



SARS-COV-2 (COVID-19) SONRASI PULMONER REHABİLİTASYON

PRENSİPLERİ:

AKUT VE SUBAKUT SÜRECİN YÖNETİMİ İÇİN REHBER

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği ve

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği adına,

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği

Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Çalışma Grubu

13 NİSAN 2020

DÜZENLEYENLER:

Prof. Dr. Yeşim KURTAIŞ AYTÜR¹

Prof. Dr. Belma Füsün KÖSEOĞLU²

Prof. Dr. Özden ÖZYEMİŞÇİ TAŞKIRAN³

Prof. Dr. Nilüfer Kutay ORDU GÖKKAYA⁴

Doç. Dr. Sibel ÜNSAL DELİALİOĞLU⁵

Prof. Dr. Birkan SONEL TUR¹

Prof. Dr. Selda SARIKAYA⁶

Doç. Dr. Hülya ŞİRZAI⁷

Doç. Dr. Tülay TEKDEMİR TİFTİK⁸

Doç. Ebru ALEMDAROĞLU⁸

Prof. Dr. Figen AYHAN⁹

Doç. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT¹⁰

Uzm. Dr. Aysun GENÇ¹

Doç. Dr. İbrahim GÜNDOĞDU¹¹

Prof. Dr. Rengin GÜZEL¹²

Prof. Dr. Derya DEMİRBAĞ KABAYEL¹³

Dr. Başak Bilir KAYA¹⁴

Prof. Dr. Öznur ÖKEN¹⁵

Uzm. Dr. Hande ÖZDEMİR¹³

Prof. Dr. Feray SOYUPEK¹⁶

Prof. Dr. Canan TIKIZ¹⁷

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

² TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

³ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

⁴ T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

⁵ T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

⁶ Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

⁷ Özel Liv Hospital Ulus Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

⁸ T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara Şehir Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

⁹ Medicana International Ankara Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü

¹⁰ T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

¹¹ T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

¹² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

¹³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

¹⁴ T.C. Sağlık Bakanlığı Erenköy Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi

¹⁵ Ankara Liv Hospital Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

¹⁶ Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

¹⁷ Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Giriş

Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19), hastalarda başta solunumsal olmak üzere, fiziksel, psikolojik ve yaygın sistemik işlev bozukluğuna yol açan oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19'un bulaş yolu, tanısı, klinik özellikleri, tedavisi ve korunma yolları henüz tam olarak belirlenmemiştir. Ancak her geçen gün deneyimler ve dolayısıyla da bilgi birikimi artmaktadır. Bu hastalığa yakalanan kişiler ilaç tedavisine ek olarak, ya da tedavileri tamamlandıktan sonra, pulmoner rehabilitasyona gereksinim duyabileceklerdir. Özellikle Çin, İtalya, İspanya, ABD, İran gibi hastalığın sayısal olarak fazla görüldüğü ülkelerden elde edilen mevcut bilgiler ve bilimsel veriler ışığında COVID-19'un pulmoner rehabilitasyonu konusunda bir rehber hazırlanması gereksinimi doğmuştur.

Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Coronavirus hastalığı 2019 olarak tanımlanan COVID-19, bir coronavirüs olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonudur. COVID-19 ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır [1]. Türkiye'de ise ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde tanımlanmıştır [2]. Dünya Sağlık Örgütü, 12 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u pandemik bir hastalık olarak ilan etmiştir [1].

Patogenezi

SARS-CoV-2, genetik sekansı, SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome* - Ciddi Akut Respiratuvar Sendrom) virüsüne oldukça benzeyen bir Betacoronavirüstür [1]. SARS-CoV-2, insandan insana bulaşabilen zarflı bir RNA virüsüdür. İnsanların alt solunum yollarında bulunan anjiotensin konverting enzim 2 (ACE-2)'nin, SARS-CoV için hücre reseptörü olduğu, hem insandan insana bulaşta, hem de çapraz geçişte rol oynadığı gösterilmiştir [3, 4]. Ayrıca COVID-19 hastasının bronkoalveoler lavaj sıvısından da izole edilmiştir. Zhou ve ark. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile aynı hücresel giriş reseptörü ACE-2'yi kullandığını doğrulamıştır [5].

Biyofiziksel ve yapısal kanıtlar SARS-CoV-2 S proteininin muhtemelen insan ACE-2'ne SARS-CoV'den 10-20 kat daha yüksek bir oranda bağlandığını düşündürmektedir [6]. ACE-2, esas olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olup; akciğer, kalp, böbrek ve barsakta eksprese edilen bir tip I membran proteinidir [7]. Coronavirüs yüzeyindeki virion S-glikoprotein, insan hücrelerinin yüzeyindeki ACE-2'ye bağlanır [8]. Membran füzyonundan sonra, viral genom RNA sitoplazmaya salınır ve kaplanmamış RNA, yapısal olmayan proteinleri kodlayan ve çift membranlı vezikülde replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturan iki poliproteini kodlar [9, 10]. Sürekli olarak RTC, aksesuar proteinleri ve yapısal proteinleri kodlayan iç içe bir dizi subgenomik RNA replike eder ve sentezler [11]. Yeni oluşan genomik RNA, nükleokapsid proteinleri ve zarf glikoproteinleri viral partikül tomurcuklarını oluşturur. Son olarak, virion içeren veziküller virüsü serbest bırakmak için plazma membranı ile birleşir.

Akciğer adenokarsinomu nedeniyle opere edilen ve postoperatif dönemdeki takiplerde aslında operasyon sırasında COVID-19 olduğu anlaşılan iki hastanın adenokarsinom dışındaki akciğer dokusunun patolojik incelenmesinde proteinöz eksuda, vasküler konjesyon, multinükleer dev hücreler, reaktif alveolar epitelial hiperplazi ve fibroblastik proliferasyon saptanmıştır. Her iki hasta da operasyon sırasında pnömoni semptomları göstermediğinden, bu değişikliklerin muhtemelen COVID-19 pnömonisinin akciğer patolojisinin erken bir evresini temsil ettiği düşünülmüştür [12].

Mevcut epidemiyolojik verilere göre virusün inkübasyon süresi 1-14 gündür, sıklıkla 3-7 günler bulaştırıcılık fazladır. COVID-19 latans döneminde de bulaşıcıdır [13]. Yaşlılar ve altta yatan hastalıkları olanlar enfeksiyona duyarlıdır ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*) ve sitokin fırtınası ile ilişkili olabilecek ciddi sonuçlara eğilimlidir [14]. Yapılan metaanalizde en sık komorbidite olarak hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabet bildirilmiştir [15].

Enfeksiyon, semptomatik ya da asemptomatik kişilerden öksürme veya hapşırma sırasında oluşan büyük damlacıklar yoluyla bulaşır. Hastalar semptomlar devam ettiği sürece ve hatta klinik iyileşme sırasında bulaşıcı olabilir. Enfeksiyon, bu damlacıkların solunması veya kontamine olmuş yüzeylere dokunulmasından sonra burun, ağız ve gözlere dokunulması ile bulaşır. Gastrointestinal sistem epiteliyal hücrelerde virüs nükleokapsid proteini gösterilmiş ve virüs partikülleri feçesten izole edilmiştir. Ayrıca fekal PCR testi pozitif bulunmuştur [16]. Bu nedenle virusun fekal-oral yolla bulaştığı da varsayılmaktadır [1]. Güncel bilgilere göre, gebe kadınlardan fetüse transplasental bulaşma tarif edilmemiştir. Ancak doğum sonrası bulaşmaya bağlı yenidoğan hastalığı tanımlanmıştır [17].

Klinik Özellikler

Çin'den yayınlanan meta-analizde, 53.991 onaylanmış vaka olmak üzere toplam 54.498 hastayı içeren COVID-19 ile ilgili epidemiyolojik verilerde hastaların çoğunluğunun 20-60 yaş aralığında olduğu ve erkeklerde daha yüksek enfeksiyon insidansı olduğu, hastalığın başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama sürenin 5 gün olduğu bildirilmiştir. Olguların çoğu (%81,4) hafif, %13,9'u şiddetli ve %4,7'si kritik olarak tanımlanmıştır [18]. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığımızın açıkladığı verilere göre (11.04.2020) onaylanmış 52167 vaka olduğu 1626 yoğun bakım hastası olduğu ve bunların 1021'inin invaziv/non invaziv mekanik ventilatörde olduğu açıklanmıştır. Hastalarımızın yoğun bakıma kabul oranının %3,5 olduğu ve bu hastaların da %63,7'sinin entübe olduğu gözlenmiştir [19].

