

COVID-19 Sonrası Devam Eden Semptomlar, İnterstisyel Akciğer Hastalığı Oluşumu ve Takip Süreci

Ongoing Symptoms, Formation of Interstitial Lung Disease and Follow-up Process in PostCOVID-19

Melike Yüksel YAVUZ , Ceyda ANAR 

Cite as: Yavuz MY, Anar C. COVID-19 sonrası devam eden semptomlar, interstisyel akciğer hastalığı oluşumu ve takip süreci. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2021;35(2):53-65.

ÖZ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinden severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'ye bağlı ciddi akut solunum hastalıkları bildirildi. Koronavirüs hastalığı- 2019 (COVID-19) ilişkili semptomlar hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'na kadar çeşitli klinik farklılık gösterir. Taburculuk sonrası bazı hastalarda semptomların ve radyolojik bulguların devam ettiği görülmüştür. Hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeler, erkek cinsiyet ve ileri yaş gibi risk faktörleri ciddi COVID-19 ve idiyopatik pulmoner fibrosis (İPF) için ortak risk faktörleridir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanan İPF hastalarında, antifibrotik tedavinin rolü ve bunların devamı veya kesilmesi için bilimsel mantık tam olarak tanımlanmamıştır. COVID-19 pandemisinden edinilen veriler ile şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Ortadoğu solunum sendromu (MERS) gibi önceki koronavirüs enfeksiyonlarından elde edilen veriler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben önemli fibrotik değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir. Bu makalede, COVID-19 pnömonisi sonrası devam eden semptomların sıklığı ve ortaya çıkabilecek interstisyel akciğer hastalığı sıklığından söz edildi. Ayrıca başta pulmoner fibrosis olmak üzere akciğerde meydana gelen interstisyel değişikliklerin önlenmesi ve solunum fonksiyonlarında azalma literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, semptom, takip

ABSTRACT

In December 2019, severe acute respiratory diseases due to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) were reported from Wuhan province of China. The symptoms associated with Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) range from mild upper respiratory tract infection to acute respiratory distress syndrome (ARDS). It was observed that symptoms and radiological findings continued in some patients after discharge. Comorbidities such as hypertension and diabetes, risk factors such as male gender and advanced age are common risk factors for severe COVID-19 and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). However, the role of anti fibrotic therapy and the scientific rationale for their continuation or discontinuation in IPF patients infected with SARS-CoV-2 have not been fully defined. Data from the COVID-19 pandemic and previous coronavirus infections such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) suggest that there may be significant fibrotic changes following SARS-CoV-2 infection. In this article, the frequency of on going symptoms after COVID-19 pneumonia and the frequency of interstitial lung disease that may occur were discussed. In addition, the prevention of interstitial changes in the lung, especially pulmonary fibrosis, and the decrease in respiratory functions are discussed in the light of the literature.

Keywords: COVID-19, symptom, follow-up

Received/Geliş: 05.04.2021

Accepted/Kabul: 15.06.2021

Published Online/Online Yayın: 06.08.2021

Corresponding author/Sorumlu yazar:

M. Y. Yavuz

ORCID: 0000-0003-1674-2677

İzmir Bakırçay Üniversitesi,

Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Göğüs Hastalıkları Kliniği

İzmir - Türkiye

✉ yukselmelike@windowslive.com

C. Anar

ORCID: 0000-0002-3922-5800

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Göğüs Hastalıkları Kliniği.

İzmir - Türkiye

GİRİŞ

Yeni SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19, dünyada ilk kez Aralık 2019'da Çin' in Wuhan şehrinden bildirilmiştir. Ülkemizde de ilk olgunun görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir ⁽¹⁾. Salgında zaman içinde infeksiyondan iyileşen hasta popülasyonu da bir artış göstermiştir. Bu popülasyon bazı yönleri ile COVID-19'a özgü olsa da genel yönleri itibariyle daha önceki viral pnömoniler ile benzer özellikleri de mevcut idi ⁽²⁾. COVID-19 ile ilgili tedavi ve takip süreci hakkında, bu bir yıldır olan süre zarfında literatürdeki bilgiler ışığında ve tecrübelerimizle ve aynı zamanda geçmişteki SARS, MERS epidemilerinden öğrendiklerimizle COVID-19 olguları yönetildi.

COVID-19, multisistemik tutulum gösterse de solunum yolları en sık etkilenir. Pulmoner komplikasyonları akut dönemde; pnömoni, pulmoner remboli, pnömotoraks, pnömomediastinum, akut solunum yetmezliği, sepsis/septik şok ve ARDS iken, uzamış dönemde ise; intersitisyel pulmoner hastalıklar, pulmoner fibrosis, sekel zeminde gelişebilecek olası maligniteler, kronik tromboembolik hastalık/pulmoner hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kronik solunum yetmezliği olarak özetlenebilir ^(3,4). Daha önce de bir koronavirüsün etken olduğu SARS ve MERS deneyimlerine bakacak olursak, COVID-19 geçiren hastalarda da devam eden semptomların, azalmış solunum fonksiyonlarının ve belki de radyolojik sekel değişikliklerin eşlik ettiği postinfeksiyöz sürecin olması olağandır ^(5,6). Bu nedenle hastalığı ağır geçiren kişilerde virüsün akciğerlerde ve diğer organlarda neden olduğu kronik değişiklikler ve sekellerin tanı ve tedavisi önemli olacaktır.

Postcovid Dönem ve Semptomlar

PostCOVID-19 dönemi dediğimiz dönem, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rehberine göre alternatif bir tanı ile açıklanamayan semptom/bulguların 12 haftadan uzun sürdüğü dönem olarak tanımlandı ⁽⁷⁾. Bu tanımlamalara ek olarak, uzamış COVID-19 (long COVID-19) terimi de hem devam eden-subakut (4-12 hafta) hem de postCOVID-19 (12 haftadan uzun süren) dönemi içerir.

PostCOVID-19 döneminde pulmoner hastalıkların etkilerinin farkına varmak için bütünsel bir değerlendirme yapmak gerekir. Bütünsel değerlendirme yapılacak konular Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bütünsel değerlendirme.

* Gerektiğinde semptom veya palyatif bakım yönetimi
* Oksijen gereksinimlerinin değerlendirilmesi ve yönetimi
* Rehabilitasyon ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve gerektiğinde ileri sevk
* Gerektiğinde psikososyal değerlendirme ve ileri yönlendirme
* Kaygının değerlendirilmesi ve yönetimi
* Yorgunluğun değerlendirilmesi ve yönetimi
* Postviral öksürüğün değerlendirilmesi ve tedavisi
* Yeni bir venöz tromboembolik hastalık tanısının değerlendirilmesi
* Sarkopeni, kognitif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi spesifik yoğun bakım sonrası komplikasyonlarının dikkate alınması

En sık bildirilen postCOVID-19 semptomları yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, artralji ve göğüs ağrısıdır ⁽⁸⁾. Kalıcı Covid-19 semptomlarının türü, oranı ve süresi Tablo 2'de verilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 143 hastadan %83'ünde taburcu olduktan ortalama 60 gün sonra en az 1 semptom görülmeye devam etmiştir ⁽⁹⁾. Yine başka bir çalışmada, COVID-19 testi pozitif olan 669 İsviçreli hastadan (çoğunlukla ayakta tedavi gören hastalar), %32'sinin taburculuktan ortalama 43 gün sonra en az bir semptom göstermeye devam ettiği bildirilmiştir ⁽¹⁰⁾. Bir sistemik derleme ve meta-

analizde ise uzun dönemde en sık görülen 5 semptom, yorgunluk (%58), baş ağrısı (%44), dikkat bozukluğu (%27), saç dökülmesi (%25) ve nefes darlığı (%24) olarak bulunmuştur ⁽¹¹⁾.

