

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI COVID-19 ENFEKSİYONUNUN ŞİDDETİNİ ETKİLİYOR MU?

Does Chronic Obstructive Pulmonary Disease Affect the Severity of COVID-19 Infection?

Aydın KANT¹, Şenol ÇOMOĞLU², Sinan ÖZTÜRK³, Ercan AYDIN⁴, Gürdal YILMAZ⁵

¹Vakfikebir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, TRABZON, TÜRKİYE

^{2,3}Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye EAH, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL, TÜRKİYE

⁴Vakfikebir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Vakfikebir, Trabzon, TÜRKİYE

⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji AD, TRABZON, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) mortalitesi açısından yüksek riske sahiptir. Bu risk, eşlik eden diğer hastalıkların varlığı ile daha da artmaktadır. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda COVID-19'un şiddetinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma 01 Nisan 2020-01 Ekim 2020 tarihleri arasında çalışmaya giren iki merkezde retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak yapıldı. Vaka grubuna öncesinde KOAH tanısı olan COVID-19 rtRT-PCR pozitif hastalar alındı. Kontrol grubuna ise vaka grubuna alınan hastalardan bir sonra başvuran COVID-19 rtRT-PCR pozitif olan ve öncesinde KOAH tanısı olmayan hastalar alındı.

Bulgular: Çalışmaya 222'si KOAH'lı toplam 444 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması her iki grupta benzerdi. KOAH'lı hastalarda erkek cinsiyet oranı yüksekti ($p=0,009$). KOAH'lı hastaların Charlson comorbidite indeksi skoru daha yüksek olup, bu hasta grubunda hipertansiyon ve koroner arter hastalığı eşlik eden komorbid hastalıklardan ($p<0,05$). KOAH'lı hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvuruları arasında geçen süre daha kısaydı ($p<0,001$). Hastaneye başvuru anında kontrol grubundaki hastalarda ateş, myalji ve halsizlik şikayetleri daha fazla iken, KOAH'lı hastalarda nefes darlığı şikâyeti daha fazlaydı. KOAH'lı hastaların yoğun bakım ihtiyacı kontrol grubuna göre 1,88 kat daha fazlaydı ($p=0,026$). Prognoz açısından iki grup arasında fark yoktu.

Sonuç: COVID-19 geçiren KOAH'lı hasta grubunda yoğun bakım ihtiyacı daha sık gözlenmekte olup, bu hastaların kliniği daha ciddi seyrebilmektedir. COVID-19 tanısı konan KOAH'lı hastaların daha fazla yoğun bakım ihtiyacı gösterebileceği ve erken verilen destek tedavisinin prognoza katkı sağlayabileceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, KOAH, hastalık şiddeti

Objective: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) has a high risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This risk increases with the presence of other comorbid diseases. In our study, it was aimed to determine the severity of COVID-19 in patients with COPD.

Material and Methods: The study was performed as a retrospective case-control study in two centers that participated in the study between April 01, 2020 and October 01, 2020. COVID-19 rtRT-PCR positive patients with prior COPD diagnosis were included in the case group. Patients with positive COVID-19 rtRT-PCR and who did not have a COPD history were included in the control group.

Results: A total of 444 patients with 222 COPD were included in the study. The mean age of the patients was similar in both groups. Male gender ratio was high in patients with COPD ($p=0,009$). Patients with COPD had higher Charlson Comorbidity Index scores, and in this group, hypertension and coronary artery disease were among the accompanying comorbid diseases ($p<0,05$). The elapsed time between the onset of symptoms and admission to the hospital was shorter in patients with COPD ($p<0,001$). Fever, myalgia and fatigue were more common in patients in the control group at the time of admission to the hospital, while shortness of breath was more common in patients with COPD. Intensive care need of patients with COPD was 1.88 times higher than the control group ($p=0,026$). There was no difference between the two groups in terms of prognosis.

Conclusion: In the patient group with COPD, presence of COVID-19 disease increases the need for intensive care and the clinical course of these patients may be more severe. It should be kept in mind that COPD patients diagnosed with COVID-19 may need more intensive care and early supportive treatment may contribute to the prognosis.