Dünya Sağlık Örgütünün klinik sınıflamasına göre COVID-19 hastalığı; hafif hastalık, pnömoni, ciddi pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis ve septik şoka kadar gidebilen bir spektrumda karşımıza çıkmaktadır (Tablo1)[20]. Yaygın klinik bulgular ateş, çoğunlukla kuru öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır [21]. Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve gastrointestinal kanama gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilir. 2023 hastanın değerlendirildiği bir derlemede; yetişkinlerde, anoreksi (%40 -

50); yetişkinlerde ve çocuklarda, ishal (%2 - 50); ve çocuklarda, ise kusma en sık görülen sindirim semptomları olarak bildirilmiştir [16]. Anosmi ve tat alma bozukluğu ilk semptom olarak ortaya çıkabilir [22]. Konjunktivit de, bu hastalarda daha düşük oranda olmakla birlikte, görülebilir [23]. Yapılan bir meta-analizde en sık semptomlar ateş, öksürük ve nefes darlığı olarak bildirilmiştir [15]. Yaşlılar ve ek hastalıkları (hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, kardiyovasküler hastalık) bulunanlarda COVID-19 hızla akut solunum sıkıntısı sendromu, septik şok, düzeltilmesi zor metabolik asidoz ve pıhtılaşma fonksiyon bozukluğuna yol açabilir [24]. COVID-19 olan çocuklarda semptomlar genellikle yetişkinlerden daha az şiddetlidir, esas olarak öksürük ve ateş ile ortaya çıkar ve koenfeksiyon gözlenmiştir [1].

COVID-19 hastalarının çoğunda hafif veya komplikasyonsuz hastalık gelişirken, yaklaşık %14'ünde hastaneye yatış ve oksijen desteği gerektiren ciddi hastalıklar gelişmekte ve %5'i yoğun bakım ünitesine alınmaktadır [1]. Ağır vakalarda, COVID-19 akut solunum yolu hastalığı sendromu, sepsis ve septik şok, akut böbrek hasarı ve kalp hasarı dahil olmak üzere multiorgan yetmezliği ile komplike olabilir [1]. Akciğer veya akciğer dışı nedenlere bağlı olarak gelişen ARDS, hayatı tehdit eden bir organ yetmezliğidir. ARDS'nin insidansı, 100.000' de 5-60 olarak bildirilmiştir [25]. ARDS'de hastanede gözlenen mortalite oranı önceki yıllara göre düşmüş olmakla beraber, hayatta kalan bireylerde artmış mortalite ve morbidite gözlenebilmektedir [26]. Yaş ve komorbid durumlar hastalık sürecini etkileyen en önemli faktörlerdir. ARDS'nin uzun dönem sonuçları en sık spirometri, difüzyon kapasitesi ve kardiyopulmoner fonksiyonel kapasite ile değerlendirilmektedir. Herridge ve ark. 3. ve 6. aylarda akciğer hacimlerinin normal değerlere döndüğünü bildirmişlerdir [27]. Ancak, ARDS'den sonraki ilk yıl içinde yapılan spirometrinin genel değerlendirmesinde, geniş bir yelpazede %6-43 oranında obstrüktif ve restriktif etkilenme ile; %15-58 oranında restriktif etkilenme tespit edilmiştir [25]. Restriktif etkilenme akciğer fibrozuna ve/veya solunum

kaslarının zayıflığına bağlı olarak gelişebilmektedir. Difüzyon kapasitesi, genel olarak en çok etkilenen fonksiyonel değişkendir. ARDS'den sonraki ilk yıl boyunca, beklenen normal değerlerin %62-63'ünden %72-77'sine yükselme göstermiş, daha sonra ise, normalin alt sınırında veya biraz altında kalmıştır [27, 28]. Kardiyopulmoner fonksiyonel kapasite değerlendirimi için yapılan 6 dakikalık yürüme testinde ise, ARDS hastalarının taburculuk sonrası ilk yılındaki yürüme mesafeleri kendi yaş gruplarına göre tahmin edilen değerlerin %49'undan %66-75'ine ulaşmış, ancak sonrasında yine normal değerlerin altında kalmıştır [25, 27, 28]. Keza COVID-19 için de herhangi bir nedene bağlı olan ARDS'ye benzer şekilde yaş ve komorbid hastalık mortalite için risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Çok değişkenli analizlerde ileri yaş, yüksek SOFA skoru (*Sequential Organ Failure Assessment Score* – Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru) ve başvuruda D-dimer $>1\mu\text{g/mL}$ olması daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir [1]. COVID-19'a bağlı ARDS olgularında uzun dönem mortalite ve morbidite verileri henüz bulunmamakla birlikte, bazı bireylerde akciğer fonksiyonlarında kısıtlanma olacağı açıktır. Ancak, ARDS ile ilgili Cochrane değerlendirmesinde rehabilitasyon uygulamalarının yoğun bakım sürecinde başlanmasının fonksiyonel durumu iyileştireceği ile ilgili kanıt gücü yüksek yeterli veri yoktur [29].

Tanı

COVID-19'un klinik tanı yöntemi, gerçek zamanlı PCR ile burun ve boğaz sürüntü örneklemeinde veya diğer solunum yolu örneklemeinde nükleik asit saptanmasıdır [14]. Laboratuvar bulguları genellikle non-spesifiktir. Beyaz küre sayısı genellikle normal veya düşüktür. Lenfopeni olabilir; 1000'den az olan bir lenfosit sayısı ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Trombosit sayısı genellikle normal veya hafif derecede düşüktür. CRP (C-reaktif protein) serum düzeyi ve ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) genellikle yükselse de prokalsitonin seviyeleri normaldir. Yüksek bir prokalsitonin seviyesi, bakteriyel ko-enfeksiyonu gösterebilir. ALT/AST, protrombin zamanı, kreatinin, D-dimer, CPK ve LDH

yükselebilir ve şiddetli hastalık ile ilişkili yüksek seviyeler olabilir. Akciğer grafisinde genellikle bilateral infiltrasyon görülür, ancak erken hastalıkta normal olabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) daha hassas ve spesifiktir. BT görüntülemeye infiltratlar, buzlu cam opasiteleri ve alt segment konsolidasyonu görülür [30].

Bunun yanında T.C Sağlık Bakanlığı rehberlerince ülkemize ait pnömoni ve ağır pnömoni tanımına uyan hastalar ve yoğun bakıma yatış endikasyonları detaylı olarak tanımlanmıştır (Tablo 2)[31].

Tedavi

Covid-19 için henüz spesifik bir antiviral ilaç veya aşı yoktur. Genel olarak hafif yakınmaları olanlarda semptomatik tedavi, şiddetli vakalarda oksijen tedavisi önerilmektedir. Oksijen tedavisine dirençli solunum yetmezliği durumunda mekanik ventilasyon gerekli olabilirken, septik şoku yönetmek için hemodinamik destek şarttır. Herhangi bir antiviral tedavi onaylanmamış olmasına rağmen, lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipravir, emtricitabine, klorokin ve hidroklorokin, azitromisin gibi çeşitli ilaçların kullanımı önerilmiştir. Ebola dahil olmak üzere çoklu RNA virüslerine karşı in vitro aktiviteye sahip bir RNA polimeraz inhibitörü olan remdesivir'in tedavi için etkili olabileceği düşünülmektedir [2, 32].

Pulmoner Rehabilitasyon [33-36]

Pulmoner rehabilitasyon (PR), hastanın detaylı değerlendirmesine göre, hastaya özgü planlanan, eğitim, egzersiz, davranış değişikliklerini kapsayan, ancak bunlarla sınırlı olmayan, kronik solunum hastalığı olan bireylerin fiziksel ve psikolojik durumlarını iyileştirmeyi ve sağlığı düzeltici davranışlara uzun dönem uyumunu hedefleyen kapsayıcı girişimlerin tümü olarak tanımlanmaktadır [33]. Pulmoner rehabilitasyon, klasik olarak, kronik hastalıkların tedavisine yönelik olarak tanımlanmakla birlikte, çeşitli akciğer hastalıklarında ve solunumu etkileyen

immobilite, cerrahi, sistemik, nörolojik, kas-iskelet sistemi hastalıklarında da akut veya kronik süreçlerde de gerekmede ve uygulanmaktadır.