Semptomların gerileme zamanı değişkenlik göstermektedir. Semptomların çözülmesine kadar geçen süre, hastalık öncesi risk faktörlerinin yanı sıra akut hastalığın ciddiyetine ve hastanın yaşadığı semptomların spektrumuna bağlı gibi görünmektedir ⁽¹²⁾. Bununla birlikte, hafif hastalığı olanlar için daha kısa bir iyileşme (Örneğin, 2 hafta) ve daha şiddetli hastalığı olanlar için daha uzun bir iyileşme (Örneğin, 2 ila 3 ay veya daha uzun) olduğu gösteren veriler vardır ⁽¹³⁾. Başka bir çalışmada, farklı olarak COVID-19 tanı sonrasında 75. günde değerlendirilen hastaların, persistan pulmoner sağlık ölçümlerinin başlangıç enfeksiyon şiddetinden bağımsız olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁴⁾.

Öksürük, sık görülen septompların başında gelmektedir. İngiliz Toraks Derneği (BTS) rehberine göre 8 haftadan uzun süren öksürük, kronik öksürüktür. Uzamış öksürüğün ayırıcı tanıları (üst hava yolu öksürük sendromu, astım ve gastroözofageal reflü hastalığı, astmatik olmayan eozinofilik bronşit, ACE- inhibitörleri kullanımı gibi) kesinlikle yapılmalıdır. Diğer postviral enfeksiyöz kronik öksürük tedavisinde olduğu gibi inhale kortikosteroidler, ipratropium bromür, santral etkili antitüsif ilaçlar, antihistaminikler veya lökotrien reseptör antagonistleri kullanılabilir ⁽¹⁵⁾. Süperenfeksiyon belirtileri ve bulgularının olmaması (yeni gelişen konsolidasyon, satürasyon düşüklüğü, ateş, nötrofil) ya da plevral enflamasyonun düşünülmediği durumlarda, öksürük ve nefes darlığı nefes alma şekliyle de ilişkili olabileceği için nefes alma egzersizleri tedavi edici olabilir ⁽¹⁶⁾.

COVID-19 ilişkili hastalık sonrasında rehabilitasyon ve özyönetim rehberinde nefes darlığını yönetmek, hastaneden çıktıktan sonra yapılacak egzersizler, günlük yaşam aktivitelerini yönetmek

ile ilgili egzersizlerden yararlanılabilir. Rehberin Türkçeye çevirisi de mevcuttur ⁽¹⁷⁾.

PostCOVID-19 yorgunluk durumuna bakacak olursak, 128 hastalık bir çalışmada, hastaların yarısından fazlası, semptomlarından ortalama 10 hafta sonrasında şiddetli yorgunlukla tutarlı semptomlar gösterirken, daha önce çalışanların neredeyse 1/3'ünün işe dönmediği saptanmıştır. En ilginç olanı, yorgunluğun başlangıçtaki hastalık şiddeti ile ilişkili olmaması ve proinflatuar sitokinler veya immün hücre grupları ile yorgunluk arasında saptanabilir bir farklılık olmamasıdır. Önceden var olan depresyon tanısı şiddetli COVID-19 sonrası yorgunlukla ilişkili bulunmuştur ⁽¹⁸⁾.

Yaklaşık 1 yıldır pandemi ile mücadelemiz devam etse de kimlerde uzamış semptom ve bulguların daha çok gelişebileceği hâlâ merak konusudur. King's College London çalışmasına göre, uzamış COVID-19 için risk faktörleri >50 yaş, kadın cinsiyet, astım ve obezite olarak belirtilmiştir ⁽¹⁹⁾. Gene semptomların kalıcılığı için risk faktörleri; yüksek tansiyon, obezite, akıl sağlığı durumu olarak da özetlenebilir ⁽²⁰⁾. Tüm bu uzamış COVID-19 semptomlarının ortostatik intolerans sendromlarıyla sonuçlanan otonom sinir sisteminin virüs veya immün aracılı bozulmayla (otonomik disfonksiyon) ilişkili olabileceği düşünülmüştür ⁽²¹⁾.

Postcovid Döneminde Laboratuvar, Solunum Fonksiyon Testi ve Radyoloji

Genel olarak, taburculuk sırasında önemli anormalliklere rağmen, takip sırasında hastaların çoğunda kan testi sonuçları normal seviyelere dönmüştür. Anormal taburculuk sonuçları olan ve 4 ile 6 hafta sonunda değerlendirilen 247 hastanın %7,3'ünde devam eden lenfopeni, 229 hastanın %30,1'inde yüksek D-dimer ve 190 hastanın %9,5'inde yüksek C reaktif protein (CRP) vardı. D-dimer değeri zamanla düşüyordu ⁽²²⁾. Hastaneye yatışta, hastalarda artmış D-dimer seviyeleri, art-

Tablo 2. Kalıcı COVID-19 semptomlarının türü, oranı ve süresi*

Kalıcı semptom	Semptomdan etkilenen hastaların oranı	Semptomun çözülmesine kadar geçen yaklaşık süre
Yaygın fiziksel semptomlar		
Yorgunluk	% 15-87	3 ay veya daha uzun
Dispne	% 10-71	2 ila 3 ay veya daha uzun
Göğüs rahatsızlığı	% 12-44	2-3 ay
Öksürük	% 17-26	2 ila 3 ay veya daha uzun
Anozmi	% 13	1 ay, nadiren daha uzun
Daha az yaygın fiziksel semptomlar		
Eklem ağrısı, baş ağrısı, sicca sendromu, rinit, disguzi, iştahsızlık, baş dönmesi, vertigo, miyalji, uykusuzluk, alopesi, terleme ve ishal	<% 10	Bilinmeyen (muhtemelen haftalar veya aylar)
Psikolojik ve nörobilişsel		
Travmatik stres bozukluğu sonrası	% 24	6 haftadan 3 aya veya daha uzun
Zayıf bellek	% 18	
Zayıf konsantrasyon	%16	Haftalar aylar
Kaygı / depresyon	% 22	Haftalar aylar
Yaşam kalitesinde azalma	% 50	Bilinmeyen (muhtemelen haftalar veya aylar)

*Telif hakkı 2021 UpToDate, Inc. Ve/veya iştirakleri' ne aittir.

miş serum laktat dehidrojenaz ve yüksek inflamatuar parametrelerin (CRP, ferritin ve IL-6) takip sırasında (taburcu olduktan 56 gün sonra) düzeylerinin çoğunlukla normal aralığa geldiği saptanmıştır. Ferritin ve IL6 tüm hastalarda normal değerlere düşmüş olup, D-dimer yükselmemiş olmasına rağmen, bazı hastalarda yüksek değerler olabileceği gösterilmiş⁽²³⁾. 4 hafta veya daha uzun süre sonra yeni veya devam eden semptomları olan hastalarda hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, CRP, ferritin, brain natriüretik peptid ve tiroid fonksiyon testlerinin istenilmesi önerilmiştir⁽⁷⁾.

