**Post-akut COVID-19 sendromu**

*(Nisan 2021)*

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), küresel sağlık krizlerine ve sağlık kaynaklarının zorlanmasına neden olan COVID-19 (coronavirus disease2019) pandemisinden sorumlu patojendir. COVID-19'dan iyileşen hasta popülasyonu arttıkça, onları saran sağlık sorunlarına dair bir anlayış/görüş oluşturmak çok önemlidir.

* *COVID-19 artık geniş bir tezahür yelpazesine sahip çok organlı bir hastalık olarak kabul edilmektedir.*

Diğer virülent koronavirüs salgınlarından kurtulanlarda tanımlanan ‘post-akut’ viral sendromlara benzer şekilde, akut COVID-19'dan sonra kalıcı ve uzun süreli etkilere ilişkin artan raporlar vardır.

Çoğu üyesi kendilerini ***uzun nakliyeciler*** (‘long haulers’ = [Bir hastalığın, özellikle de Covid-19'un semptomlarından (=etkilerinden) alışılmadık derecede uzun süre acı çeken kişiler ]) olarak tanımlayan hasta savunma grupları, kalıcı semptomlar ve/veya semptomların başlangıcından itibaren 4 haftayı aşan gecikmiş veya uzun süreli komplikasyonlarla karakterize bir sendrom olan akut sonrası (post-akut) COVID-19'un tanınmasına katkıda bulunmuştur.

Bu makalede, akut COVID-19 sonrası, patofizyolojisi ve organa özgü sekelleri hakkındaki güncel literatürün kapsamlı bir incelemesi sunuluyor.

Son olarak, yazarlar**\*** COVID-19'dan kurtulanların multidisipliner bakımı için ilgili hususları tartışıyor ve akut COVID-19 sonrası için yüksek risk altındakilerin belirlenip özel COVID-19 klinikleri aracılığıyla koordineli yönetimi için bir çerçeve öneriyor.

**\***Ani Nalbandian, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine | VOL 27 | April 2021 | 601–615 . [***www.nature.com/naturemedicine***](http://www.nature.com/naturemedicine)

2019 koronavirüs hastalığından (COVID-19) sorumlu patojen olan SARS-CoV-2, dünya çapında benzeri görülmemiş bir ölçekte morbidite ve mortaliteye neden oldu **1.** Birden fazla organ sistemini etkileyebilen COVID-19'un subakut ve uzun vadeli etkileri hakkında bilimsel ve klinik kanıtlar giderek artmaktadır**2.**

İlk raporlar, yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, bilişsel bozukluklar, artralji ve yaşam kalitesinde düşüş gibi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun rezidüel etkilerini göstermektedir**3–5**. Hücresel hasar, sağlam doğuştan gelen bir bağışıklık cevabı inflamatuar sitokin üretimi ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından indüklenen pro-koagülan durum bu sekellere katkıda bulunabilir **6-8**.

2003'teki SARS epidemisi ve 2012'deki MERS salgını da dahil olmak üzere önceki koronavirüs enfeksiyonlarından sağ kalanlar, klinik olarak endişeleri güçlendiren benzer bir kalıcı semptomlar dizilimi göstermiş**9- 15**. Bu hastaların bakımı için kanıta dayalı multidisipliner bir ekip yaklaşımı geliştirerek ve araştırma önceliklerini bilgilendirmek için akut COVID-19'dan iyileşme sonrası sekellerin sistematik olarak incelenmesi gerekmektedir. Akut fazın ötesinde hasta bakımı ihtiyaçlarının kapsamlı bir şekilde anlaşılması, ayaktan tedavi ortamında entegre çok uzmanlıklı bakım sağlamak üzere donatılacak olan COVID-19 klinikleri için altyapının geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

* Akut sonrası COVID-19 zaman çizelgesinin tanımı gelişirken, replikasyon yetkili/yeteneği olan SARS-CoV-2 3 hafta sonrasında izole edilemediğinden bu tanımın - “ COVID-19'un akut semptomlarının başlangıcından itibaren 3 veya 4 haftanın ötesinde semptomların kalıcılığını veya sekel gelişimini” içermesi önerilmiştir**16,17,18**.

Bu ‘Post-covıd sendromuna odaklanmış gözden geçirme makalesi’nin amacı doğrultusunda, sendrom “akut COVID-19 sonrası” semptomların başlangıcından 4 hafta sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kalıcı semptomları ve/veya gecikmiş veya uzun vadeli komplikasyonları olarak tanımlandı (*Figür*  ***1***).

 

**Figür 1.** **Akut sonrası COVID-19 zaman çizelgesi.** Akut COVID-19 genellikle semptomların başlangıcından itibaren 4 haftaya kadar sürer ve bunun ötesinde replikasyona uygun SARS-CoV-2 izole edilmemiştir. Akut sonrası COVID-19, semptomların başlangıcından itibaren 4 haftayı aşan kalıcı semptomlar ve/veya gecikmiş veya uzun vadeli komplikasyonlar olarak tanımlanır. Akut sonrası COVID-19'da gözlenen yaygın semptomlar özetlenmiştir.

*Son literatüre dayanarak, ayrıca iki kategoriye ayrılmıştır:*

1. Akut COVID-19'un 4-12 hafta sonrasında ortaya çıkan semptom ve anormallikleri içeren subakut veya devam eden semptomatik COVID-19; ve (2) akut COVID-19'un başlangıcından 12 hafta sonra devam eden veya mevcut olan ve alternatif tanılarla ilişkilendirilemeyen semptom ve anormallikleri içeren kronik veya COVID-19 sonrası sendrom**17,19**.