COVID-19 hastalığının klinik sınıflamaya göre, özellikle DSÖ klinik sınıflamasına göre 2.-4. evrelerinde solunum sistemi önemli şekilde etkilenmektedir [20]. Ayrıca hastalığın aktif döneminden sonra, henüz uzun dönem sonuçlarına ilişkin yeterli bilgiye sahip olunmadığı için, hastalarda ne ölçüde hasar veya sekel kalacağı net değildir. Uygun hastada, uygun zamanda pulmoner rehabilitasyon girişimleri mutlaka gerekecektir. Genel olarak pulmoner rehabilitasyonun amaçları:

- Solunum yollarını açık tutmak için; pozisyonlama, mobilizasyon, etkin öksürük ve diğer sekresyon drenaj yöntemleri ile sekresyon birikimini önleyerek solunum yolları direncini azaltmak ve ventilasyonu düzeltmek,
- Diyafram ve diğer solunum kaslarının daha normal bir pozisyon ve fonksiyonda olmasını sağlamak,
- Respiratuvar görevi düzelden ve hava yakalanmasını azaltan bir soluma örneği ile solunum hızını azaltmak,
- Uygun eğitim ile solunum sırasında solunum işini/yükünü ve enerji tüketimini azaltmak,
- Bireye uygun egzersizlerle göğüs hareketliliğinin azalmasını önlemek veya artırmak, akciğer bozukluklarına bağlı olarak kas-iskelet sisteminde gelişen postüral deformiteleri saptamak, uygun egzersiz reçetesi ile deformite gelişimini önlemek ve/veya düzeltmek,
- Dispneyi azaltmak ve gevşemeyi sağlamak,
- Enduransı ve genel egzersiz toleransını geliştirmek,
- Kaygı, depresyon ve anksiyeteyi baskılamak,
- Fonksiyon kaybını ve yaşam kalitesini düzeltmektir.

Pulmoner rehabilitasyon ise kapsam olarak aşağıdaki öğelerden oluşur:

- Egzersiz eğitimi; respiratuvar ve fiziksel egzersiz eğitimi ve solunum stratejileri
- İş ve uğraşı tedavisi
- Hasta eğitimi ve sigara bıraktırma
- Nutrisyonel değerlendirme ve destek
- Psikososyal destek
- Uzun süreli oksijen tedavisi
- İnvaziv olmayan ve invaziv mekanik ventilasyon kullanımı

Pulmoner rehabilitasyonda egzersiz eğitimi; PR öğeleri içinde en önemli ve zorunlu olanıdır, PR amaçlarını sağlamakta da en fazla etkinliği olacağı düşünülebilir. Egzersiz ve diğer rehabilitasyon yaklaşımları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Pulmoner rehabilitasyonun COVID-19’a özel endikasyonları tam olarak belirli değildir. Ancak hastalığın solunum sisteminde olası etki ve sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, genel endikasyonlar olarak aşağıda belirtilen durumlar sıralanabilir:

1. Akut hastalık döneminde dispne, öksürük, solunum yetmezliği, gaz değişimi anormallikleri ve immobilité
2. Yorgunluk ve kronik respiratuvar semptomlar
3. Beslenme yetersizliği
4. Fonksiyonel durumdaki azalmaya bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma
5. İş performansında azalma
6. Yaşam kalitesinde kötüleşme
7. Altta yatan akciğer hastalığına bağlı psikososyal problemler

8. Medikal kaynakların kullanımında artma (akut dönem sonrası restriktif solunum sıkıntıları, hastane yatışı, acil servis başvurusu)

Korunma

COVID-19'un insanlar arasında en önemli bulaş yolu yakın temas ve damlacık yoludur. Bu nedenle hastalara bakım veren sağlık çalışanları bulaş açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Sağlık çalışanlarının korunması en önemli önceliklerden biridir. Kişisel koruyucu ekipman kullanımı ile ilgili hem DSÖ [1, 37] hem de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmiş kılavuzlar bulunmaktadır [2]. Bu kılavuzlara göre olası/kesin COVID-19 hastası ile temas eden sağlık çalışanının damlacık, temas veya aerosolizasyon bulaş yollarına göre kişisel koruyucu ekipman kullanmaları gerekmektedir. COVID-19 hastasıyla temas eden sağlık çalışanlarının, temas sırasında yaptıkları işlemlere ve aldıkları önlemlere göre riski kategorize edilmelidir. Temas riski değerlendirilmesi düşük, orta ve yüksek olarak belirlendikten sonra belirlenen algoritmalara göre sağlık çalışanının da takibi yapılmalıdır. COVID-19 tanısı almış hastaların tümünde hasta bakımı/tedavisi sırasında sağlık personelinin cerrahi maske, önlük, eldiven, gözlük/siperlik kullanımı gerekmektedir. Virusun aerosol oluşumu yoluyla yayılma potansiyelinin olduğu işlemler sırasında (solunum yolu örneği alma, yakın mesafede muayene, her türlü invaziv girişim, solunum sekresyonlarının aspirasyonu vb.) sağlık personeli mutlaka partikül tutucu (N95) maske kullanmalıdır. T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberi'nde, pulmoner rehabilitasyonda bronşiyal drenaj teknikleri içinde yer alan yardımcı öksürme teknikleri, solunum egzersizleri, postüral drenaj, perküsyon gibi uygulamalar için bir risk derecelendirmesi yapılmamıştır. Ancak, yayınlanan bazı kılavuzlarda tüm bu uygulamaların aerosol oluşumuna yol açacağı ve sağlık çalışanının mutlaka N95 maskesi kullanması gerektiği belirtilmiştir [38, 39]. Sağlık çalışanları kişisel koruyucu ekipmanın giyilmesi ve çıkarılması sırasındaki sıralama kurallarına da uymalıdır.

Rehberin Amacı

Bu ulusal rehber, COVID-19 sonucu solunum sistemi tutulumu gelişen hastalarda gerekli olabilecek pulmoner rehabilitasyon prensipleri hakkında başta, fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimleri olmak üzere, COVID-19'lu hasta izlemi yapan hekimlerin bilgilendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Klinik pratik uygulamada COVID-19'lu hastaların tedavisinde hangi aşamada, hangi yöntemler kullanılarak, kimler tarafından pulmoner rehabilitasyon uygulanabileceği ve olası yararları ile olası kontrendikasyonları ve olumsuz yönlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Rehberin Kapsamı

Bu rehber, DSÖ ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan COVID-19 tanı ve tedavi rehberleri [1, 2], COVID-19 tedavisi ile ilgili yayınlanan makaleler, uzman görüşü olarak yayınlanan COVID-19'da pulmoner rehabilitasyon önerileri ışığında ve pulmoner rehabilitasyon temel prensipleri doğrultusunda hazırlanmıştır ve erişkin hastaların tedavisine yönelik öneriler içermektedir. Rehberde COVID-19'un farklı klinik tablolarına özgü hastanın hastalık sürecini daha iyi geçirmesi amacıyla uygulanacak pulmoner rehabilitasyon önerileri bulunmaktadır. Bu öneriler geliştirilirken, COVID-19'un bulaşıcılığı, sınırlı sayıda personelin hasta ile teması ilkeleri ile pulmoner rehabilitasyonun sağlayacağı yararların düzeyi göz önünde bulundurulmuştur.

Rehberin Hazırlanma Yöntemi

COVID-19'lu hastaların tedavisinde pulmoner rehabilitasyon kılavuzunu oluşturmak üzere, kardiyopulmoner rehabilitasyon alanında deneyimli fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimleri Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği'nin Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Çalışma Grubu koordinasyonunda çalışmaya davet edilmişlerdir. 25 Mart 2020 tarihinde aynı grup "COVID-19 Sonrası Pulmoner Rehabilitasyon" kısa rehberini uzman görüşü olarak yayınlamıştır [40]. Bu hızlı ve kısa rehberi takiben, 30 Mart 2020 tarihinde COVID-19'lu hastalar için daha detaylı, acil bir pulmoner rehabilitasyon klinik

uygulama kılavuzunun oluşturulmasına karar verilmiştir. Rehberin oluşturulması için Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği ve Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği ortak hareket etmiş, her iki dernek adına Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Çalışma Grubu rehberi geliştirmiştir. Rehberin hazırlanmasında aşağıdaki basamaklar izlenmiştir:

1. Rehberin geliştirilmesinde AGREE II çerçevesi izlenmiştir [41].
2. PubMed, CINAHL, Google Scholar, Cochrane ve ilgili online veri tabanlarında literatür taraması yapılmıştır. Literatür taramasında son 10 yıl içindeki rehber ve öneriler, meta-analizler, sistematik derlemeler, randomize çalışmalar ve DSÖ, T.C. Sağlık Bakanlığı gibi kurumların ilgili web sayfaları araştırılmıştır. Literatür taramasında makale dili İngilizce olarak seçilmiştir. Ayrıca Türkçe'ye çevirisi yapılmış kaynaklar da kullanılmıştır. Anahtar sözcükler “Coronavirus pneumonia”, “Rehabilitation AND Coronavirus infection”, “Covid-19”, “SARS-CoV-2”, “ARDS”, “SARS”, “MERS”, “Influenza pneumonia”, “Pulmonary rehabilitation AND Pneumonia”, “Respiratory rehabilitation AND respiratory failure”, “Rehabilitation AND Critically ill patient” olarak belirlenmiştir.
3. Tüm katılımcılar tarama sonrası elde edilen verileri gözden geçirdikten sonra, PICO çerçevesine göre anahtar araştırma sorularını oluşturmuşlardır [42]. Oluşturulan sorular, yazarlardan 5'i tarafından (FK, NKOĞ, SÜD, TT, YKA) ayrı ayrı gözden geçirilmiş, benzer sorular birleştirilip, sorular dil bütünlüğü ve anlaşılabilirlik açısından düzenlenmiştir. Delphi tekniğine uygun hale getirilen soruların son hali 5 kişilik grubun ortak kararı ile onaylanmıştır.
4. Oluşturulan 190 soru, Delphi tekniği ile gözden geçirilmek üzere Qualtrics Programı ile tüm katılımcılara iletilmiştir. Katılımcıların her bir soru için, varolan verilerin, bilimsel yayınların ve deneyimlerinin ışığında, “Evet”, “Hayır”, “Fikrim yok/Kararsızım”

seçeneklerinden birisini işaretlemeleri istenmiştir. %70'den fazla ortak yanıtın alındığı sorular, araştırma sorusu olarak kabul edilmiş, %70'den az ortak yanıtın alındığı sorular katılımcılar tarafından tekrar değerlendirilmiştir. İkinci turda %65 oranla kabul edilen soru araştırma sorusu olarak kabul edilmiştir.