Şiddetli/kritik hastalık, bozulmuş pulmoner fonksiyonla, yani azalmış difüzyon kapasitesi, azalmış 6- dk. yürüme testi ve egzersize bağlı oksijen desatürasyonu ile ilişkilendirilmiştir. SARS CoV-2 infeksiyonundan 4 ay sonra, ciddi/kritik COVID-19, potansiyel olarak küçük hava yolu ve akciğer parankimal hastalığına bağlı olarak önemli fonksiyonel ve radyolojik anormalliklerle ilişkilendirildi. Şiddetli/kritik hastalığı olan hastalar,

hafif/orta hastalığı olan hastalara kıyasla bozulmuş ve önemli ölçüde daha düşük karbon monoksit difüzyon kapasitesine (DLCO) sahipti. Altı dk. yürüme mesafesi 120 m ortalama ağır/kritik hastalık grubunda daha düşüktü. Benzer şekilde, COVID-19'dan 4 ay sonra, önceki şiddetli/kritik hastalar, hafif/orta hastalara kıyasla daha düşük p a O₂'ye sahipti. Solunum kas gücünde her 2 grupta da farklılık saptanmadı. Mekanik ventilasyona gereksinim duyan hasta alt grubunda (şiddetli/kritik hastalığı olan 39 hasta), takipte çeşitli pulmoner fonksiyon ölçümleri, akut COVID-19 sırasında mekanik ventilasyon süresi ile negatif korelasyon, DLCO ve TLC ventilasyon süresi ile orta derecede güçlü bir negatif korelasyon bulunmuştur⁽²⁴⁾.

Yüzde 83'ü hafif-orta derecede ve %17'si ağır hastalığı olan 110 olgunun yaklaşık yarısının taburcu edildiğinde DLCO değeri düşük saptanmış. Bu çalışmada, hafif ve orta ağırlıktaki hastalarda ortalama 20. günde ağır olgularda ise 34. günde test yapılmış, DLCO, DLCO/VA ve TLC

da belirgin azalma bulunmuş ve kısa dönem etkilerin değerlendirilmesinin ve bazal değerlerin bilinmemesi en önemli kısıtlılıklar olarak değerlendirilmiştir. Bazal değerlerin bilinmemesi bu alandaki çalışmaların en önemli kısıtlılıklarıdır ⁽²⁵⁾. Bir metaanalizde, hastalarda sırasıyla %39, %15 ve %7'sinde azalan difüzyon kapasitesi, restriktif patern ve obstrüktif patern bulundu. COVID-19'lu hastaların solunum fonksiyonunu değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan değerlendirmeler spirometri, akciğer hacimleri ve difüzyon kapasitesi ⁽²⁶⁾.

Göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konu da, solunum değerlendirme testleri yapmak için ideal zamanın belirlenmesidir. BTS kılavuzu, özellikle bir interstisyel hastalığı olduğundan kuşku edilen hastaların takibinde, taburculuktan sonraki 3 ayda solunum fonksiyon testleri (SFT)'nin değerlendirilmesini önermektedir ⁽²⁷⁾.

COVID-19 geçiren 145 hastaya 60. gün ilk kontrol visit, 100. günde 2. kontrol ziyaret yapılmış. Azalmış statik ve/veya dinamik akciğer hacimleri veya bozulmuş DLCO ile yansıtılan bozulmuş akciğer fonksiyonu, 1. ziyaret ve 2. ziyaretteki bireylerin sırasıyla %42 ve %36'sında mevcuttu. Ayrıntılı olarak, COVID-19 tanısından 100 gün sonra zorlu vital kapasite (FVC) ve/veya 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1)'de azalma tüm bireylerin %22'sinde, %11'inde azalmış total akciğer kapasitesi (TLC) ve %21'inde bozulmuş bir DLCO bulunmuştur. Ek olarak, kapiler kan gazı analizi ($pO_2 < 75$ mmHg) ile değerlendirilen azalmış pO_2 ile yansıtılan hipoksi, tüm deneklerin %37'sinde hâlâ mevcuttu ve bu hastalarda hafif (%80, $pO_2 < 75-65$ mmHg) veya istirahatte orta derecede (%20, $pO_2 < 65-55$ mmHg) hipoksi saptandı. Özellikle, dinamik akciğer hacimleri ve DLCO zamanla önemli ölçüde artmıştır. Birinci ziyaret ile karşılaştırıldığında, bu parametrelerin çoğunda zaman içinde orta düzeyde ancak önemli bir iyileşme olduğu saptandı.

İkinci ziyarette, CRP (%12), IL-6 (%6) veya prokalsitonin (%9) gibi enflamatuar belirteçlerde hafif yükselmeler, kohortun daha küçük bir bölümünde hâlâ mevcuttu. D-dimer, NT-proBNP ve serum ferritin gibi COVID-19 hastalık şiddeti ile ilişkili biyobelirteçler, 2. ziyarette COVID-19 hastalarının sırasıyla %27, %23 ve %17'sinde hâlâ yüksekti ⁽²⁸⁾.

COVID-19'un uzun vadeli etkisi hâlâ büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla birlikte, biliyoruz ki uzamış COVID-19 dönemi, hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren 14. gün ve sonrasında kapsar. Bu dönemde infeksiyon artık kontrol altındadır. Radyolojik olarak konsolidasyon alanları yavaş yavaş geriler. Kaldırım taşı görünümü kaybolmuştur. Konsolidasyon alanlarının gerilemesine bağlı olarak yaygın buzlu cam opasiteleri görülebilir. Fibrotik bantlar ortaya çıkabilir. Tedavisi tamamlanmış hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT)'de bazı bulguların sebat etmesi her durumda aktif hastalık olduğunu göstermez. Radyolojik iyileşmenin, klinik iyileşmeye göre geriden geldiği unutulmamalıdır. Ziyarette BT bulguları arasında organize pnömoni, fibrotik bantlar, retikülasyon ve bal peteği görünümü tanımlanmıştır. Bu bulgular aktif hastalığı göstermez ⁽²⁹⁾. Genel olarak tanımlarsak postCOVID-19 radyolojik bulgular; peri-bronkovasküler veya peri-lobüler dağılımda pulmoner konsolidasyonlar ve opasiteler, retikülasyon, bronşektazi, interstisyel veya hava boşluğu nodülleri, interlobülerseptal kalınlaşma veya hatta ters halo işareti ve halo işareti, fibrotik bantlar, retikülasyon veya bal peteği, spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSIP) veya olağan interstisyel pnömoni (UIP) görülmektedir ^(29,30).