Burada, akut COVID-19 sonrası epidemiyolojiyi ve organa özgü sekelleri özetleniyor ve bu hastaların COVID-19 kliniklerinde disiplinler arası kapsamlı bakımı için yönetim hususları ele alınıyor. (**Tablo- 1** ve *Figür* ***2***).

Tablo-1:**Organ sistemine göre akut sonrası COVID-19'un özeti**

****

***(Tablo 1 devam)…***

****

****

**Figür 2. COVID-19 kliniklerinde disiplinler arası yönetim.** COVID-19 kliniklerinde akut COVID-19'dan kurtulanlara entegre ayakta tedavi sağlamak için multidisipliner işbirliği esastır. Kaynaklara bağlı olarak, akut COVID-19 sırasında ciddi hastalığı olanlar ve/veya yoğun bakım ünitesinde bakım gereksinimi, ileri yaş ve organ komorbiditelerinin ((önceden var olan solunum yolu hastalığı, obezite, diyabet, hipertansiyon, kronik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, organ nakli sonrası veya aktif kanser)) varlığı olarak tanımlanan, akut COVID-19 sonrası için yüksek risk altında olanlar için önceliklendirme düşünülebilir. Pulmoner/kardiyovasküler yönetim planı, COVID-19 pnömonisi ile hastaneye yatırılan hastalar için bir kılavuz belgeden uyarlanmıştır**76**. **Kısaltmalar:** 6YM- 6 dakika yürüme msafesi; PFT- Pulmoner fonksiyon testleri; HRCT- Yüksek çözünürlüklü tomografi; PTSD- Post-travmatik stres bozukluğu; AKI- Akut böbrek hasarı.

**Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Çin'den yapılan çalışmalar, akut COVID-19 nedeniyle hastanede yatışta kurtulanlar için sonuçları bildiren çalışmalarla birlikte, COVID-19'un akut bulaşıcı sonuçları hakkında ilk raporlar ortaya yeni çıktı.

* Amerika Birleşik Devletleri, Michigan'daki 38 hastaneden yapılan gözlemsel bir kohort çalışması, tıbbi kayıt soyutlama ve telefon anketlerini kullanarak 60. günde canlı olarak taburcu edilen 1.250 hastanın sonuçlarını değerlendirdi ((buradan sonra bu makalede “*akut COVID-19 ABD çalışması*” olarak anılacaktır)**20**.
* Çalışma süresi boyunca hastaların %6.7'si öldü, hastaların %15.1'i yeniden hastaneye yatırıldı.
* Bu çalışmada telefon anketini tamamlayan 488 hastanın %32.6'sı, %18.9'u yeni veya kötüleşen semptomlar dahil olmak üzere kalıcı semptomlar bildirdi: Merdiven çıkarken nefes darlığı (%22.9) en sık rapor edilirken, diğer semptomlar arasında öksürük (%15.4) ve kalıcı tat ve/veya koku kaybı (%13.1) vardı.

Avrupa'da yapılan çalışmalarda da benzer bulgular bildirilmiştir.

* İtalya'da kurulan bir akut sonrası ayakta tedavi servisi (bundan böyle “*post-akut COVID-19 İtalyan çalışması* olarak anılacaktır)**3** . ilk semptomun başlangıcından itibaren ortalama 60 günlük takipte akut COVID-19'dan iyileşen ve hastaneden taburcu edilen 143 hastanın %87.4'ünde semptomların devam ettiğini bildirdi.
* Yorgunluk (%53,1), nefes darlığı (%43,4), eklem ağrısı (%27,3) ve göğüs ağrısı (%21,7) en sık bildirilen semptomlardı ve hastaların %55'i üç veya daha fazla semptom yaşamaya devam etti. ‘*EuroQol görsel analog skalası’* ile ölçüldüğü üzere yaşam kalitesinde düşüş, bu çalışmadaki hastaların %44.1'inde kaydedilmiştir.
* Fransa'dan kritik olmayan COVID-19'dan kurtulan 150 kişiye odaklanan bir çalışma, benzer şekilde 60 günlük takipte bireylerin üçte ikisinde semptomların devam ettiğini ve üçte birinin akut COVID-19 başlangıcından daha kötü hissettiğini bildirdi**21**.
* Birleşik Krallık'ta sağ kalan 110 kişinin hastaneye yatışlarından 8-12 hafta sonra**22** ve İspanya'da sağ kalan 277 kişinin hastalık başlangıcından 10-14 hafta sonra yüz yüze ileriye dönük takip çalışmaları**23** ve 100 COVID-19'a ilişkin anket çalışmaları da dahil olmak üzere diğer çalışmalar Birleşik Krallık'ta taburculuktan 4-8 hafta sonra hayatta kalanlar**24**, Amerika Birleşik Devletleri'nde taburculuktan 35 gün sonra 183 hasta**25** ve Fransa'da hastaneden taburcu edilen 120 hasta, kabulden sonraki 100 günde**26** benzer bulgular bildirdi.
* Yorgunluk, dispne ve psikolojik travma sonrası stres bozukluğu (*TSSB [post-traumatic stress disorder (PTSD)* ] ), anksiyete, depresyon, konsantrasyon ve uyku anormallikleri gibi sıkıntı takip sırasında yaklaşık %30 veya daha fazla çalışma katılımcısında kaydedilmiştir.
* Çin'in Vuhan kentinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, akut COVID-19'un uzun vadeli sonuçları, semptom başlangıcından 6 ay sonra 1.733 hastanın kapsamlı kişisel değerlendirmesiyle değerlendirildi (bundan böyle “*akut COVID-19 sonrası Çin çalışması*” olarak anılacaktır)**5.** Çalışma, akut COVID-19 sonrası son organ hasarını değerlendirmek için inceleme anketleri, fizik muayene, (6MWT (6-dakika yürüme testi [6-min walk tests]) ve kan testleri ve seçilmiş vakalarda (PFT'ler (pulmonary function tests [akciğer fonksiyon testleri]), yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı göğüs tomografisi ve ultrasonografi kullanmıştır.
* Hastaların çoğunluğu (%76) en az bir semptom bildirmiştir. Diğer çalışmalara benzer şekilde, yorgunluk/kas zayıflığı en sık bildirilen semptomdu (%63), bunu uyku güçlükleri (%26) ve anksiyete/depresyon (%23) izledi.