Keywords: COVID-19, COPD, disease severity



Yazışma Adresi / Correspondence:

Vakfikebir Devlet Hastanesi, Vakfikebir, TRABZON, TÜRKİYE

Tel / Phone: +90 462 8510000

Geliş Tarihi / Received: 14.10.2020

ORCID NO: ¹0000-0003-2914-2478, ²0000-0001-8239-0001

⁵0000-0002-5967-9615

Dr. Aydın KANT

TÜRKİYE

E-posta / E-mail: aydinkant@yahoo.com

Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2020

³0000-0003-4231-3753, ⁴0000-0001-8743-3762

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), asemptomatik veya kuru öksürük, ateş ve yorgunluk gibi soğuk algınlığına benzer semptomlardan şiddetli dispne ve solunum yetmezliğine kadar çeşitlilik göstermektedir. Belirli popülasyon gruplarının daha ciddi COVID-19 klinik seyri riskiyle karşı karşıya olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında, hipertansiyon ve diyabetli hastalar en önemlileridir (1). DSÖ, oksijen ihtiyacını artıran veya vücudun onu uygun şekilde kullanma yeteneğini azaltan koşulların, pnömoni gibi ciddi akciğer rahatsızlıkları için yüksek risk oluşturabileceğini belirtmektedir (2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 40 yaş ve üstü insanlar arasında yaygın görülen kronik akciğer hastalığıdır. COVID-19'un kronik akciğer hastalıkları olan hastalar arasında daha ciddi seyrettiği ve bu hastalarda mortalite riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Bu risk eşlik eden diğer hastalıkların varlığı ile daha da artmaktadır. Bu nedenle KOAH varlığında COVID-19'un klinik seyri ve sonuçlarını değerlendirmek önemlidir. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda COVID-19'un şiddetinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01 Nisan 2020-01 Ekim 2020 tarihleri arasında iki merkezde retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak yapıldı. Çalışma için Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onayı alınmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 19.11.2020; no: 365). Vaka grubuna öncesinde KOAH tanısı olan COVID-19 rtRT-PCR pozitif hastalar alındı. Kontrol grubuna ise vaka grubuna alınan hastalardan bir sonra başvuran COVID-19 rtRT-PCR pozitif olan ve öncesinde KOAH tanısı olmayan hastalar alındı. Hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş), semptomları (ateş, burun tıkanıklığı, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı, baş

ağrısı, kas ve eklem ağrısı, genel halsizlik, bulantı ve kusma, ishal), dakikadaki solunum sayısı, hastaneye kabul sırasında laboratuvar testlerinin sonuçları (kan hücreleri sayımı, kan biyokimyası, hepatorenal fonksiyon, pıhtılaşma fonksiyonu, D-dimer, C-reaktif protein, prokalsitonin, ferritin, arteriyel kan gazı analizi), göğüs röntgeni veya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme bulguları (buzlu cam opasiteleri, lokal düzensiz gölgeleme, iki taraflı düzensiz gölgeleme ve interstisyel anormallikler), komorbiditeler (hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, diyabet, serebrovasküler hastalıklar, hepatit B enfeksiyonu, kanser, kronik böbrek hastalığı ve immün yetmezlik), Charlson komorbidite indeksi (CCI), ve klinik sonuçlar (hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul, taburculuk veya ölüm) çalışma formuna kaydedildi.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada araştırılan tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel analiz yapıldı. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılımıyla uyumluluk Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler için Student t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sayım ile elde edilen veriler sayı (%) olarak ifade edildi. Korelasyon analizinde Pearson's correlation testi veya Spearman's correlation testi kullanıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 222'si KOAH'lı toplam 444 COVID-19 tanılı hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması her iki grupta benzerdi. KOAH'lı hastalarda erkek cinsiyet oranı yüksekti ($p=0,009$). KOAH'lı hastaların CCI skoru daha yüksek olup, bu hasta grubunda hipertansiyon ve koroner arter hastalığı eşlik eden komorbid hastalıklardan ($p<0,05$). KOAH'lı

hastalarda bilateral akciğer tutulumu daha fazla iken, “COVID-19 Reporting and Data System” (CO-RADS) skoru her iki grupta benzerdi. KOAH’lı hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvuru arasında geçen süre daha kısaydı ($p<0,001$). Hastaneye başvuru anında kontrol grubundaki hastalarda ateş, myalji ve halsizlik şikayetleri daha fazla iken, KOAH’lı hastalarda nefes darlığı şikâyeti daha fazla ve dakikadaki solunum sayısı daha yüksek idi ($p<0,05$). Başvuru anındaki laboratuvar değerlerinden sadece lenfosit değeri kontrol grubunda istatistiksel anlamlı oranda düşüktü ($p=0,010$). KOAH’lı hastaların yoğun bakım ihtiyacı kontrol grubuna göre 1,88 kat daha fazlaydı ($p=0,026$). Prognoz açısından iki grup arasında fark yoktu. Vaka ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının analizi Tablo 1’de verilmiştir. Korelasyon analizinde; KOAH ile CCI ($r=0,163$; $p=0,001$), nefes darlığı şikâyeti varlığı ($r=0,174$; $p<0,001$) ve YBÜ ihtiyacı ($r=0,174$; $p=0,018$) arasında pozitif korelasyon vardı.