Önceki viral pnömoni tecrübelerimizde yaş, komorbiditeler, sigara içme öyküsü, hastanede yatış süresi ve akut hastalığın şiddeti (YBÜ'ne kabul ihtiyacı gibi) ve uygulanan ilaçların türü (antiviral veya kortikosteroid tedavisi gibi) pulmo-

ner rezidü hastalıklar ve görüntüleme anormallikleri için belirleyicilerdi ⁽⁶⁾.

Toraks BT'de anormalliklerin düzelmesi en erken semptom başlangıcından 4 hafta sonra olur. COVID-19 hastalarında takip amaçlı radyolojik tetkiklerin ne zaman yapılacağı konusunda tam bir fikir birliği olmasa da BTS rehberi şu an için baz alınmaktadır. Güncel BTS rehberi bakteriyel veya viral pnömonilerden 6 haftadan sonra kontrol akciğer grafisi önermektedir ⁽³¹⁾. Amerikan Toraks Derneği rehberinde ise rutin takip önerilmemekte ve radyolojik rezolüsyon için optimal zamanın 12 hafta olduğunu belirtilmektedir ⁽³²⁾. Doğal seyri tam bilinmemekle beraber, radyolojik bulguların bazı hastalarda 2. haftadan sonra broşiolektazi, interlobular septal kalınlaşmalar şeklinde devam edebildiği ve bunun fibrozise gidişi işaret edebileceği belirtilmiştir ⁽³³⁾.

İntertisyel Akciğer Hastalığı Gelişme Sıklığı, Önlenmesi ve Tedavisi

PostCOVID-19 interstisyel akciğer hastalığı sıklığı tam olarak bilinmese de ARDS sonrasında pulmoner fibrosis gelişiminin olduğu ve COVID-19'un da ARDS'ye sıklıkla neden olduğunu biliyoruz ⁽³⁴⁾. İntertisyel akciğer hastalığı gelişme sıklığı, önlenmesi ve tedavisi açısından COVID-19 sırasında görülen histopatolojik değişiklikleri irdelemek gereklidir.

COVID-19 pnömonisinin histopatolojik spektrumuna ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Salgının erken evrelerinde kabul edilen 41 SARSCoV-2 ile enfekte hastadan 6'sı ARDS'den öldü ⁽³⁵⁾ ve SARS'lı toplam 7 hastanın akciğerlerinin histolojik incelemesine ilişkin sonraki 4 rapor SARS-CoV-2 gerçekten ARDS ile uyumlu işaretler göstermiştir ⁽³⁶⁻³⁹⁾. Bunlar, vasküler konjesyon, intra-alveolar ödem, kanama, pnömositlerin reaktif hiperplazisi, yamalı enflamatuar hücresel infiltrasyon ve çok çekirdekli dev hücreler ile yaygın alveolar hasar

ile bilateral akut değişiklikleri içermekte, ancak hiyalin membran oluşumu belirgin değildir. Sızıntı, lenfositlerden (çoğunlukla CD4 pozitif), eozinofillerden ve nötrofillerden oluşuyordu. Mikrodamarlarda hiyalin trombüs bulunmuştu. Son zamanlarda, COVID-19 otopsi olgularında benzer değişiklikler gözlemlenmiş, yaygın mikrovasküler hasar ve trombotik tıkanıklığın en başta gelen yaralanma paterni olduğunu ve akut fibrinöz ve organize pnömoniye benzer intra-alveolar fibrinöz eksüdatlarla sonuçlandığı gösterilmiştir.

Daha kronik değişiklikler arasında fibroblastik proliferasyonlu intraalveolar organizasyon ve proliferasyonlu interstisyel fibroblastlardan oluşan alveolar duvarların diffüz fibrotik kalınlaşması mevcuttu. Sonuçta, alveolar fibroelastozun kronik fibrotik kalıpları ve NSIP ile sonuçlandığı bulunmuştur ⁽⁴⁰⁾. Şiddetli COVID-19'dan kurtulanların bir alt kümesinde fibrozise benzer bir ilerlemenin meydana gelip gelmeyeceğini ve bunun gerçekten de vasküler hasara ikincil olup olmadığını, öncelikle ilk epitel infeksiyonuyla mı yoksa bu yanıt modellerinin bir kombinasyonu ile ilgili olduğu konusunda tam net kanıtlar mevcut değildir. Belirgin mikrovasküler değişikliklerin yanı sıra COVID-19'un patolojik özellikleri, SARS ve MERS koronavirüs infeksiyonunda görülenlere benziyor gibi görünmektedir. Bu nedenle erken SARS-CoV infeksiyonlarının akut yaygın alveolar hasarla ve geç evrelerde yaygın alveolar hasar ve akut fibrinöz ve düzenleyici pnömoninin bir kombinasyonu ile simgelendiği bulunmuştur ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Yine bir meta-analizde viral infeksiyonların İPF gelişiminde risk olduğu da gösterilmiştir ⁽⁴⁴⁾.

MERS ve SARS infeksiyonlarından öğrendiklerimizden yola çıkarak pulmoner fibrosis gelişme durumunun ne kadar sıklıkta olabileceğini ön görebiliriz. Hastaneden taburcu olduktan 9 ay sonra iyileşen SARS hastalarında pulmoner fibro-

zis sıklığı yaklaşık %21,5 olarak görülmüştür ⁽⁴⁵⁾.

Her ne kadar postcovid uzamış radyolojik bulguların olduğunu bilsek de pulmoner fibrozis gelişimi ile ilişkisi açısından daha fazla veriye gereksinim duyuyoruz. COVID-19 enfeksiyonunda ise pulmoner fibrozisin belirleyicileri ileri yaş, hastalık şiddeti, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve mekanik ventilasyon, sigara ve kronik alkolizm olarak değerlendirilmiştir. Pulmoner fibrozise karşı kanıtlanmış etkili hedefe yönelik bir tedavi olmadığından, risk azaltma önlemleri, hastalığın ciddiyetini sınırlamaya ve akciğerleri diğer tesadüfi yaralanmalardan korumaya yönelik olmalıdır ⁽⁴⁶⁾.

COVID-19 pnömonisi sonrası oluşabilecek olan akciğer fibrozisinin önlenmesi ve tedavisi konusunda yeterli çalışma olmamakla birlikte, 4 bileşenli bir yaklaşım önerilmektedir ^(47,48).

Bunlar:

- Fibrozis için risk faktörlerinden kaçınma,
- Viral replikasyonun önlenmesi,
- İnflamatuar yanıtın baskılanması,
- Antifibrotik tedavidir.