Bu çalışmalar, akut sonrası COVID-19 için yüksek risk altındaki kişilerin belirlenmesine yardımcı olacak ilk kanıtları sağladı.

* Akut COVID-19 sırasında hastalığın şiddeti (örneğin, yoğun bakım ünitesine kabulü ve/veya non-invaziv ve/veya invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ile ölçülen) semptomların varlığı veya kalıcılığı (örn. nefes darlığı, yorgunluk/kas zayıflığı ve TSSB), sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanlarında azalma, solunum fonksiyon anormallikleri ve akut COVID-19 sonrası ortamda radyografik anormallikler ile ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir**5,22,24**.
* Ayrıca Halpin ve ark.**24**, 4-8 haftalık takipte önceden var olan solunum yolu hastalığı, yüksek vücut kitle indeksi, ileri yaş ve BAME (Black, Asian and minority ethnic) ve dispne arasında ek ilişkiler bildirmiştir.

Akut COVID-19 sonrası Çin araştırması ayrıca, SARS'tan kurtulanlara benzer şekilde, kadınların 6 aylık takipte cinsiyet farklılıkları gösteren yorgunluk ve kaygı/depresyon yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu bildirdi **15**

* Diyabet, obezite, kronik kardiyovasküler veya böbrek hastalığı, kanser ve organ nakli gibi diğer komorbiditeler, akut COVID-19 **2,27** ile ilgili artan şiddet ve mortalitenin iyi bilinen belirleyicileridir. Kimlerin iyileştiği ise henüz belli değildir.

**Patofizyoloji**

Akut COVID-19'un baskın patofizyolojik mekanizmaları şunları içerir: Direkt viral toksisite; endotelyal harabiyet ve mikrovasküler hasar; immun sistemi düzensizliği (disregülasyon) ve hiperinflamatuar durumun uyarılması; in situ tromboz ve makrotromboz ile sonuçlanan hiperkoagülabilite ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) yolunun uyumsuzluğu**2**. Akut sonrası COVID-19 sekellerinin SARS ve MERS ile örtüşmesi, sorumlu patojenik koronavirüsler arasındaki \*filogenetik (\*filogenetik çeşitli organizma grupları arasındaki evrimsel ilişki) benzerliklerle açıklanabilir. SARS-CoV-2'nin genomik dizi kimliğinin örtüşmesi, SARS-CoV-1 ile %79 ve MERS-CoV ile %50'dir**28,29**. Ayrıca SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 aynı konak hücre reseptörünü paylaşır: ACE2.

Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV-1 ile karşılaştırıldığında ACE2'ye daha yüksek afinitesi gibi kayda değer farklılıklar vardır; bu muhtemelen ACE2 ile temasa aracılık eden spike proteinin reseptör bağlama alanındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

* Diğer yapısal genlerin aksine, spike geni, spike proteinin reseptör bağlama alanında SARS-CoV-1 ile yalnızca amino asit benzerliği %73 ile SARS-CoV-2'de sapmıştır**30**.
* Ayrıca, ek bir S1-S2 bölünme bölgesi SARS-CoV-2, konak proteazları tarafından daha etkili bölünme sağlar ve daha etkili bağlanmayı kolaylaştırır**30,31.**
* Bu mekanizmalar muhtemelen SARS-CoV-2'nin daha etkili ve yaygın olarak yayılmasına katkıda bulunmuştur.

*Akut sonrası COVID-19'un patofizyolojisine katkıda bulunan potansiyel mekanizmalar şunları içerir:*

* (1) virüse özgü patofizyolojik değişiklikler; (2) akut enfeksiyona yanıt olarak immünolojik anormallikler ve inflamatuar hasar; ve (3) kritik hastalık sonrası beklenen sekel.

İlk ikisi daha ayrıntılı olarak tartışılırken aşağıdaki organa özel bölümlerde, yoğun bakım sonrası sendromu artık iyi tanınmakta ve kritik hastalıktan sonra fiziksel, bilişsel ve psikiyatrik alanlarda yeni veya kötüleşen anormallikleri içermektedir**32–36**. Yoğun bakım sonrası sendromunun patofizyolojisi çok faktörlüdür ve kritik hastalık sırasında mikrovasküler iskemi ve hasar, hareketsizlik ve metabolik değişiklikleri içerdiği öne sürülmüştür**34**. Ek olarak, geçmişteki %25-30'u ikincil enfeksiyon geçiren SARS'tan kurtulanlarla ilgili önceki çalışmalara benzer **37,38**, akut COVID-19'dan kurtulanlar bakteriyel, fungal (pulmoner aspergilloz) veya diğer patojenlerle enfeksiyon riski altında olabilir**39- 41**. Fakat, akut sonrası COVID-19'un kalıcı ve uzun süreli sekellerini açıklamaz.

