 1st ed. Kochi, Kerala, India: Amrita Institute of Medical Sciences; 2020. p. 9-11.
46. Çelebi Sözüner Z, Çiftci F, Aydın Ö, Mungan D. Astımda sistemik komorbiditeler: kontrol, ağırlık ve fenotip ile ilişkisi [Relation of systemic comorbidities in asthma with disease: control, severity and phenotype]. *Tüberk Toraks*. 2018;66(4):288-96. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
47. Yıldız F, Mungan D, Gemicioglu B, Yorgancıoglu A, Dursun B, Oner Erkeköl F, et al. Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. *Clin Respir J*. 2017;11(2):210-23. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
48. Uzaslan E. Mortaliteyi etkileyen faktörler. Ursavaş A, Akalın H, editörler. COVID-19. Bursa: Medyay Kitapevi; 2021. p.183-9. ISBN no: 978-605-80859-7-8
49. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-83. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
50. Wu J, Mamas MA, Mohamed MO, Kwok CS, Roebuck C, Humberstone B, et al. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart*. 2021;107(2):113-9. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
51. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gyspeerd S, Martens GA. Serum 25(OH)D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(3):381-8. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
52. Kerget B, Kerget F, Kızıltunç A, Koçak AO, Araz Ö, Yılmazel Uçar E, et al. Evaluation of the relationship of serum vitamin D levels in COVID-19 patients with clinical course and prognosis. *Tüberk Toraks*. 2020;68(3):227-35. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
53. Nemani K, Li C, Olsson M, Blessing EM, Razavian N, Chen J, et al. Association of psychiatric disorders with mortality among patients with COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(4):380-6. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
54. Salgado-Aranda R, Pérez-Castellano N, Nú-éz-Gil I, Orozco AJ, Torres-Esquivel N, Flores-Soler J, et al. Influence of baseline physical activity as a modifying factor on COVID-19 mortality: a single-center, retrospective study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(2):801-14. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]