Koruyucu önlemler

Alveol hasarının, dolayısıyla fibrozisin en aza indirilebilmesi için hastalarda olabildiği kadar yoğun bakım yatış sürelerinin kısaltılması, kesinlikle gerekmedikçe mekanik ventilasyondan kaçınılması, mekanik ventilasyon süresinin azaltılması ve düşük tidal volüm ve hava yolu basıncı kabul edilebilir sınırlarda tutularak koruyucu ventilasyon uygulanması yararlı olabilir.

Viral replikasyonun önlenmesi (Antiviral tedaviler)

Bugüne kadar, antiviral ajanların erken ve/veya uzun süreli uygulanmasının akciğerin remodelinini önleyip önleyemeyeceği veya bazı antiviral ajanların diğerlerinden daha değerli olup olmadığı bilinmemektedir.

İnflamatuvaryanıtın baskılanması (Anti-inflamatuar tedavi)

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin anti-inflamatuar özellikleri iyi bilinmektedir. İntegrin ve adhezyon molekülleri yoluyla yangı hücrelerinin damar dışına göçünü ve akut faz reaktanları, komplemanlar ve sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL3, IL-6, INF- γ , GM-CSF, TNF- α) sentezini engellerler. Makrofajların infalamasyon alanında birikmesini önlerler. Lipokortin-1 aracılığıyla trombosit aktive edici faktörün sentez ve etkisini engellerler ⁽⁴⁹⁾.

Tüm bu özellikleri dolayısıyla uzun yıllar idiopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisinde kullanılsa da son yıllarda solunum fonksiyonlarında azalmanın, enfeksiyon, hastane yatışında artış ve ölüm gibi ciddi yan etkilerin prednizolon alanlarda fazla olduğu gösterildiği için İPF tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır ⁽⁵⁰⁾.

COVID-19 sonrası durum için bakacak olursak, 837 hastayı içeren bir kohortta, 6 hafta sonraki değerlendirmede hastaların %39'unda özellikle organize pnömoninin eşlik ettiği interstisyel pattern bulundu. Bu hastaların %30'nun kortikosteroid tedavisi aldığı ve kortikosteroid tedavisi alanlarda semptomatik ve radyolojik iyileşmeyi hızlandırabileceği gösterilmiştir.

Bir çalışmada ise, özellikle RECOVERY çalışması ile COVID-19 hastalarında akut dönemde solunum yetmezliği olan hastalarda kortikosteroid tedavisinin yararları göstermesine rağmen, kortikosteroidlerin akciğer hasarının (pulmoner fonksiyon değerlendirmesi ve göğüs görüntülemesinde) iyileşmesini hızlandırabileceğini gösteren bir kanıt saptanmamıştır ^(51,52).

Bir derlemede, kortikosteroid kullanma endikasyonunun önceden bir risk-yarar analizine dayanması gerektiği vurgulanmıştır. Günde 1 kez 6 mg deksametazon veya eşdeğerleri (prednizon

40 mg, metil prednizolon 32 mg, hidrokortizon 160 mg) önerilen günlük doz olduğu belirtilmiş. SARS-COV2 ve sepsisli hastalarda yarı ömrü daha kısa olan hidrokortizon kullanılmasının iyi olacağından söz edilmiştir ⁽⁵³⁾.

Yüksek akışlı oksijen ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren şiddetli SARS-COV2 infeksiyonu olan hastalarda ve yüksek oksijen akışı gerektirmeyen hipoksemisi olan hastalarda remdesivire alternatif olarak kortikosteroidler önerilir ⁽⁵³⁾.

Şiddetli olmayan SARS-COV2 infeksiyonu olan hastalarda kortikosteroid kullanımı daha çok kısıtlayıcı olmalıdır ve hipoksemisi olmayan veya hastaneye yatırılması gerekmeyen hastalarda önerilmemektedir. Tedavi süresi de ≤ 7 gün olarak vurgulanmıştır ⁽⁵³⁾.

Şiddetli Covid-19 pnömonisinin 3 gün boyunca yüksek doz metilprednizolon ve ardından 14 gün boyunca oral prednizon ile tedavisi, 7-10 gün süreyle 6 mg deksametazon ile karşılaştırıldığında, iyileşme süresini, yoğun bakıma transfer gereksinimini istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı ve C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve LDH gibi pnömoni ciddiyetini gösteren parametreleri azalttığı gösterilmiştir ⁽⁵⁴⁾.

Antisitokinler

Kliniğin ağırlaşması ile ilişkili olabileceği düşünülen 2 proinflamatuvar sitokin IL-1 ve IL-6'dır. Viral pnömoninin ağır geçirilmesinin uzun dönemde akciğerde sekellerin kalmasında rol oynayan

bir risk faktörü olduğu varsayılmaktadır. Bu varsayım nedeniyle özellikle yoğun inflamasyon ile seyreden ağır pnömonili hastalara da antisitokin tedaviler anti IL-1 (Örneğin, Anakinra) ve anti IL-6 (Örneğin, Tocilizumab) uzun dönemde ortaya çıkacak fibrotik sekelleri önleyebilir. Ancak, bu konuda yapılmış bir çalışma ve kanıt yoktur ⁽⁵⁵⁾.

Spirinolakton

Mineralokortikoid reseptörünün (MR) aktivasyonu, birçok hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunan bir faktördür. Bir adrenokortikal hormone ve fizyolojik MR aktivatörü olan aldosteron, pulmoner, kardiyak ve renal fibrozda gözlenen ve etkisini esas olarak akciğer epitelinde gösteren hücre dışı matriks döngüsündeki artıştan kısmen sorumludur. Aldosteron düzeyinin artmasının hipertansiyonu tetikleyebileceği, inflamasyonu ve fibrozu değiştirebileceği ve kardiyovasküler hastalığı şiddetlendirebileceği bilinmektedir. Fibrozis gelişmesini engelleyebileceğini gösteren hayvan deneyleri mevcut olup, henüz yapılmış bir klinik çalışma yoktur ^(56,57).

Antifibrotikler

COVID-19 pnömonisine bağlı gelişen akciğer fibrozisinin tedavisinde antifibrotik ilaçların etkinliği konusunda henüz elimizde kanıt yoktur. COVID-19 ile ilişkili pulmoner fibrozisin önlenmesi ve tedavisi için çok çeşitli potansiyel olarak yararlı stratejileri değerlendiren şu anda devam

Tablo 3. COVID-19' ilişkili pulmoner fibrosis tedavisi ile ilgili güncel çalışmalar. Kaynak ⁽⁵⁸⁾ den alınmıştır.