**Pulmoner sekel**

***Epidemiyoloji ve klinik manifestasyonlar-*** COVID-19'dan kurtulanlar arasında nefes darlığından (kronik oksijen bağımlılığı olan veya olmayan) ventilatörden zor ayrılma ve fibrotik akciğer hasarına kadar değişen bir yelpazede pulmoner belirtiler bildirilmiştir. Diğer etiyolojilerin neden olduğu ARDS'den kurtulanlara benzer şekilde, nefes darlığı akut COVID-19'un ötesinde en yaygın kalıcı semptomdur ve 60-100 günlük takipte prevalansı %42-66 arasında değişmektedir**3,20,24,26**.

* Akut COVID-19 sonrası Çin çalışmasında**5**, 6. ayda hastaların yaklaşık dörtte birinde medyan 6 dakikalık yürüme mesafesi normal referans değerlerinden daha düşük olup bu prevelans, SARS ve MERS'den kurtulanlara benzerdi**9**.
* Kalıcı olması nedeniyle ek oksijen ihtiyacı hipoksemi veya uyku sırasında sürekli pozitif hava yolu basıncı veya diğer solunum desteği için yeni gereksinim, akut COVID-19 ABD çalışmasında 60 günlük takipte sırasıyla hastaların %6,6 ve %6,9'unda bildirilmiştir**20**.
* İspanyadan ulusal bir kohort çalışmasında, akut COVID-19 sırasında trakeostomi gerektiren 1.800 hastadan sadece %52'sinde mekanik ventilasyonda 1 ay sonra ayrılma başarılı oldu**42**.
* Difüzyon kapasitesinde azalma, akut hastalığın ciddiyeti ile direk ilişkili önemli bir azalma akut COVID-19 sonrası en sık bildirilen fizyolojik bir bozukluktur**5, 43-46**.Bu SARS ve MERS'den**9**, hafif H1N1 influenzadan**47** ve geçmiş ARDS'den kurtulanlarla**48** ilişkin çalışmalarla tutarlıdır.

Daha az yaygın olmasına rağmen, hastaneye yatırılan COVID-19'dan kurtulanların 3. ve 6. ayda kısıtlayıcı pulmoner fizyolojiye sahip olduğu bulunmuştur**5,49**, bu aynı zamanda tarihsel ARDS'den kurtulan popülasyonlarda da gözlenmiştir**48,50**.

6 ayda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı göğüs tomografisi yapılan 349 hastanın yaklaşık %50'sinde akut COVID-19 Çin çalışmasında en az bir anormal patern bildirildi**5**.

* Bilgisayarlı tomografi ile gözlemlenen anormalliklerin çoğu buzlu cam opasiteleriydi. Bu

çalışmada, bilgisayarlı tomografi ile pulmoner anjiyogramlar elde edilmediğinden kronik pulmoner emboli araştırılamadı. Kronik pulmoner embolinin uzun vadeli riskleri ve buna bağlı pulmoner hipertansiyon şu anda bilinmemektedir. Öncelikli olarak retikülasyonlar veya traksiyon bronşektazisinden oluşan göğüs bilgisayarlı tomografi taramalarında fibrotik değişiklikler, oksijen ihtiyacı ile ayırt edilen hafif-orta vakalarda **45** ve çoğunlukla şiddetli vakalarda yapılan kohort çalışmalarında, hastaneden taburcu edildikten 3 ay sonra hayatta kalanların sırası ile yaklaşık %25 ve %65'inde gözlendi.

* Akut sonrası COVID-19’un pulmoner sekellerinin yaygınlık tahminleri bu çalışmalardan elde edilen sekeller, akut COVID-19'un şiddeti daha fazla olan hastaların (özellikle yüksek oksijen akışlı nazal kanül ve non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon gerekenler) kalıcı difüzyon bozukluğu ve radyografik pulmoner anormallikler (pulmoner fibroz gibi) dahil uzun vadeli pulmoner komplikasyonlar açısından en yüksek risk altında olduğunu göstermektedir**5,22**.

***Patoloji ve Patofizyoloji-*** Viral bağımlı mekanizmalar (alveolar epitel ve endotel hücrelerinin SARS-CoV-2 tarafından invazyonu dahil); ve viral bağımsız mekanizmalar (perivasküler inflamasyon dahil immünolojik hasar gibi) diğer ARDS formları ile uyumlu monositlerin ve nötrofillerin invazyonu ve proteinden zengin eksüdanın alveolar boşluğa ekstravazasyonu ile endotelyal-epitelyal bariyerin bozulmasına katkıda bulunur**51**.

Diffüz alveoler hasarın tüm aşamaları, COVID-19 otopsi serilerinde rapor edilmiş olup, organize ve fokal fibroproliferatif diffüz alveolar hasar hastalığın seyrinde daha sonra görüldü**52,53**ve diğer ARDS etiyolojileri ile uyumludur**54,55**. Nadir miyofibroblast proliferasyonu, mural fibrozis ve mikrokistik bal peteği alanları da kaydedilmiştir.

Bu fibrotik durum, pulmoner fibroz gelişiminde rol oynayan interlökin-6 (IL-6) ve dönüştürücü büyüme faktörü-β gibi sitokinler tarafından da tetiklenebilir **6,56-58** ve bakteriyel kolonizasyona ve ardından enfeksiyona zemin hazırlayabilir**59-61**.