5. Araştırma sorularından elde edilen sonuçlara göre 5 yazar (FK, NKOG, ÖÖT, SÜD, YKA) tarafından öneriler oluşturulup bu öneriler ve rehberin son hali tüm katılımcıların onayına sunulmuştur.

ÖNERİLER

Pulmoner rehabilitasyonun tanımı ve çeşitli yöntemlerinin mortalite ve morbidite üzerine etkinliği ile ilgili literatürün büyük çoğunluğu başta KOAH olmak üzere kronik akciğer hastalıklarındaki deneyimler ile ilgilidir. Akut respiratuvar yetmezlik/ARDS ile COVID-19 ve benzeri akut enfektif durumlarda pulmoner rehabilitasyon uygulamaları ile ilgili kanıt düzeyi yüksek yeterli literatür mevcut değildir. Bu nedenle, COVID-19'da pulmoner rehabilitasyon rehberini hazırlarken kronik hastalıklarda etkinliği araştırılmış yöntemlerin sonuçları ile birlikte, COVID-19 hastalığının özellikleri, bulaştırıcılığı ve bu durumla ilgili kriterlerin dikkate alınarak duruma uygun, bireyselleştirilmiş önerilerin vurgulanması öne çıkmıştır. Pulmoner rehabilitasyon uygulamaları ile ilgili önerilerin oluşturulmasında řu konuların vurgulanması önemsenmiştir:

- řu anda akut dönemde olan COVID-19 hastaları ile ilgili pulmoner rehabilitasyon prensipleri ve önerileri gözden geçirilmiştir. Uzun dönemde hastaların son durumu ile ilgili belirsizlikler mevcuttur.

- Akciğer tutulumu olan bireylerde pulmoner rehabilitasyonun önemli olduğu düşünülmele birlikte, pulmoner rehabilitasyonun hastalığın akciğerleri etkileme düzeyine ve iyileşme sürecine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.
- Her türlü pulmoner rehabilitasyon uygulaması öncesi mutlaka fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekiminin görüşü alınmalıdır.
- Pulmoner rehabilitasyon ve genel rehabilitasyon uygulamaları endikasyonu olması durumunda, her türlü rehabilitasyon uygulamasının yüksek bulaş riski içermesi nedeni ile, hastalığın yüksek bulaştırıcılığı, izolasyon ve korunma prensipleri, kişisel korunma ekipmanı (KKE) malzeme yeterliliği, COVID-19 merkezinin personel ve alt yapı özellikleri gibi faktörler dikkate alınarak planlama yapılmalıdır. Aynı nedenlerle, bazı uygulamaların tek seans program gösterilmesi veya endikasyon belirlendikten sonra görsel materyallerle sürdürülmesi gibi seçenekler önerilebilir.
- Bazı pulmoner rehabilitasyon ve genel rehabilitasyon uygulamalarının akut hastalık döneminde hastanın tıbbi bulgularında kötüleşmeye/bozulmaya yol açabileceği unutulmamalı, hastayı birincil takip eden uzmanlarla hastanın kliniği, takipleri, monitorizasyonu ve kontraendike işlemler hakkında yüz yüze iletişim, mutlaka yakın izlem ve bireyselleştirilmiş program önerilmelidir. COVID-19 akciğer tutulumu olan bireylerin her türlü yakın takibe ve uygun yaklaşımlara rağmen bazı sekellerinin olabileceği bilinmektedir ve öngörülmektedir. Hastaların tümüyle tıbbi yönden stabil olup bulaştırıcılığı ortadan kalktıktan sonra FTR kliniklerinde uygun rehabilitasyon programlarının planlanması ve sürdürülmesi önemlidir.

HAFİF HASTALIK DÖNEMİ

Öneri 1

Kesin veya olası COVID-19 olduğu düşünölen, ancak asemptomatik tüm bireylerin zorunlu olarak evde kaldıkları dönemde, genel sağlık önerileri çerçevesinde ev içinde yapılabilecek evde adımlama, genel eklem hareket açıklığı egzersizleri gibi egzersizlerin, yorgunluk oluşturmayacak şekilde, fiziksel aktivite kısıtlamasının olumsuz etkilerinden korunmak amacı ile yapmaları/sürdüremeleri önerilir.

Öneri 2

COVID-19 (+) asemptomatik bireylerde ve hafif hastalık döneminde pulmoner rehabilitasyon uygulamasına gerek yoktur. Bu nedenle, bu bireylerin fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimince değerlendirilmesi ve diğer sağlık personelleri (fizyoterapist, hemşire, iş uğraşı terapisti) tarafından rehabilitasyon uygulamalarının gösterilmesi gerekli değildir.

Hafif hastalık döneminde klinik semptomlar hafiftir ve görüntülemelerde pnömoni bulguları bulunmaz. Bu hastaların akciğer ile ilgili bulguları olmadığı için özellikle pulmoner rehabilitasyon gereksinimleri yoktur. Bireylerin evde herhangi bir hafif hastalık döneminde olduğu gibi, dinlenme ve fiziksel aktivite dengesini semptomlarını göz önünde bulundurarak düzenlemeleri önemlidir.

Öneri 3

Hafif hastalık döneminde, pulmoner sistemi etkileyen sigara, fazla kilo gibi ek durumların yönetimi ve hastalığın olası pnömoniye ilerlemesi durumu ile ilgili sekresyon çıkarmayı kolaylaştırıcı (sıvı tüketiminin artırılması, havanın kuru olmamasını sağlamak, soğuk buhar kullanımı vb.) ve destekleyici tedaviler (özellikle akciğer sağlığı ile iyileşme sürecini destekleyen ve günlük 2 gr/kg protein alımı, C vitamini, çinko, selenyum ve diyetle lif miktarını arttırma) önlemleri alınmalıdır [43-48].

Hafif hastalık döneminde hastayı ilk görüp tedavisini düzenleyen ve evde kontrollerini yapan hekim/sağlık personeli gerekli önerileri hastaya iletmelidir.

Öneri 4

Özel durumları olan (yaşlı, immün deprese, inme gibi nedenlerle mobilitesi kısıtlı/immobil vb.) ve primer solunum sistemi hastalığı olan bireylere hafif hastalık döneminde pulmoner rehabilitasyon önerilir ve kişiye özel farklılıklar göstermelidir.

Bu hastaların fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından değerlendirilerek, halen sürdürmekte olduğu ev programı düzenlenmeli veya yeni ev programı önerilmelidir. Ev programında Öneri 1 ve Öneri 3 dikkate alınmalıdır.

HAFİF PNÖMONİ DÖNEMİ

Öneri 1

COVID-19 hafif pnömonisi olan hastaların fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından değerlendirilerek, sadece gerekli olan hastalarda, bireyselleştirilmiş pulmoner rehabilitasyon programı oluşturulması önerilir.

COVID-19 hafif pnömonisi olan hastalarda pulmoner sistemi etkileyen sigara, fazla kilo gibi ek durumların yönetimi ve hastalığın olası ciddi pnömoniye ilerlemesi durumu ile ilgili olarak sekresyon çıkarmayı kolaylaştırıcı (sıvı tüketiminin artırılması, havanın kuru olmamasını sağlanması, soğuk buhar vb.) önlemler alınmalı ve uyku hijyeni önerileri sunulmalıdır.