TARTIŞMA

Tüm yaş grupları COVID-19 enfeksiyonuna duyarlı olsa da yaşlı hastalar genellikle gençlere göre daha şiddetli hastalığa ve daha kötü prognoza sahiptir (3). Çalışmamızda, KOAH ve kontrol grubundaki hastaların hiçbiri 40 yaşın altında değildi, bu da daha yüksek KOAH insidansının 40 yaş ve üstü kişilerde görüldüğüne dair önceki raporlarla uyumludur (4). Her iki gruptaki hastaların yaş ortalamalarının benzer olması hastalığın seyrini etkileyen birçok faktörün daha doğru analizine imkân tanımış ve iki grubun daha doğru bir şekilde karşılaştırılabilmesini sağlamıştır.

KOAH, kalıcı solunum semptomları ve hava yolu inflamasyonu nedeniyle hava akımı kısıtlaması ile karakterize, dünya çapında önde gelen bir mortalite ve morbidite nedenidir (5). KOAH esas olarak kronik bir hastalık olmasına rağmen, hastanın durumunun stabil durumdan ve normal günlük değişikliklerin ötesinde

akut ve sürekli kötüleşmesi olarak tanımlanan, ilaç değişiklikleri veya hastaneye yatmayı gerektiren alevlenmelerle seyrederek. Alevlenmeler birçok risk faktörü ve tetikleyiciden kaynaklanır ve en önemli nedenlerden biri viral enfeksiyonlardır (6). Bu nedenle, virüsler KOAH alevlenmelerinin yaklaşık olarak üçte ikisinden sorumludur (7). Bu patojenler kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (8). KOAH hastalarında koronavirüs enfeksiyonu insidansı ile ilgili olarak, mevcut veriler azdır. Lippi ve Henry tarafından yapılan bir meta-analizde, KOAH’ın ciddi COVID-19 enfeksiyonu için beş kattan fazla bir risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). COVID-19 ile ilgili olarak, Leung ve arkadaşlarının KOAH hastalarında anjiyotensin-dönüştürücü enzim II’nin (ACE-2) ekspresyonunu araştırdığı bir makalede, KOAH hastalarının kontrol deneklerine kıyasla artmış bir ACE-2 hava yolu gen ekspresyonu gösterdiği ve ACE-2’nin FEV1 ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Bu da KOAH’lı hastalarda SARS-CoV-2 için daha yüksek riske sahip olduğu fikrini güçlendirmektedir. Son olarak, viral enfeksiyonun alt solunum yollarındaki bakteri sayısını artırabileceği ve hatta KOAH’ta sonraki bir bakteriyel enfeksiyonu kolaylaştırabileceği gösterilmiştir (11). Dolayısıyla, COVID-19’lu KOAH hastalarının şiddetli pnömoni geliştirme riskinin daha yüksek olduğu tahmin edilebilir. COVID-19 hastalarının klinik özelliklerini ve prognozunu analiz ettiğimiz 222 KOAH’lı ve 222 KOAH olmayan vaka kontrol çalışmamızda KOAH’lılar da daha belirgin nefes darlığı, daha anormal görüntüleme bulguları ve daha fazla YBÜ ihtiyacı varken, mortalite oranları benzerdi. KOAH’lı hastalarımızda YBÜ ihtiyacı 1,88 kat daha fazlaydı. Bu durumu açıklayacak sebepler arasında artmış bir ACE-2 hava yolu gen ekspresyonunu ve sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığı gösterilebilir.