Teröpatik Ajan	Klinik Çalışma ID	Faz	Katılımcı Sayısı	Açıklama
Nintedanib	NCT04338802	2	96	Plasebo ile karşılaştırma
Pirfenidon	NCT04282902	3	294	Standart tedavi ile karşılaştırma
Tetrandrin	NCT04308317	4	60	Standart tedavi ile karşılaştırma
FuzhengHuayu Tablet	NCT04279197	2	136	Plasebo ve N-asetilsistein ile karşılaştırma
Anluohuaksian	NCT04334265	-	750	Standart tedavi ile karşılaştırma
İnsan Amnion Sıvısı	NCT04319731	1	10	-
Mezenkimal Kök Hücre	NCT04288102	2	90	Plasebo ile karşılaştırma
Hiperbarik Oksijen	NCT04327505	2	200	Standart tedavi ile karşılaştırma

eden klinik araştırmalar Tablo 3'te özetlenmiştir (58). Etkinliğini gösteren çalışmalar henüz yoktur. Bu nedenle antifibrotik ilaçların COVID-19 sekellerin tedavisinde kullanılması önerilmez.

Nintedanibin etkinliğini ve yan etkilerinin araştırıldığı 96 orta ve ağır Covid-19 pulmoner fibrozisli hastalarda çalışma süresi 8 hafta olup, primer sonlanım noktası FVC'deki değişmedir (NCT04338802). Taburculuktan sonra tomografi-de %5'ten fazla fibrotik değişiklikleri olan 148 ağır Covid-19 hastalarına 24 hafta süre ile verilen Pirfenidon'un etkinliğinin araştırıldığı çalışmada ise sonlanım noktası FVC kaybında azalma ve YRBT bulgularında düzelmedir (NCT04607928). Pirfenidon ile yapılan diğer bir çalışma da 294 hastanın yarısı standart tedavi alırken diğer yarısı Pirfenidon tedavisini yaklaşık 4 hafta ve üzeri alıp sonlanım noktası YRBT' de lezyonların değişimidir (NCT04282902).

Yalnızca bir tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanib veya diğer bir antifibrotik olan pirfenidon gibi, idiyopatik pulmoner fibroz tedavisi için kullanılan ajanların araştırılması değil, aynı zamanda diğer tedavi modaliteleri de ortaya konmuştur. 24 Mart 2020'de, Onco Arendi Therapeutics, COVID-19'dan kurtulan hastalarda pulmoner fibrozis tedavisine yardımcı olabilecek bir ilaç, yani chitotriosidase 1'i (CHIT1) inhibe eden OATD-01'i araştırdığını duyurdu. Bu etki, anti-inflamatuar aktivite sergileyebilir ve pulmoner fibroz gelişimini geciktirebilir (59,60). COVID-19'dan ölen hastaların akciğer dokularında CHIT1 ekspresyonunun artıp artmadığını belirlemek için çalışmalar devam etmektedir, bu da ilacın bu hastalıkta pulmoner fibroz gelişimi üzerinde olumlu bir etkisi olabilir.

Diğer bir ajan, tetrandrin, çok yönlü etki mekanizmasına sahip, reaktif oksijen türlerini, kalsiyum kanallarını ve kaspaz yollarını etkileyen ve inflamasyon veya akciğer kanseri tedavisinde etkili olduğu bulunan bir alkaloiddir (61,62). Altı Çin bitki-

si ve Anluohuaxian içeren Fuzheng Huayu formülünün antifibrotik özellikleri karaciğer fibrozu tedavisinde belirlendi ve şu anda deneniyor (63-65).

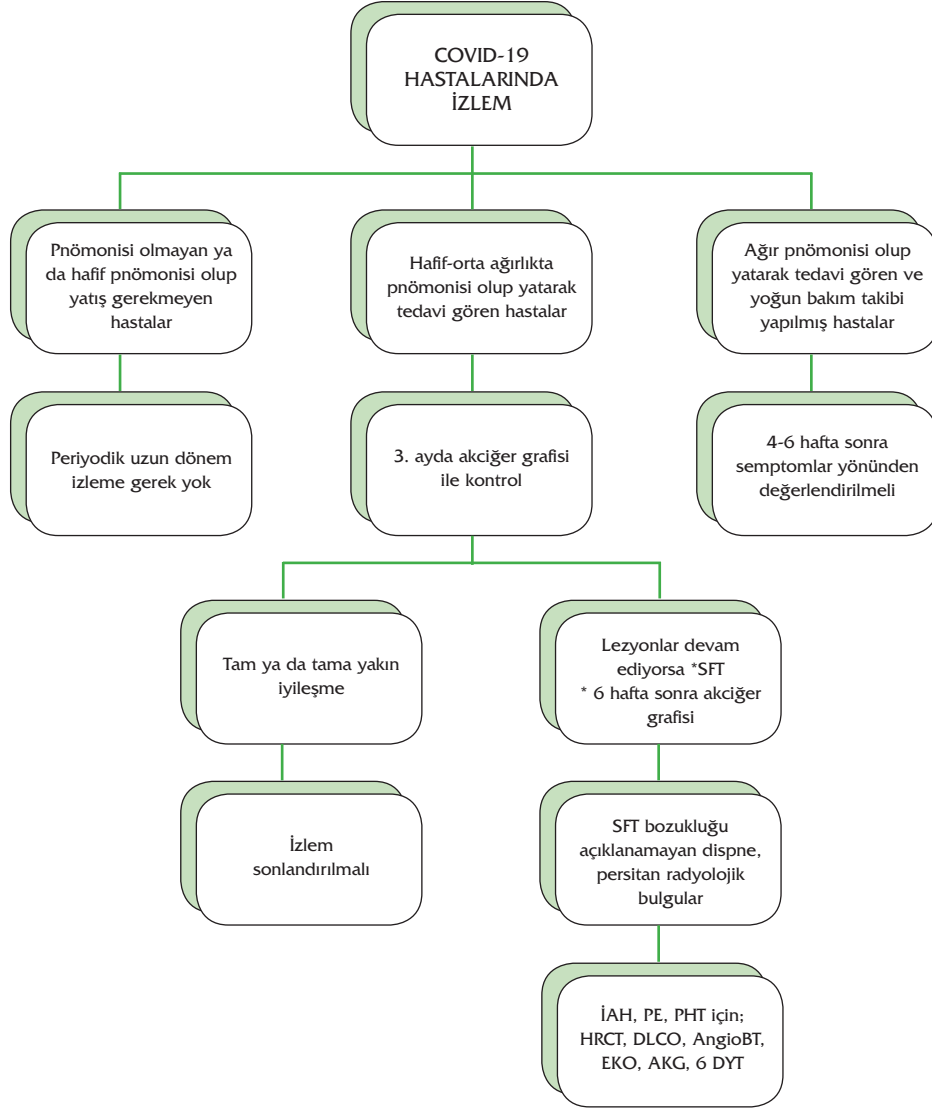
COVID-19'da IPF'den farklı olarak akciğer fibrozisinin nedeni yoğun inflamasyonun rol oynadığı viral pnömoni ve ARDS'dir. Bu nedenle COVID-19'da sınırlı sekellerin olabileceği IPF'de olduğu gibi progresif yaygın bir fibrozis olmaya ağı ve bu nedenle de antifibrotik tedaviye gerek olmadığı görüşleri de sunulmaktadır.