COVID-19 hafif pnömonisi olan hastalarda pulmoner rehabilitasyon programının içeriği; aktif yardımcı veya aktif EHA egzersizleri, mobilizasyonun sağlanması, balgamı ve produktif öksürüğü olan hastalarda insentif spirometri, triflow, flutter breathing cihazı, acapella, kornet ve pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) gibi bireysel kullanıma ait cihazların kullanımı ve balgamın kontrollü öksürük ve huffing manevraları ile dışarı atılmasının sağlanması ve

solunum stratejilerini içerir. Bu uygulamalar aerosol oluşumuna neden olduğu için, çevreye yayılımı engelleyecek önlemler (balgamın kapalı plastik poşetlerde toplanması kullanımı gibi) hakkında eğitim verilmelidir [49].

Kuru öksürüğü olup balgamı olmayan hastalarda hava yolu temizleme tekniklerinin kullanılması gerekli değildir.

Bu dönemde uygulanan pulmoner rehabilitasyonun hastanın dispne, öksürük ve balgam, solunum ve diğer vücut kaslarında oluşabilecek kas kuvvetsizliği, immobilizasyon, anksiyete ve depresyon gibi problemlere yardım edeceği düşünülmekle birlikte, kanıta dayalı tıp bağlamında bir veri bulunmamaktadır.

Öneri 2

Özel durumları olan (yaşlı, immün deprese, inme gibi nedenlerle mobilitesi kısıtlı/immobil vb.) ve primer solunum sistemi hastalığı olan bireylerin hafif pnömoni dönemindeki pulmoner rehabilitasyon önerileri farklılık göstermelidir.

Bu hastaların fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından görülerek, halen sürdürmekte olduğu ev programı düzenlenmeli veya yeni ev programı önerilmelidir.

Öneri 3

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzman hekimi tarafından hastaya uygun görülen bireysel cihazların kullanımı, mobilizasyon yöntemi ve egzersizler rehabilitasyon ekip elemanlarından biri tarafından tek bir seans ile hastaya gösterilmelidir. Bu uygulamaların hepsi veya bazıları, merkezin var olan koşulları, sağlık personeli ve KKE kaynaklarına göre, FTR hekimi ve mevcut sağlık personeli (hemşire, fizyoterapist, iş uğraşı terapisti) tarafından yapılabilir [50]. Hastaya öğretilen günlük uygulamaların takibinin yapılması önerilir.

Bu uygulamalar sırasında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın standart tanımına uygun kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır.

CİDDİ PNÖMONİ (COVID-19 POZİTİF VEYA OLASI COVID-19)

Öneri 1

COVID-19 ciddi pnömonisi olan hastalarda fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından değerlendirilerek kriterleri uygun olan hastaya bireyselleştirilmiş pulmoner rehabilitasyon programı oluşturulması önerilir.

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından hastanın genel fiziksel değerlendirmesi, ateş, dispne vb. bulguları, kan değerleri, radyolojik bulguları, SpO₂, eklem hareket açıklığı (EHA), kas kuvveti, solunum kas kuvveti, yatak içi aktiviteleri, fonksiyonel kapasitesi, egzersiz kapasitesi ve birlikte bulunan diğer komorbid durumları değerlendirildikten sonra elde edilen bulgulara göre her hastada mevcut kayıplara uygun bir rehabilitasyon programı planlanmalıdır. Bu dönemde uygulanacak pulmoner rehabilitasyonun hastanın dispne, öksürük ve balgam, solunum ve diğer vücut kaslarında oluşabilecek kas kuvvetsizliği, immobilizasyon, anksiyete ve depresyon gibi problemlere yardım edeceği düşünülmekle birlikte, kanıta dayalı tıp bağlamında bir veri bulunmamaktadır. Pulmoner rehabilitasyonun etkinliğinin değerlendirildiği araştırmalardan elde edilen kanıtlar büyük ölçüde kronik akciğer hastalığı olan bireylerde yapılan araştırmalardır [33, 35, 51, 52].

Öneri 2

Pulmoner rehabilitasyon programının uygulanması için hastanın tıbbi açıdan stabil olmasının beklenmesi önerilir.

İlgili hekim tarafından COVID-19 pnömonisi tanısının konulması ve ilaç tedavisinin başlanması sonrasında, genel durumunun stabil hale gelmesi (ateşinin düşmesi, dispnenin azalması, solunum sayısının <30 solunum/dakika olması, SpO₂ > %93 olması gibi) ve virüs yükünün azalması sonrasında (ortalama on gün sonra) pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının başlatılması önerilir.

Bu uygulamalar sırasında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın standart tanımına uygun kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır.

Öneri 3

Hastanın genel durumunda bozulmanın gözlenmesi, akciğer bulgularının kötüleşmesi durumunda pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının durdurulması önerilir.

Hastanın solunum iş yükünde ve dispnede artma olması, solunum hızının > 30 solunum/dakika olması, oksijen tedavisi altında SpO₂ < %93 olması veya başlangıç değerine göre %4'den fazla düşerek hipoksemi ve desatürasyon gelişmesi, noninvaziv ventilasyon (NIV) sırasında FiO₂ > %50 veya PEEP/ CPAP >10 cm H₂O olması, yüksek ateş, göğüs ağrısı ve sıkışma hissi, baş dönmesi, kulak çınlaması, şiddetli başağrısı, görmede bozulma, çarpıntı, aşırı terleme, denge bozukluğu gibi bulgu ve belirtilerin başlaması ve devam etmesi, radyolojik lezyonun 24-48 saat içinde %50'den fazla ilerlemesi durumunda uygulama durdurulmalıdır [38, 39, 49, 53-55].

Öneri 4

Pulmoner rehabilitasyon programı hastanın durumuna göre bireyselleştirilmekle birlikte, temel olarak akut dönem pnömoni için uygulanan yöntemleri içermelidir.

Bu dönemde yukarıdaki bulgu ve belirtiler yakından takip edilerek;

-Yatak pozisyonları verilmesi ve sık pozisyon değiştirme,

- Mobilizasyon (yatak içinde ve yatak yanında hastanın oturtulması, tilt table ile değişen derecelerde ayakta durma pozisyonu verilmeye çalışılması),
- Mobilizasyonu tolere eden hastalarda yürümeye yardımcı cihaz kullanarak progresif ambulasyon,
- Aktif yardımcı veya aktif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri,
- İzometrik kas kuvvetlendirme,
- NMES (nöromüsküler elektrik stimölasyon)(4-6 kas seçilerek),
- Solunum kas kuvveti zayıfsa inspiratuvar kas eğitimi egzersizleri öğretilmesi,
- Balgamı ve prodüktif öksürüğü olan hastalarda insentif spirometri, trifold, flutter breathing cihazı, acepella, kornet, PEP gibi bireysel kullanıma ait cihazların reçetelenmesi ve kullanımının gösterilmesi, bu cihazların kullanımı ile biriken ve santral havayollarına döndürülen balgamın kontrollü öksürük ve huffing manevraları ile dışarı atılmasının gösterilmesi.
- Kuru öksürüğü olup balgamı olmayan hastalarda hava yolu temizleme tekniklerinin kullanılmaması.
- Diafragmatik solunum, hava çevirme tekniği, büyük dudak solunumu gibi kontrollü solunum tekniklerinin kullanılması daha önce KOAH gibi solunum hastalıkları olanlarda denenebilir. Bu tekniklerin kullanımının akut evrede solunum iş yükünü artırabileceği ve hastanın durumunun kötüleşmesine yol açabileceği unutulmamalıdır.
- Nutrisyonel destek; solunum yetmezliği-karbondioksit birikimini azaltmak için karbonhidrattan fakir diyet verilmesi, hipofosfatemi, hipomagnezemi, hipokalsemi gibi solunum yetmezliğini artıran durumlara dikkat edilmesi gereklidir.

Öneri 5

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzman hekimi tarafından hastaya uygun görülen bireysel cihazların kullanımı, mobilizasyon yöntemi ve egzersizler rehabilitasyon ekip elemanlarından biri tarafından tek bir seans ile hastaya gösterilmelidir. Bu uygulamaların hepsi veya bazıları, merkezin var olan koşulları, sağlık personeli ve KKE kaynaklarına göre, FTR hekimi ve mevcut sağlık personeli (hemşire, fizyoterapist, iş uğraşı terapisti) tarafından yapılabilir [50]. Hastaya öğretilen günlük uygulamaların takibinin yapılması önerilir.

Bu uygulamalar sırasında T.C. Sağlık Bakanlığı'nın standart tanımına uygun kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır.

COVID-19 ENFEKSİYONUNDA AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU DÖNEMİ

Öneri 1

COVID-19 ARDS döneminde olan hastalarda pulmoner rehabilitasyon önerilmez.