İki otopsi örneği ve akciğer transplantasyonu alıcılarının eksplant akciğerlerinden üç örnek dahil olmak üzere ciddi COVID-19 ile ilişkili pnömonisi olan beş vakadan akciğer dokusunun analizi, kalıcı SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmaksızın son dönem pulmoner fibrozise benzer histopatolojik ve tek hücreli RNA ekspresyon paternleri gösterdi, bazı kişilerde aktif enfeksiyonun çözülmesinden sonra hızlandırılmış akciğer fibrozu geliştirdiğini düşündürmektedir**62**.

COVID-19 hastalarının %20-30'unda pulmoner vasküler mikrotromboz ve makrotromboz gözlenmiştir**63-67**, bu durum diğer kritik hasta popülasyonlarından (%1-10) daha yüksektir**68,69**. Ayrıca endotel hasarının şiddeti ve akciğer otopside görülen mikroanjiyopatili yaygın tromboz, influenzadan kaynaklanan ARDS'de görülenden daha fazladır**70,71**.

***Yönetim için düşünceler-*** COVID-19'dan kurtulanların hastaneden taburculuk sonrası bakımı, profesyonel kuruluşlar tarafından önemli bir araştırma önceliği olarak kabul edilmiştir**72** ve bu hastaların yönetimi için rehberlik hala gelişmektedir**19**.

* FDA onaylı cihazları kullanan evde nabız oksimetresi, kalıcı semptomları olan hastaları izlemek için yararlı bir araç olarak önerilmiştir; ancak destekleyici kanıtlar şu anda eksiktir73,74.
* Bazı uzmanlar ayrıca kalıcı dispnesi olanlar için seri solunum fonksiyon testi (SFT)'ler ve 6 dakika yürüme testi (6DYT)'lerin yanı sıra 6. ve 12. ayda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı göğüs tomografisi ile değerlendirme önermiştir**75**.
* İngiliz Toraks Derneği'ne göre, hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 3 ayda COVID-19'dan kurtulanları değerlendirmek için kullanılan algoritmalar, akut COVID-19'un ciddiyetine ve hastanın YBÜ düzeyinde bakım alıp almadığına dayanmaktadır**.76**.
* Hem şiddetli hem de hafif-orta COVID-19 grupları için algoritmalar, klinik yargıya göre SFT'ler, 6DYT'ler, balgam örneklemesi ve ekokardiyogramın dikkate alınmasıyla birlikte tüm hastalarda 12 haftada klinik değerlendirme ve göğüs röntgeni önermektedir. Bu 12 haftalık değerlendirmeye dayanarak, hastaların ayrıca yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı göğüs tomografisi, pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyogram veya ekokardiyogram ile değerlendirilmeleri veya takipten taburcu olmaları önerilir.
* Bu 12 haftalık değerlendirmeye ek olarak, solunum, psikiyatrik ve tromboembolik sekellerin yanı sıra rehabilitasyon ihtiyaçları için daha erken bir klinik değerlendirme, Şiddetli pnömonisi olanlar, YBÜ bakımı gerektirenler, yaşlılar veya birden fazla komorbiditesi olanlar olarak tanımlanan şiddetli akut COVID-19 hastalarına taburculuktan 4-6 hafta sonra önerilir.
* Hastaneden taburcu olduktan 6 hafta sonra organize pnömonisi olan COVID-19'dan kurtulan Birleşik Krallıktan bildirilen küçük bir kohort’da önemli semptomatik ve radyolojik düzelmenin ön/ilk gözleminin önerdiği gibi, kortikosteroidlerle tedavi, COVID sonrası inflamatuar akciğer hastalığı olan bir hasta alt grubunda faydalı olabilir**77**. Akut COVID-19 Çin çalışmasında 6 aylık takipte akut COVID-19 sırasında steroid kullanımı difüzyon bozukluğu ve radyografik anormallikler ile ilişkili değildi**5**.

İnfluenza A (H1N1)’ye bağlı ARDS**78** sonrası fibroproliferatif akciğer hastalığı için daha önce akciğer nakli yapılmıştı. COVID-19 sonrası pulmoner fibrozu önlemeye yönelik antifibrotik tedavilerin klinik çalışmaları, denemeleri devam etmektedir**81**.

**Hematolojik sekel**

***Epidemiyoloji ve klinik manifestasyonlar-*** Akut sonrası tromboembolik olaylara ilişkin geriye dönük veriler, küçük örnekleme büyüklüğü, sonuç belirlemede değişkenlik ve yetersiz olmakla sınırlı olsa da sistematik takip ile akut COVID-19 sonrası durumda venöz tromboembolizm (VTE) sıklığının <%5 olduğu öne sürüldü.

Amerika Birleşik Devletleri'nden taburculuk sonrası tromboprofilaksisi olmayan 163 hastanın tek merkezli bir raporu, taburculuğun ardından 30. günde kümülatif tromboz insidansının segmental pulmoner emboli, intrakardiyak trombüs, tromboze arteriyovenöz fistül ve iskemik inme dahil %2.5 bildirildi**82**. Bu olayların medyan süresi taburcu olduktan sonra 23 gündü. Aynı çalışmada, taburcu olduktan sonraki 30. günde, çoğunlukla mekanik düşmelere bağlı olarak, %3.7'lik bir kümülatif kanama insidansı vardı.

 Birleşik Krallık'tan bildirilen retrospektif çalışmalarda benzer VTE oranları görüldü**83,84**..