Tablo 1: Vaka ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının analizi

	KOAH (+) n=222	KOAH (-) n=222	p	OR	%95 GA
Yaş	59.1±16,4	62.7±12.4	0.061		
Cinsiyet (erkek)	143 (%64,4)	116 (%52.3)	0.009	1.65	1.11-2.47
CCI	3.5±2.3	2.8±2.1	0.001		
Hipertansiyon	131 (%59.0)	96 (%43.2)	0.001	1.89	1.27-2.80
Diyabetes mellitus	52 (%23.4)	60 (%27.0)	0.382		
KAH	47 (%21.2)	28 (%12.6)	0.016	1.86	1.08-3.20
Renal yetmezlik	8 (%3.6)	13 (%5.9)	0.371		
Malignite	6 (%2.7)	8 (%3.6)	0.785		
BT					
CO-RADS	4.1±1.4	3.6±1.6	0.104		
Buzlu cam görünümü	161 (%72.5)	148 (%66.7)	0.807		
İki taraflı bulgu	146 (%65.8)	121 (%54.5)	0.015	1.60	1.07-2.40
Semptom süresi (gün)	2.6±1.5	4.1±3.2	<0.001		
Ateş	108 (%48.6)	136 (%61.3)	0.008	0.60	0.40-0.89
Öksürük	137 (%61.7)	130 (%58.6)	0.655		
Nefes darlığı	122 (%55.0)	82 (%36.9)	<0.001	2.08	1.40-3.10
Myalji	45 (%20.3)	67 (%30.2)	0.016	0.59	0.37-0.93
Baş ağrısı	29 (%13.1)	43 (%19.4)	0.071		
Halsizlik	109 (%49.1)	134 (%60.4)	0.017	0.63	0.43-0.94
Solunum sayısı/dakika	27.3±4.6	23.8±5.2	0.021		
Lökosit	6934±2930	7681±4220	0.249		
Lenfosit	1734±758	1593±902	0.010		
Trombosit	230520±78963	244790±129783	0.814		
CRP	39.4±46.1	41.1±56.2	0.256		
ALT	23,7±22.9	59.8±91.7	0.108		
AST	25.7±14.9	35.3±74.0	0.060		
LDH	272.3±103.3	355.3±337.0	0.001		
D-dimer	1220±1530	1593±2526	0.413		
Ferritin	371.5±548,6	299.0±274.9	0.262		
Troponin	0.012±0,025	0.078±0.42	0.077		
Fibrinojen	461.0±151,1	476.3±148.3	0.834		
Oksijen satürasyonu (oda havasında)	87.4±6.9	85.9±8.4	0.174		
YBÜ ihtiyacı	38 (%17.1)	22 (%9.9)	0.026	1.88	1.03-3.42
Mortalite	19 (%8.6)	15 (%6.8)	0.475		

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; OR: Odds ratio; GA: güven aralığı; CCI: Charlson komorbidite indeksi; KAH: koroner arter hastalığı; BT: bilgisayarlı tomografi; CRP: C-reaktif protein; ALT: alanin transferaz; AST: aspartat transferaz; LDH: laktat dehidrojenaz; YBÜ: yoğun bakım ünitesi

KOAH ve COVID-19 hastalarında CCI skorunun yüksek olması, bilateral akciğer tutulumu varlığı, bu hastaların KOAH olmayan hastalara göre daha hızlı progresyona sahip olmaları ve daha fazla YBÜ ihtiyacı göstermeleri kötü prognoz olarak değerlendirilebilir. Hastalarımızda mortalite açısından fark olmaması KOAH'lı hastalarımızın hastaneye diğer hastalardan erken başvurusu ve yoğun bakım desteğinin zamanında ve iyi verilmesine bağlı olabilir.

Sonuç olarak; KOAH ve COVID-19 hastalarının klinik özelliklerinin ve prognozunun sistematik analizini yaptığımız çalışmamızda bu hastaların daha şiddetli klinik belirtiler gösterdiğini, daha yüksek YBÜ yatış oranına sahip olduklarını, ancak benzer mortaliteye sahip olduklarını tespit ettik. Bu hastalara erken verilen destek tedavisinin prognoza katkı sağladığını gözlemledik. Bu sonuçlar, COVID-19 tanısı konan KOAH'lı hastaların yoğun bakım ihtiyacı gösterebileceği akılda tutularak takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu hastaların COVID-19 korunma yöntemlerine daha sıkı uyum sağlaması önem arz etmektedir.

Etik Kurul Onam: T.C. Sağlık Bakanlığı Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 19.11.2020; no: 365.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479-90. Doi:10.1002/jmv.25707.
2. World Health Organization (WHO). Q&A on smoking and COVID-19. Accessed date: 30 June 2020:www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Smoking-2020.2.
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
4. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2015;373(2):111-22.
5. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD Accessed date: 03 December 2020: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2>
6. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(2):115-20.
7. Frickmann H, Jungblut S, Hirche TO, Gross U, Kuhns M, Zautner AE. The influence of virus infections on the course of COPD. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2012;2(3):176-85.
8. Kefala AM, Fortescue R, Alimani GS, Kanavidis P, McDonnell MJ, Magiorkinis E et al. Prevalence and clinical implications of respiratory viruses in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and exacerbations: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2020;10(4):e035640. Doi:10.1136/bmjopen-2019-035640.
9. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med.* 2020;167:105941.
10. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000688.
11. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006;129(2):317-24. Doi:10.1378/chest.129.2.317.