Aktif ve akut dönemde bulunan (yoğun bakıma kabulünün ilk 10 gününde olan vakalar), ateşi bulunan, solunum hızı > 30 solunum/dk olan, oksijen saturasyonu oksijen tedavisine rağmen %93'ün altında bulunan, non invasiv mekanik ventilatörde $FiO_2 > \%50$ olan ve pozitif ekspiratuar basınç (PEEP)/sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) >10 cm H₂O üzerinde olanlar, respiratuvar streste olanlar, bradikardi, taşikardisi veya değişken aritmisi bulunanlar, şok tablosunda, derin sedasyonda olanlar, radyolojik ilerlemesi 24 saattir devam eden bireylere pulmoner rehabilitasyon yapılması uygun ve hasta için güvenli değildir [38, 39, 49, 53-55].

Öneri 2

COVID-19 ARDS döneminde olan hastalarda genel rehabilitasyon prensipleri içinde yoğun bakımda bakım verenler tarafından yapılması gerekenler dikkatle uygulanmalıdır [38]. Viral yükün daha fazla olduğu hastalığın ilk 7-10 günü geçtikten sonra hastanın rehabilitasyona alınması daha uygun olur.

Genel rehabilitasyon prensipleri;

-Ventilatörden ayırma zorluğu açısından hasta takip edilmeli ve spontan solunum konusunda takipleri yapılmalıdır.

-Ventilatör ilişkili pnömoniden kaçınmak amacıyla yarı oturur pozisyon uygulanmalı mümkün olan tüm aspirasyon süreçleri kapalı sistemlerle gerçekleştirilmelidir. Ayrıca hastalar özellikle posterior alanlarının tutulumu açısından takip edilmeli, mümkünse oksijenasyonu arttıran yüzüstü pozisyon 12-16 saat boyunca denenmelidir. Bu süreçte supin pozisyondan pron pozisyona geçişte öncelik hastanın güvenliği sağlanmalı ve üzerinde bulunan tüm kateterlerin güvenli bir şekilde takibi sağlanmalıdır.

-Venöz tromboemboliden korunmalı, basınçlı çoraplar, özellikle riskli hasta grubunda yarar/zarar oranı gözetilerek antikoagülan kullanımına karar verilmelidir.

-Supin ve pron, her iki pozisyonda da yatak yarası takibi yapılmalıdır. Yatak pozisyonlarına dikkat edilmesi gereklidir.

-Eklem kontraktürleri konusunda dikkatli olunmalıdır. Özellikle omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği gibi ana eklemlerde kontraktürlerin ilk 10 gün sonrası oluşabileceği bilinerek hasta supin pozisyona geçtiğinde günde bir defa, belirlenen eklemler için 15 tekrar eklem hareket açıklığı egzersizleri yapılmalıdır. Hastanın katılabildiği durumlarda kendi yapması sağlanmalı, ya da yardımla desteklenmelidir.

-Kas kitlesinde kayıp, yoğun bakım sürecinin uzaması ile ortaya çıkan bir diğer komplikasyon olarak bilindiği için şuuru açık hastalarda kullanılacak NMES gibi elektrik stimülasyon modaliteleri, özellikle büyük kas gruplarına, yanık oluşturmayacak şiddette uygulanmalıdır.

-Nutrisyonel destek; solunum yetmezliği-karbondioksit birikimini azaltmak için karbonhidrattan fakir diyet verilmesi, hipofosfatemi, hipomagnezemi, hipokalsemi gibi solunum yetmezliğini artıran durumlara dikkat edilmesi gereklidir.

-Bu süreçte uygulanacak genel rehabilitasyon prensiplerinin hiçbirisinin hastanın klinik stabilitesini bozmaması gerektiğinden sıkı takibi de yapılmalıdır. Eğer uygulamalar sırasında solunum hızı > 30 solunum/dk, oksijen saturasyonu oksijen tedavisine rağmen %93'ün altında, non invazif ventilatörde $FiO_2 > \%50$ olan ve pozitif ekspiratuvar basınç (PEEP)/sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) >10 cm H₂O üzerinde olması, bradikardi, taşikardi veya değişken aritmisi gibi olayların ortaya çıkması durumunda bu uygulamalar sonlandırılmalıdır [49].

Öneri 3

Akut dönem sonrası klinik bulgularında düzelme olan şuuru açık hastanın nekahat döneminde olması ve kliniğinin hızla bozulma riski nedeniyle, rehabilitasyon öncesi FTR hekimi hastayı yoğun bakım hekimi ile birlikte değerlendirerek klinik stabilite kazandığından emin olmalıdır.

Öneri 4

Akut ve subakut dönem sonrası klinik bulguları düzelmeye başlayıp stabil olan ve mekanik ventilatörden ayrılma sürecinde olan hastanın pulmoner rehabilitasyon uygunluğuna FTR hekimi, yoğun bakım ve enfeksiyon hekimleri ile birlikte karar verir. Pulmoner rehabilitasyon adayı olan ve yoğun bakımda takip edilen hastanın produktif

öksürüğü varsa ciddi pnömoni COVID-19 hastaları için geçerli öneriler ile takip edilebilir.

Öneri 5

ARDS sonrası döneme geçen hasta, yoğun bakımdan çıktıktan sonra, tüm pulmoner rehabilitasyon önerileri ve programı için FTR hekimi tarafından değerlendirilir. Değerlendirme sonrası hastaya özel, pulmoner rehabilitasyon programı yapılır ve programa dahil edilme kriterleri sağlandığında hasta kabul edilir. Tüm ana ve destekleyici basamakların birlikte yavaş yavaş düzeyi arttırılarak program başlatılır ve sıkı takip (semptomlar, kalp ritmi, oksijen saturasyonu, kan basıncı) yapılarak program başlatılır.

ARDS sonrası dönemde hasta değerlendirme sürecine alınır. Değerlendirme sürecinde FTR hekimi tarafından hastanın genel fiziksel değerlendirmesi, kan değerleri, radyolojik bulguları, SpO₂, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti, solunum kas kuvveti, yatak içi aktiviteleri, fonksiyonel kapasitesi, egzersiz kapasitesi ve birlikte bulunan diğer komorbid durumları değerlendirilir ve bir sonraki aşama amacıyla takibe alınır. Halen bu süreçte hastaya respiratuvar kas egzersizleri (inspiratuvar kas eğitimi, ekspiratuvar kas eğitimi, solunum kas stratejileri (kontrollü solunum teknikleri, bronşiyal hijyen teknikleri) ve aerobik kas eğitimi, progresif rezistif egzersizler ve omuz kuşağı ve üst ekstremitte egzersizleri uygulanmaz. Sadece pulmoner rehabilitasyonun destekleyici bileşenleri olan nutrisyonel destek (protein desteği, vitamin C, vitamin E ve vitamin A, çinko ve selenyum desteği gibi), mobilizasyon egzersizleri ve EHA artırıcı uygulamalara başlanabilir.

Rehberin Güçlü Yönleri

Tüm Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de COVID-19 hasta sayısı artmaktadır. Bu rehber ülkemizin sağlık uygulamaları gözetilerek hazırlanmıştır. Hastanelerde görev yapan FTR

uzmanları başta olmak üzere tüm hekimler için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Bu rehberin oluşturulmasında görev alan FTR uzman hekimleri, hem pulmoner rehabilitasyon konusunda deneyimli hem de tüm Türkiye’de COVID-19 hastası takip eden hekimlerdir. Bu kılavuz ile COVID-19 tedavi rehberleri eşliğinde hasta değerlendirme tecrübelerini paylaşma fırsatı oluşacaktır.

Rehberin Kısıtlılıkları

Bu rehber yaklaşık 1 (bir) ay önce başlayan COVID-19 pandemisine ait bilimsel verilerin ve pulmoner rehabilitasyon prensiplerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. COVID-19 ve hastaların iyileştikten sonraki durumları ile ilgili bilgilerimiz arttıkça rehberin geliştirilmesi gerekecektir. Rehberin oluşturulmasında zaman sınırlaması nedeni ile pulmoner rehabilitasyon sürecinde yer alan diğer sağlık personelinin görüşüne başvurulmamıştır. COVID-19 akut bir hastalık olduğu ve çok geniş bir yelpazede klinik seyir izlediği için hasta deneyimleri ve görüşlerine bu rehberde yer verilmemiştir.

Güncelleme Zamanı ve Yöntemi

Rehber yayımlandıktan sonra klinik uygulamaların sonuçları ve hastaların orta vadedeki sonuçları değerlendirilmeye başlandıktan sonra 3-6 ay içerisinde daha geniş bir sağlık personeli grubunun katılımıyla güncellenmesi hedeflenmektedir.