Belçika'dan taburculuk sonrası 6 haftalık takipte yapılan prospektif bir çalışmada 102 hastada d-dimer seviyeleri ve venöz ultrason değerlendirildi; %8'i taburculuk sonrası tromboprofilaksi almıştır**85**. Yalnızca bir asemptomatik VTE olayı rapor edildi. Benzer şekilde, akut COVID-19 Çin çalışmasında alt ekstremite ultrasonografisi olan 390 katılımcıda (akut COVID-19 şiddeti daha yüksek olanları dahil etmek için tabakalı bir örnekleme prosedürü kullanılarak seçilmiş) DVT görülmedi**5**. CORONA-VTE, CISCO-19 ve CORE-19 gibi devam eden daha büyük çalışmalar, bu tür komplikasyonların daha kesin oranlarının belirlenmesine yardımcı olacaktır**86,87**.

***Patoloji ve patofizyoloji-*** Yaygın damar içi pıhtılaşmanın karakteristik tüketim koagülopatisinin aksine, COVID-19 ile ilişkili koagülopati, hiperinflamatuar ve hiper koagülabil durum ile tutarlıdır**88,89**.

* Bu, akut COVID-19'da kanama komplikasyonlarından ziyade orantısız derecede yüksek trombotik oranları (%20-30) açıklayabilir**90**.
* Tromboinflamasyon mekanizmaları arasında endotel hasarı**70,91-93**, kompleman aktivasyonu**94-96**, trombosit aktivasyonu ve trombosit-lökosit etkileşimleri **97-99**,nötrofil hücre dışı tuzakları**95,100,101**, pro-inflamatuar sitokinlerin salımı**102** , normal pıhtılaşma yollarının bozulması**103** ve hipoksi**104** dahil, trombotik mikroanjiyopati sendromlarının patofizyolojisine benzer**105**.
* Akut COVID-19 sonrası aşamada trombotik komplikasyon riski, muhtemelen hiperinflamatuar durumun süresi ve ciddiyeti ile bağlantılıdır, ancak bunun ne kadar sürdüğü bilinmemektedir.

***Yönetim için düşünceler-*** Kesin kanıt henüz mevcut olmasa da, ayakta tedavi görenlerde hastaneden çıktıktan sonra uzamış (6 haftaya kadar) ve “uzamış primer tromboprofilaksi” (45 güne kadar) akut faz sırasında trombotik komplikasyonlarda görülen artış göz önüne alındığında, COVID-19'da daha olumlu bir risk-fayda oranına sahip olabilir**106,107.**

* Yüksek d-dimer seviyeleri (normalin üst sınırının iki katından fazla), kanser ve hareketsizlik gibi komorbiditelere ek olarak, post-akut tromboz riski en yüksek olan hastaların risk sınıflandırmasına yardımcı olabilir; bununla birlikte, riske karşı fayda için şu anda bireysel hasta düzeyindeki değerlendirmeler önerileri belirlemelidir**86,108-110**.
* Doğrudan oral antikoagülanlar ve düşük moleküler ağırlıklı heparinler, terapötik seviyelerin sıklıkla izlenmesine gerek olmaması ve ayrıca ilaç-ilaç etkileşimi riskinin daha düşük olması nedeniyle K vitamini antagonistlerine göre tercih edilen antikoagülasyon ajanlarıdır**108,109.**
* Provoke edilmiş VTE'ye benzer şekilde, görüntülemeyle doğrulanmış VTE'si olanlar için terapötik antikoagülasyon ≥3 ay boyunca önerilir72,111.
* COVID-19'da tromboprofilaksi için bir alternatif olarak veya antikoagülan ajanlarla birlikte Aspirin gibi antitrombosit ajanlar henüz tanımlanmamıştır ve şu anda ayakta tedavi görenlerde uzun süreli birincil tromboprofilaksi stratejisi olarak araştırılmaktadır (ACTIV4).
* Uygun olduğunda tüm hastalara fiziksel aktivite ve ambulasyon önerilmelidir**102**.

**Kardiovasküler sekel**

***Epidemiyoloji ve klinik manifestasyonlar-*** 60 günlük takipte COVID-19'dan kurtulanların **~**%20'sine kadar göğüs ağrısı bildirilirken**3,21,** devam eden çarpıntı ve göğüs ağrısı, akut COVID-19 Çin çalışmasında 6 aylık takipte sırasıyla %9 ve %5 olarak bildirilmiştir**5.**

Artmış stres kardiyomiyopati insidansı pandemi öncesi dönemle karşılaştırılan COVID 19 pandemisinde sırası ile %7.8’ e karşı %1.5- 1.8. Bu hastalarda mortalite ve yeniden hastaneye yatış oranları benzer olsa da, pandemi öncesi dönemlere benzerdir**112.**

 MRG ile elde edilen ön veriler, bu verilerin tekrarlanabilirliği ve tutarlılığı tartışılsa da, bir COVID-test merkezinde COVID-19 tanısı konduktan sonra 2 aydan fazla bir süre içinde devam eden miyokard inflamasyonunun %60'a varan oranlarda mevcut olabileceğini gösterildi**113.**

* Hafif veya asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 26 yarışmacı kolej sporcusu üzerinde yapılan bir çalışmada, kardiyak MRG, katılımcıların %15'inde miyokardit ve diğer %30,8'inde önceki miyokard hasarının tanısal özelliklerini ortaya çıkardı**114.**

***Patoloji ve patofizyoloji-*** Post***-***akut COVID-19'da kardiyovasküler sekelleri sürdüren mekanizmalar arasında direkt viral invazyon, ACE2'nin aşağı regülasyonu, miyokard, perikardiyum ve iletim sisteminin yapısal bütünlüğünü etkileyen inflamasyon ve immünolojik yanıtını ihtiva eder. 39 COVID-19 vakasında yapılan otopsi çalışmaları, hastaların %62,5'inin kalp dokusunda virüs tespit etti**115.** Sonraki inflamatuar yanıt, kardiyomiyosit ölümüne ve hücreden hücreye yapışma için önemli olan dezmozomal proteinlerin fibro-yağlı yer değiştirmesine yol açabilir**116,117.**

* SARS'tan kurtulanların uzun vadeli değerlendirmesinde gözlemlendiği gibi, iyileşen hastalar sürekli olarak artan kardiyometabolik gereksinime sahip olabilir**118.**

Bu, azalmış kardiyak rezerv, kortikosteroid kullanımı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) düzensizliği ile ilişkili olabilir.