SARS-CoV-2, alveolar lümende veya alveolar epitel hücrelerinde ACE2'yi bağlar ve CD98 veya RGD bağlayıcı integrinler potansiyel olarak hücresel girişi kolaylaştırır. SARS-CoV-2, hücreye girdikten sonra, ciddi hastalığı teşvik eden IL-1 ve IL-6 salgılamak için NLRP3 inflamasyonunu aktive edebilen viral replikasyon için JNK ve mTOR yollarını kullanabilir (58). Bu nedenle antifibrotiklerin yanı sıra mTOR modulatorleri ve JNK inhibitörleri de tedavide yer alabilmesi açısından çalışmalar yürütölmektedir.

Akciğer Fibrozisi Açısından Hastaların İzlemi

Covid-19 pnömoni komplikasyonları açısından en yüksek risk altındaki hastalar; yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen, yeni bir oksijen konsantratörü ile taburcu edilen ve yüksek akımlı oksijen, Noninvaziv mekanik ventilasyon ve CPAP cihazlarına uzun süreli bağımlılığı olan tüm hastalardır. Günümüzde COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların hangi sıklıkta izleneceği ve bu hastalara hangi tetkiklerin isteneceği konusunda bir görüş birliği olmasa da BTS'nin yayınladığı kılavuz yol gösterici olacaktır (27). Kılavuz önerileri aşağıda özetlenmiştir (şema 1).

1. Pnömonisi olmayan ya da pnömonisi olup, taburculukta radyolojik olarak tamamen düzelen hastalarda izleme ve kontrol akciğer grafisine gerek yoktur.



Şema 1. COVID-19 hastalarında izlem (BTS rehberi baz alınarak oluşturulmuştur).

SFT: Solunum fonksiyon testi
İAH: İnterstitiyel akciğer hastalığı
PE: Pulmoner emboli
EKO: Ekokardiyografi
6 DYT: Altı dk. yürüme testi

PHT: Pulmoner hipertansiyon
YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü
AKG: Arteriyel kan gazı

2. Yoğun bakıma yatış gereği olmamış, hafif-orta ağırlıkta COVID-19 pnömonisi geçirip taburcu edilen hastaların kontrolleri taburculuktan sonra 12. haftada yapılmalıdır. Çekilen akciğer grafisi taburculuk filmi ile karşılaştırıldığında lezyonları tama yakın kaybolan hastalar izlemenden çıkarılmalıdır. Akciğer grafisinde lezyonları devam eden veya ilerleyen hastalarda solunum fonksiyon test-

leri yapılmalıdır. Açıklanamayan bir nefes darlığı varsa interstitiyel akciğer hastalığı ve pulmoner emboli açısından değerlendirilmelidir. Bunun için YRBT ve BT-anjiyografi ile birlikte ekokardiyografi (EKO) ve egzersizde kan gazları bakılmalıdır. Klinik, radyolojik sonuçlarla birlikte interstitiyel akciğer hastalığı veya pulmoner emboli ile uyumlu olan hastalar ilgili merkezlere yönlendirilmelidir.

3. Yoğun bakımdan taburcu edilmiş ağır pnömoni geçirmiş olan hastalar taburculuktan 4-6 hafta sonra değerlendirilmeli, daha sonra 12. haftada akciğer grafisi çekilmeli, grafi normal ve hasta asemptomatik ise takipten çıkarılmalı. Semptomları devam eden özellikle nefes darlığı, öksürük gibi solunum sistemine ait bulguları olan ve aynı zamanda akciğer grafisinde lezyonları devan eden hastalarda interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner emboli açısından toraks YRBT ve BT anjiyografi ile birlikte solunum fonksiyon testleri, EKO, egzersizde kan gazları bakılmalı. Klinik, radyolojik sonuçlarla birlikte interstisyel akciğer hastalığı veya pulmoner emboli ile uyumlu olan hastalar ilgili merkezlere yönlendirilmelidir.

SONUÇ

COVID-19 pnömoni sonrası en sık görülen semptomlar yorgunluk, kaygı, eklem ağrısı, öksürük ve baş ağrısıydı. COVID-19 sonrası görülen bulguların ciddiyeti, infeksiyonun ciddiyeti ile korele idi ve bu da komorbiditelerin varlığıyla ilişkiliydi. COVID-19 sonrası ortaya çıkan radyolojik bulgular ve solunum fonksiyon testinde olan bozukluğun büyük ölçüde SARS sonrası sendroma benzemektedir.

COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların hangi sıklıkta izleneceği ve bu hastalara hangi tetkiklerin isteneceği konusunda bir görüş birliği olmasa da COVID-19 pnömonisinin radyolojik rezolüsyonun uzun sürebileceği bilinmektedir. Bu nedenle hastalar 3, 6 ve 12. ayda semptomlar, SFT, DLCO ve akciğer grafisi ile değerlendirilmeli, gerekirse YRBT çekilmelidir. Solunum fonksiyon, diffüzyon bozukluğu olan hastaların yıllık izlenmesi gereğince YRBT çekilmesi uygun olacaktır.

Antifibrotik tedavilerin etkinliğini gösteren çalışmalar yayınlanıncaya kadar bu tedavilerin COVID-19' a bağlı fibrozis tedavisinde kullanılması

önerilmemektedir.

Kortikosteroidler ise yüksek akımlı oksijen ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren şiddetli SARS-COV₂ infeksiyonu olan hastalarda ve yüksek oksijen akışı gerektirmeyen hipoksemisi olan hastalarda önerilir. Şiddetli olmayan SARS-COV₂ infeksiyonu olan hastalarda kortikosteroid kullanımı daha çok kısıtlayıcı olmalıdır ve hipoksemisi olmayan veya hastaneye yatırılması gerekmeyen hastalarda önerilmemektedir. Ancak, kortikosteroidlerin kullanım süresi dozu konusunda net bir görüş birliği olmasa da tedavi süresinin 7-10 gün gibi kısa bir sürede olması önerilmektedir. Aksi takdirde ortaya çıkabilecek olan fırsatçı infeksiyonlar ön planda olacaktır.