Çıkar Çatışması Yönetimi

Kılavuz panel üyelerinin hiçbirisi kılavuz geliştirilmesi öncesinde veya sırasında herhangi bir endüstri veya finansman kaynağından finansal veya finansal olmayan bir destek almamıştır. Tüm panel üyeleri hiçbir çıkar çatışmaları olmadığını kabul etmiştir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 Klinik Sınıflaması [20]

1. Hafif Hastalık	<p>Hastalarda komplike olmayan üst solunum yolu viral enfeksiyonuna ateş, yorgunluk, öksürük (balgam üretimi ile veya balgamsız), anoreksiya, halsizlik, kas ağrısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, burun tıkanıklığı eşlik edebilir.</p> <p>Nadiren, hastalar ishal, bulantı ve kusma ile de başvurabilirler. Yaşlılar ve immün baskılı kişilerde atipik semptomlar olabilir. Gebelikteki fizyolojik değişikliklerle veya gebeliğin dispne, ateş, gastrointestinal semptom veya yorgunluk gibi olumsuz etkileri COVID-19 semptomları ile çakışabilir.</p>
2. Pnömoni	<p>Yetişkinlerde ciddi bulguları veya oksijen destek tedavisi gereksinimi olmaksızın pnömoni.</p> <p>Çocuklarda ciddi olmayan pnömoni; öksürük veya solunum sıkıntısı ve hızlı solunum (dakikada solunum sayısı): < 2 aylık: ≥ 60; 2–11 aylık: ≥ 50; 1–5 yaş: ≥ 40.</p>
3. Ciddi Pnömoni	<p>Ergen veya yetiştirkinde ateş veya solunum yolu enfeksiyonundan şüphelenilmesi ve eşlik eden bir bulgunun olması: solunum hızı > 30 /dk; ciddi respiratuvar distres; veya $SpO_2 \leq \%93$ oda havasında.</p> <p>Çocukta öksürük veya solunum sıkıntısının yanı sıra eşlik eden bir bulgunun olması: santral siyanoz veya $SpO_2 < \%90$; ciddi respiratuvar distres (örn. hırıltı, ciddi göğüs çekintileri); tehlikeli pnömoni bulguları: meme emmekte veya içmekte güçlük, letarji veya bilinç kaybı veya konvülsiyon. Pnömoninin diğer bulguları da eşlik edebilir: göğüste çekilme, hızlı solunum (dakikada solunum sayısı): < 2 aylık: ≥ 60; 2–11 aylık: ≥ 50; 1–5 yaş: ≥ 40.</p>

<p>4. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS - <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)</p>	<p>Başlangıç: Bir hafta içinde bilinen bir klinik durumda, yeni veya kötüleşen respiratuvar semptomlar.</p> <p>Akciğer görüntülemesi (radyografi, Bilgisayarlı tomografi veya akciğer ultrasonu): bilateral volüm yüküyle açıklanamayacak opasiteler, lobar veya akciğer kollapsı, veya nodüller.</p> <p>Pulmoner infiltratların nedeni: Kardiyak yetmezlik veya sıvı yüklenmesi ile tam olarak açıklanamayacak respiratuvar yetmezlik. Bilinen bir risk faktörü olmaması durumunda infiltratların/ödem hidrostatik nedenlerini dışlamak için objektif değerlendirme (örn. ekokardiyografi) gereklidir.</p> <p>Yetişkinlerde oksijen yetmezliği:</p> <ul style="list-style-type: none">•Hafif ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (PEEP veya CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile, veya ventilatörde değilken)•Orta ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile, veya ventilatörde değilken)•Ciddi ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq \text{cmH}_2\text{O}$ ile, veya ventilatörde değilken)•PaO₂ ölçülemiyorsa, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ ARDS düşündürür (ventilatörde olmayan hastalar dahil olmak üzere). <p>Çocuklarda oksijen yetmezliği:</p> <p>Not: OI = Oksijenizasyon İndeksi ve OSI = SpO₂ kullanarak Oksijenizasyon İndeksi. Mümkünse PaO₂-temelli metrik kullan. PaO₂ kullanılamıyorsa, OSI</p>
--	---

	<p>veya SpO_2/FiO_2 oranını hesaplamak için $SpO_2 \leq \%97$ sağlayacak şekilde FiO_2'den ayır:</p> <ul style="list-style-type: none"> •BPAP veya CPAP ≥ 5 cmH₂O tam yüz maskesi ile: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg veya $SpO_2/FiO_2 \leq 264$ •Hafif ARDS (invazif ventilatörde): $4 \leq OI < 8$ veya $5 \leq OSI < 7,5$ •Orta ARDS (invazif ventilatörde): $8 \leq OI < 16$ veya $7,5 \leq OSI < 12,3$ •Ciddi ARDS (invazif ventilatörde): $OI \geq 16$ veya $OSI \geq 12,3$.
5. Sepsis	<p>Yetişkinler: Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyona karşı disregülatuar konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu.</p> <p>Organ disfonksiyonu belirtileri şunlardır: mental durumda değişiklik, zor veya hızlı nefes alma, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, hızlı kalp hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, cilt beneklenmesi veya koagülopati laboratuvar kanıtları, trombositopeni, asidoz, yüksek laktat veya hiperbilirubinemi.</p> <p>Çocuklar: şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon ve biri anormal sıcaklık veya beyaz kan hücresi sayımı olması gereken ≥ 2 yaşa dayalı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriteri.</p>
6. Septik Şok	<p>Yetişkinler: Volüm resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon, vazopresörlerin ortalama arteriyel basınç ≥ 65 mmHg ve serum laktat seviyesini >2 mmol / L tutmasını gerektirir.</p> <p>Çocuklar: Hipotansiyon (sistolik kan basıncı yaş için normalin $<5.$ persentil veya $>2SD$ altında) veya aşağıdakilerden iki veya üçü: mental durum</p>

	değişikliği; taşikardi veya bradikardi (bebeklerde kalp hızı <90/dak veya >160/dak ve çocuklarda kalp hızı <70/dak veya >150/dak); uzamış kapiller dolum (>2 sn) veya zayıf darbe; takipne; benekli veya soğuk cilt veya peteşiyal veya purpurik döküntü; artan laktat; oligüri; hipertermi veya hipotermi.
--	---

Tablo 2. T.C Sağlık Bakanlığı klinik rehberlerine göre COVID-19 poliklinik ve acil servis klinik ve yoğun bakım hospitalizasyon endikasyonları [56].

Hastalık evresi	Hospitalizasyon bölümü	COVID-19 (+)'liği ile birlikte görülen klinik tablo
Komplike olmamış hastalık tablosu olan	Servis	<ul style="list-style-type: none">a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve SPO2 < %93 olmayan,b. Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan,c. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı 40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,d. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar
Hafif pnömoni/Ciddi pnömoni tanımına uyanlar	Servis	<ul style="list-style-type: none">a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı < 30/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi %90 üzerinde olan,b. Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere

		<p>diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan,</p> <p>c. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/μl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer>1000 ng/ml, vb) bulunmayan,</p> <p>d. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta</p>
Hafif pnömoni/Ciddi pnömoni tanımına uyanlar yatış endikasyonları	Yoğun bakım	<p>a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, takipnesi (≥30/dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi %90 altında olan</p> <p>b. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı 40 mg/l veya ferritin>500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunan,</p> <p>c. Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta</p>
Ciddi pnömoni	Yoğun bakım (ileri düzey)	<p>a. Dispne ve solunum distressi olan</p> <p>b. Solunum sayısı>30/dk</p> <p>c. PaO2/FiO2 100/ dk</p> <p>d. Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar</p>

		<p>e. Troponin yüksekliği ve aritmi</p> <p>f. Laktat>2 mmol</p> <p>g. Kapiller geri d6nüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı</p>
--	--	--

Tablo 3. Pulmoner rehabilitasyonda kullanılan egzersizler ve diğer yaklaşımlar

Respiratuvar kas eğitimi	<p>a. İnspiratuvar kas eğitimi:</p> <ul style="list-style-type: none">• İstemli isokapnik hiperpne (Voluntary isocapneic hyperpnea veya normocapneic hyperventilation)• İnspiratuvar rezistif yüklenme (Inspiratory resistive loading)• İnspiratuvar eşik yüklenme (Inspiratory threshold loading)• Değişken eşik yüklenme (Tapered threshold loading) <p>b. Ekspiratuvar kas eğitimi</p>
Solunum Stratejileri	<p>a. Kontrollü solunum teknikleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Büzülmüş dudak solunumu• Segmental solunum (lateral kostal solunum)• Diyafragmatik solunum (abdominal solunum)• Yavaş ve derin solunum• Hava çevirme tekniği• Kurbağa solunumu (Glossofaringeal solunum)• Head-down (trendelenburg) ve öne eğilme (bending forward) postürleri• Abdominal kuşak• Gevşeme egzersizleri <p>b. Bronşiyal hijyen-havayolu temizleme teknikleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Zorlu ekspirasyon teknikleri<ul style="list-style-type: none">○ Kontrollü öksürük manevrası○ Huffing• İnsestif spirometri (<i>sustained maximal inspiration</i>- SMI)• Flutter solunumu (göğüs duvarı veya ağız içi titreşim uygulayan cihazlar)