* Miyokardiyal fibrozis veya hasar oluşumu ve viral enfeksiyondan kaynaklanan kardiyomiyopati, tekrarlayan aritmilere yol açabilir**119**.
* COVID-19 ayrıca kardiyomiyosit iyon kanalı ekspresyonunu modüle ederek ventriküler aksiyon potansiyellerini uzatabilen IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktörü-α gibi sitokinlere bağlı yüksek katekolaminerjik duruma bağlı olarak aritmileri de sürdürebilir**120**.

Viral hastalıktan sonra otonom disfonksiyon, daha önce postural ortostatik taşikardi sendromu ve uygunsuz sinüs taşikardisi, adrenerjik modülasyonun bir sonucu olarak bildirilmiştir**121,122**.

***Yönetim için düşünceler-*** Seri klinik ve elektrokardiyogram ve ekokardiyogram ile görüntüleme değerlendirmesi akut enfeksiyon sırasında kardiyovasküler komplikasyonları veya kalıcı kardiyak semptomları olanlarda 4-12 haftada düşünülebilir76,123. Mevcut kanıtlar gelişmiş kardiyak görüntülemenin rutin kullanımını desteklememektedir, bu durum vaka bazında değerlendirilmelidir.

* COVID-19 ile ilgili kardiyovasküler komplikasyonları olan yarışmacı sporcular için öneriler, kardiyak MRG veya troponin normalizasyonu ile miyokardiyal inflamasyonun çözülmesine kadar 3-6 ay boyunca rekabetçi sporlardan veya aerobik aktiviteden uzak durmayı içerir124,125.
* RAAS inhibitörlerinin kullanımıyla artan ACE2 seviyeleri ve akut COVID-19 riski ile ilgili başlangıçtaki teorik endişelere rağmen, bunların güvenli olduğu gösterilmiştir ve stabil kardiyovasküler hastalığı olanlarda devam edilmelidir**126,127**. Bunun yerine RAAS inhibitörlerinin aniden kesilmesi potansiyel olarak zararlı olabilir**128**.
* Ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda, kılavuzların yönlerdiği tıpsal tedavi tolere edildiği şekilde başlatılmalı ve optimize edilmelidir**129**. COVID-19'lu 3.080 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada, kılavuza yönelik tıbbi tedavinin geri çekilmesi, akut ile akut sonrası fazda daha yüksek mortalite ile ilişkilendirildi **130**.
* Postural ortostatik taşikardi sendromu ve uygunsuz sinüs taşikardisi olan hastalar, kalp hızı yönetimi ve adrenerjik aktiviteyi azaltmak için düşük dozlu bir beta blokerden yararlanabilir**131**. COVID-19 sonrası fibrotik pulmoner değişiklikleri olan hastalarda antiaritmik ajanların (örneğin, amiodaron) gibi ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir.

**NöroPsikiyatrik sekel**

***Epidemiyoloji ve klinik manifestasyonlar-*** Kronik post-SARS sendromuna benzer şekilde, COVID-19'dan kurtulanlar, kronik halsizlik, yaygın miyalji, depresif semptomlar ve onarıcı olmayan uyku (non-restorative sleep)’dan oluşan post-viral bir sendrom bildirmiştir**133,134.**

* COVID-19'un diğer akut sonrası belirtileri arasında migren benzeri baş ağrıları**135,136** (genellikle geleneksel analjeziklere dirençli**137**) ve yüksek sitokin seviyelerine atfedilen geç başlangıçlı baş ağrıları bulunur. 100 hastayı kapsayan bir takip çalışmasında, yaklaşık %38'inde 6 haftadan sonra devam eden baş ağrıları vardı**138**. Tat ve koku kaybı, 6 aya kadar olan takiplerde hastaların yaklaşık onda birinde diğer semptomların çözülmesinden sonra da devam edebilir**5,20,22,26**. Konsantrasyon, hafıza, alıcı dil ve/veya yürütme işlevi ile ilgili zorluklar olarak kendini gösterebilen ‘beyin sisi’ dahil **139-141**, bilişsel algılama bozulmaları, dalgalanmalar olsun veya olmasın kaydedildi.

COVID-19'lu bireyler, ilk enfeksiyondan aylar sonra devam eden veya ortaya çıkan bir dizi psikiyatrik semptom yaşar**142**.