Çıkar Çatışması: Bu makalenin hazırlanmasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest in the preparation of this article.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı, 7 Aralık 2020, Ankara.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F. For the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
3. Walid H, et al. Pathophysiology and pharmacological management of pulmonary and cardiovascular features of COVID-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2021;153:72-85. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.12.009>
4. Gentile F, et al. Covid -19 and risk of pulmonary fibrosis: The importance of planning ahead. *European Journal of preventive Cardiology* 2020;27(13):1442-6. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>
5. Ong KC, et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2005;128(3):1393-400. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1393>
6. Xie L, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest* 2005;127(6):2119-24. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.2119>
7. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term

- effects of COVID-19 NICE guideline Published: 18 December 2020.
8. Banda JM, Singh GV, Alser O, et al. Long-term patient-reported symptoms of COVID-19: an analysis of social media data. *MedRxiv*. 2020
<https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164418>
 9. Carfi A, Bernabei R, Landi F, For the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
 10. Nehme M, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med*. 2020; Dec 8; M20-5926.
 11. Sandra L, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv* 2021 Jan 30;2021.01.27.21250617.
 12. Barman MP, Rahman T, Bora K, Borgohain C. COVID-19 pandemic and its recovery time of patients in India: A pilot study. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:1205.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.004>
 13. McCue C, et al. Long term outcomes of critically ill COVID-19 pneumonia patients: early learning. *Intensive Care Med*. 2021;47:240.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06313-x>
 14. Liam T, et al. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jan 8.
 15. Sait Yesillik. Postinfectious Cough. *Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2012;3(4):9-12.
 16. Trisha G, Matthew K, Christine AC, Maria B, Laiba H. Management of post-acute covid-19 in primary care. *the bmj* | *Bmj* 2020;370:m3026.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
 17. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2020). Support for Rehabilitation Self-Management after COVID-19- Related Illness. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333287>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 18. Liam T, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
 19. King's College London. New research identifies those most at risk from 'long COVID'. 21 October 2020. 06.12.2020 <https://www.kcl.ac.uk/news/study-identifies-those-most-risk-long-COVID>.
 20. Mark W. T, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network-United States. *Weekly* / July 31, 2020;69(30):993-8.
 21. Melanie D. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021;21(1):e63-e67.
<https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
 22. Swapna M, et al. ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2020 Nov 10; [thoraxjnl-2020-215818](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818).
 23. Ayham D, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. Nov-Dec 2020;174:106197.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>
 24. Sabina A.G, et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Uropean Respiratory Journal* Jan 2021, 2003690.
<https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>
 25. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
 26. Torres-Castroa R, et al. Respiratory function in patient's post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2020 Nov 25; S2531-0437(20)30245-2.
 27. British Thoracic Society. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia [Internet]. 2020.
 28. Sonnweber T, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19 - an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J* 2020; in press.
 29. Shaw B, Daskareh M, Gholamrezanezhad A. The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Med*. 2020 Oct 1;1-7.
<https://doi.org/10.1007/s11547-020-01295-8>
 30. Faria IM, Zanetti G, Barreto MM et al. Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J Bras Pneumol* 2015;41(3):231-7.
<https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004544>
 31. Lim WS, et al. Bts guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3: iii1-55.
<https://doi.org/10.1136/thx.2009.121434>
 32. Metlay JP, et al. Diagnosis and treatment of adults with community acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic Society and infectious diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200: e45-67.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
 33. Shi H, Han X, Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 35. Lindsay T. McDonald. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021;320:L257-L265.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00238.2020>
 36. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 37. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-2.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 38. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
 39. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes

- and SARS-CoV-2 immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-0533>
40. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49:E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
 41. Von der Thüsen JH, Vandermeulen E, Vos R, et al. The histomorphological spectrum of restrictive chronic lung allograft dysfunction and implications for prognosis. *Modern Pathology.* 2018;31:780-90. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.180>
 42. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200:282-9. <https://doi.org/10.1002/path.1440>
 43. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol.* 2016;186:652-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.10.024>
 44. Liu J et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92:491-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
 45. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, Wang Y, Zhang W, Zhang HL. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest* 2020;157:1175-87. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.032>
 46. Xie, L, et al. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir. Res.* 2005 <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-5>
 47. Ademola S O, Simon A B, Oyeronke T W, Olusegun S O. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020 Aug 10; 2020:6175964. PMID: 32850151; PMCID: PMC7439160 <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>
 48. Lechowicz K, Drozdal S, Machaj F, Rosik J, Szostak B, Zegan-Bara M, et al. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med* 2020;9:1917. <https://doi.org/10.3390/jcm9061917>
 49. Gentile F, Aimo A, Forfori F, Catapano G, Clemente A, Cademartiri F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Preven Cardiol.* 2020;27(13):1442-6. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>
 50. Kayaalp SO. Glukokortikoidler. *Tibbi farmakoloji.* 2000;2:1301-16.
 51. Wiertz IA, Wuyts WA, Van Moorsel CHM, et al. Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2017. Dec 5. <https://doi.org/10.1111/resp.13230>
 52. Katherine Jane M, et al. Persistent Post-COVID-19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jan 12. Epub ahead of print.
 53. Chaolin H, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
 54. Crisan Dabija R, Antohe I, Trofor A, Antoniu SA. Corticosteroids in SARS-COV2 infection: certainties and uncertainties in clinical practice. *ExpertRev Anti Infect Ther.* 2021 Jun 1:1-10. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1933437>
 55. Miguel AP, Santiago O, Hector H, Juan FB , Doris CA , Henry Laniado, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoSOne* 2021 May 25;16(5):e0252057. eCollection 2021;220-32. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252057>
 56. Buckley LF, Wohlford GF, Ting C, Alahmed A, Van Tassel BW, Abbate A, et al. Role for anti-cytokine therapies in severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Expl* 2020;2:e0178. <https://doi.org/10.1097/CCE.000000000000178>
 57. Barut F, Ozacmak VH, Turan I, Sayan-Ozacmak H, Aktunc E. Reduction of acute lung injury by administration of spironolactone after intestinal ischemia and reperfusion in rats. *Clin Investig Med Med.* 2016;39:e15-e24. <https://doi.org/10.25011/cim.v39i1.26326>
 58. Yavas G, Yavas C, Celik E, Sen E, Ata O, Afsar RE. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *Int J Radiat Res* 2019;17(1):87-95.
 59. George PM, Wells A, Jenkins R. Pulmonary fibrosis and Covid 19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
 60. Onco Arendi Therapeutics (OAT). Drug Candidate OATD-01 May Find Use in Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients Who Have Survived a New Coronavirus Infection (COVID-19); Onco Arendi Therapeutics (OAT): Warsaw, Poland, 2020.
 61. Dymek B, Sklepkiewicz P, Mlacki M, Zagodzdon A, Koralewski R, Mazur M, et al. CHIT1 is a novel therapeutic target in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Anti-fibrotic efficacy of OATD-01, a potent and selective chitinase inhibitor in the mouse model of pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2018;52:OA5361. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.OA5361>
 62. Liu T, Liu X, Li W. Tetrandrine, a Chinese plant-derived alkaloid, is a potential candidate for cancer chemotherapy. *Oncotarget* 2016;7:40800-40815. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8315>
 63. Bhagya N, Chandrashekar KR. Tetrandrine-A molecule of wide bioactivity. *Phytochemistry* 2016;125:5-13. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.02.005>
 64. Liu C, Hu Y, Xu L, Liu C, Liu P. Effect of Fuzheng Huayu formula and its actions against liver fibrosis. *Chin. Med.* 2009;4:12. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-4-12>
 65. Song, YZhao, J Wang S, Huang H, Hong J, Zuo J, Huo S. The efficacy of Chinese patent medicine combined with entecavir for the treatment of chronic HBV-related liver fibrosis or cirrhosis: Protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials or prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15732. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015732>