	<ul style="list-style-type: none"> • Postural drenaj, perküsyon, vibrasyon • Pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) • Aktif solunum teknikleri siklusu (ACBT) • Otojenik drenaj • Mekanik İnsüflatör-Eksüflatör (MI-E) • Intrapulmonary percussive ventilation (IPPV) • Öksürük arttırma teknikleri <ul style="list-style-type: none"> ○ Maksimum Insufflation Kapasite manevrası (MIC) ○ Glossofaringeal solunum ○ Manual yardımcı öksürük (MAC) ○ MI-E ve IPPV
Aerobik/dayanıklılık/endurans	<ul style="list-style-type: none"> • Devamlı/ aralıklı eğitim • Tek Bacakla Bisiklet • İskandinav/Kuzey Yürüme Eğitimi • Aletsiz Yürüme Eğitimi
Dirençli/kuvvetlendirme/rezistans	
Diğer	<p>Üst ekstremitte ve omuz kuşağı egzersizleri</p> <p>Su içi egzersizler</p> <p>Denge eğitimi</p> <p>Nöromusküler elektrik stimülasyonu (NMES): (Diyafram, abdominal ve ekstremitte kaslarına)</p> <p>Nonlinear egzersiz eğitimi</p> <p>Tüm vücut vibrasyonu</p> <p>Yoga eğitimi</p> <p>Tai Chi egzersizleri</p>

Kaynaklar

1. **Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Technical Guidance** [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1]
2. **COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) 2 Nisan 2020** [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf]
3. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, Farzan M, Wohlford-Lenane C, Perlman S, McCray PB, Jr.: **ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia.** *J Virol* 2005, **79**(23):14614-14621.
4. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F: **Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an Analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus.** *J Virol* 2020, **94**(7).
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL *et al*: **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *Nature* 2020, **579**(7798):270-273.
6. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS: **Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.** *Science* 2020, **367**(6483):1260-1263.
7. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R *et al*: **A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9.** *Circ Res* 2000, **87**(5):E1-9.
8. Tortorici MA, Veesler D: **Structural insights into coronavirus entry.** *Adv Virus Res* 2019, **105**:93-116.

9. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ: **Host factors in coronavirus replication.** *Curr Top Microbiol Immunol* 2018, **419**:1-42.
10. Sawicki SG, Sawicki DL: **Coronavirus transcription: a perspective.** *Curr Top Microbiol Immunol* 2005, **287**:31-55.
11. Hussain S, Pan J, Chen Y, Yang Y, Xu J, Peng Y, Wu Y, Li Z, Zhu Y, Tien P *et al*: **Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus.** *J Virol* 2005, **79**(9):5288-5295.
12. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY: **Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer.** *J Thorac Oncol* 2020.
13. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q *et al*: **A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version).** *Mil Med Res* 2020, **7**(1):4.
14. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y: **The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status.** *Mil Med Res* 2020, **7**(1):11.
15. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, Villamizar-Pena R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF *et al*: **Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** *Travel Med Infect Dis* 2020:101623.
16. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y: **Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission.** *Aliment Pharmacol Ther* 2020.

17. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q *et al*: **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** *Lancet* 2020, **395**(10226):809-815.
18. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, Esfahani MA, Civile VT, Marusic A, Jeroncic A *et al*: **Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis.** *J Clin Med* 2020, **9**(4).
19. Covid-19 Türkiye Web Portalı [<https://covid19.tubitak.gov.tr/turkiyede-durum>]
20. **Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected Interim guidance** [[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)]
21. Singhal T: **A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19).** *Indian J Pediatr* 2020, **87**(4):281-286.
22. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G: **Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients.** *Laryngoscope* 2020.
23. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K: **Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** *JAMA Ophthalmol* 2020.
24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X *et al*: **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *Lancet* 2020, **395**(10223):497-506.
25. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gotti M: **What's next after ARDS: Long-term outcomes.** *Respir Care* 2016, **61**(5):689-699.

26. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH: **Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2013, **57**(1):37-45.
27. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S *et al*: **One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2003, **348**(8):683-693.
28. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE *et al*: **Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2011, **364**(14):1293-1304.
29. Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM: **Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit.** *Cochrane Database Syst Rev* 2018, **3**:CD010754.
30. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A: **Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know.** *J Am Coll Radiol* 2020, **17**(4):447-451.
31. **Covid-19 Türkiye Web Portalı** [<https://covid19.tubitak.gov.tr/korunma-tedavi-yontemleri>]
32. **Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)** [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>]
33. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, Hill K, Holland AE, Lareau SC, Man WD *et al*: **An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2013, **188**(8):e13-64.
34. Guell Rous MR, Diaz Lobato S, Rodriguez Trigo G, Morante Velez F, San Miguel M, Cejudo P, Ortega Ruiz F, Munoz A, Galdiz Iturri JB, Garcia A *et al*: **Pulmonary**

- rehabilitation. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2014, **50**(8):332-344.**
35. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, Greening NJ, Heslop K, Hull JH, Man WD *et al*: **British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013, **68** Suppl 2:ii1-30.**
36. Andrianopoulos V, Klijn P, Franssen FM, Spruit MA: **Exercise training in pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 2014, **35**(2):313-322.**
37. **Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization** [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498>]
38. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, D'Abrosca F, Del Monaco C, Gaudiello G, Paneroni M *et al*: **Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Arch Chest Dis* 2020, **90**(1).**
39. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, Hodgson CL, Jones AYM, Kho ME, Moses R *et al*: **Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting. Recommendations to guide clinical practice. *Journal of Physiotherapy* 2020.**
40. **COVID-19 Sonrası Pulmoner Rehabilitasyon.** [<http://www.tsprm.org/haber.php?id=118>]
41. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J *et al*: **Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010, **182**(10):1045-1052.**

42. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS: **The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions.** *ACP J Club* 1995, **123**(3):A12-13.
43. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, Radella F, Garcia I, Maier RV: **Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients.** *Ann Surg* 2002, **236**(6):814-822.
44. Hanson C, Lyden E, Rennard S, Mannino DM, Rutten EP, Hopkins R, Young R: **The relationship between dietary fiber intake and lung function in the national health and nutrition examination surveys.** *Ann Am Thorac Soc* 2016, **13**(5):643-650.
45. Patel V, Dial K, Wu J, Gauthier AG, Wu W, Lin M, Espey MG, Thomas DD, Ashby CR, Jr., Mantell LL: **Dietary antioxidants significantly attenuate hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by enhancing macrophage function via reducing the accumulation of airway HMGB1.** *Int J Mol Sci* 2020, **21**(3).
46. Fowler AA, 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, Fisher B, Thacker LR, 2nd, Natarajan R, Brophy DF *et al*: **Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial.** *JAMA* 2019, **322**(13):1261-1270.
47. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, Ostadi Z, Sanaie S, Saghaleini SH, Nader ND: **The effect of intravenous selenium on oxidative stress in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome.** *Immunol Invest* 2019, **48**(2):147-159.
48. Boudreault F, Pinilla-Vera M, Englert JA, Kho AT, Isabelle C, Arciniegas AJ, Barragan-Bradford D, Quintana C, Amador-Munoz D, Guan J *et al*: **Zinc deficiency primes the lung for ventilator-induced injury.** *JCI Insight* 2017, **2**(11).

49. **Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper.**
[<https://ers.app.box.com/s/825awayvkl7hh670yxbmzfvcw5medm1d>]
50. Bakanlığı S: **Sağlık Bakanlığından Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik.** In., 19 Nisan 2011 edn. Resmi Gazete; 2011.
51. Chinese Association of Rehabilitation M, Respiratory rehabilitation committee of Chinese Association of Rehabilitation M, Cardiopulmonary rehabilitation Group of Chinese Society of Physicai M, Rehabilitation: **[Recommendations for respiratory rehabilitation of COVID-19 in adult]**. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020, **43(0):E029.**
52. Ambrosino N, Clini EM: **Response to pulmonary rehabilitation: toward personalised programmes?** *Eur Respir J* 2015, **46(6):1538-1540.**
53. Zhao HM, Xie YX, Wang C: **Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19.** *Chin Med J (Engl)* 2020.
54. The First Affiliated Hospital ZUSoM: **Handbook of COVID-19 prevention and treatment;** 2020.
55. Yang F, Liu N, Hu JY, Wu LL, Su GS, Zhong NS, Zheng ZG: **[Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)].** *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020, **43(3):180-182.**
56. **COVID-19 Polikliniğine/Acilde Hasta Kabulü ve Takibi (15 yaş ve üzeri vakalar için)** [<https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/docs/2020-03/covid19-hasta-yonetimi-ve-tedavisi-15-yas-uzeri-icin-12042020.pdf.pdf>]