İtalya'da hastaneye yatıştan 1 ay sonra COVID-19'dan kurtulan 402 kişiden oluşan bir kohortta, yaklaşık %56'sı psikiyatrik sekel için değerlendirilen alanlardan en az biri (PTSD, depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve obsesif kompulsif semptomatoloji) pozitif olarak tarandı**143**. Daha önce ciddi koronavirüs enfeksiyonu geçirmiş hastalara benzer şekilde, COVID-19'u takip eden hastaların yaklaşık %30-40'ında klinik olarak anlamlı depresyon ve anksiyete bildirilmiştir**11,12,15,143,144**. Akut COVID-19 Çin çalışmasındaki 6 aylık takipte hastaların yaklaşık dörtte birinde anksiyete, depresyon ve uyku güçlükleri mevcuttu**5**. Özellikle, hastaneye yatış gerektiren COVID-19 hastalarının yaklaşık %30'unda klinik olarak anlamlı TSSB semptomları bildirilmiştir ve akut enfeksiyon sırasında erken veya aylar sonra ortaya çıkabilir**143,144..**

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 54 sağlık kuruluşundan 62.354 COVID-19 mağdurunun gerçek dünya, büyük ölçekli veri seti analizi tanının 14 ile 90. günleri arasında ilk ve tekrarlayan psikiyatrik hastalık insidansını %18,1 olarak tahmin etmişlerdir**145**. Daha da önemlisi, önceden bilinen bir psikiyatrik hastalığı olmayan 44.759 hastadan oluşan bir alt grup tahmini genel durumu COVID-19 tanısından sonraki 90 gün içinde yeni bir psikiyatrik hastalık tanısı olasılığı %5.8 (anksiyete bozukluğu = %4.7; duygudurum bozukluğu = %2; uykusuzluk = %1.9; demans [≥65 yaş arasında

 = %1,6]) bildirdi . Bu değerlerin tümü, influenza ve diğer solunum yolu enfeksiyonları teşhisi konan hastaların eşleştirilmiş kontrol kohortlarından önemli ölçüde yüksekti.

Diğer kritik hastalıklara benzer şekilde, akut COVID-19'un iskemik veya hemorajik inme**146**, hipoksik-anoksik hasar gibi komplikasyonları, posterior reversibl ensefalopati sendromu**147**ve akut dissemine miyelit**148,149**, kapsamlı rehabilitasyon gerektiren kalan veya devam eden nörolojik defisitlere yol açabilir.

Ek olarak, akut COVID-19 sırasında veya nöromüsküler bloke edici ajanların etkisinden kaynaklanan akut kritik hastalık miyopatisi ve nöropatiler, haftalar ila aylar boyunca kalıcı semptomlar bırakabilir**36,150**.

***Patoloji ve Patofzyoloji-*** COVID-19'da nöropatolojiye katkıda bulunan mekanizmalar, birbiriyle örtüşen direkt viral enfeksiyon, şiddetli sistemik inflamasyon, nöroinflamasyon, mikrovasküler tromboz ve nörodejenerasyon kategorilerinde gruplandırılabilir**139,151-153**. Beyindeki viral partiküllerin varlığı daha önce diğer koronavirüs enfeksiyonlarıyla birlikte rapor edilmiştir154, henüz nöronları infekte eden SARS-CoV-2'ye dair ikna edici bir kanıt yoktur. Ancak otopsi serileri SARS-CoV-2'nin muhtemelen nöronlarda, destekleyici hücrelerde ve beyin damarlarında inflamasyona neden olan kan-beyin ve kan- beyin omurilik sıvısı bariyerleri üzerindeki etkilerle beyin parankiminde ve damarlarında değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir**155,156**. Ayrıca, immün aktivasyon seviyeleri, bilişsel-davranışsal değişikliklerle doğrudan ilişkilidir**157**. İnflamasyonlu (kronik düşük seviyeli beyin inflamasyonu), yeni antijenlere yanıt verme yeteneğinin azalması ve bellek T hücrelerinin birikmesi (yaşlanma ve doku hasarında bağışıklık yaşlanmasının ayırt edici özellikleri**158**), COVID-19'un kalıcı etkilerinde rol oynayabilir**158**.

Diğer önerilen mekanizmalar; (i) sirkumventriküler organlardan (polipeptit hipotalamik hormonların kan-beyin bariyerini (BBB) bozmadan beyni terk etmesine izin veren ve BBB'yi geçmeyen maddelerin beyin fonksiyonundaki değişiklikleri tetiklemesine izin veren yapılar.),**159 (**ii)non-fonksiyonel lenfatik drenajın yanı sıra (iii) olfaktör epitelinin hücre dışı boşluklarındaki viral invazyon ve olfaktör kompleksi yoluyla pasif difüzyon ve aksonal taşımayı içerir**160.**

COVID-19 hastalarında yüksek periferik kan nörofilament hafif zinciri seviyeleri gibi beyin hasarının biyomarkerleri şiddetli enfeksiyonlarda daha kalıcı bir artışlabulunmuş ve daha kronik nöronal hasar olasılığını düşündürmüştür**.**161,162

* COVID-19'lu kritik hastalardaki COVID sonrası ***Beyin sisi*** (problemi konuşulanları anlamama, kafa karışıklığı ya da düşünceleri netleyememe beyin sisinin başlıca göstergeleri arasında yer alıyor. Bu semptomlar ise sırasıyla; bitkinlik, sinirlilik, odaklanma sorunları, baş ağrısı, unutkanlık, düşük motivasyon, depresyon, kaygı ve kafa karışıklığı şeklinde sıralanıyor) şartlandırma veya PTSD (posttravmatik stres bozukluğu) gibi mekanizmalardan gelişebilir 141.
* Bununla birlikte, hafif COVID-19'dan sonra COVID-19 beyin sisi raporları, disotonomi (Otonom sinir sistemini etkileyen çok çeşitli koşulları ifade etmektedir. Belirtileri bayılma, kardiyovasküler sorunlar ve solunum problemleridir, ayrıca parkinson hastalığı ve diyabet gibi durumlarla bağlantılıdır.)’nin de katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir**163,164**.
* Son olarak, yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen hastaların %20-40'ında meydana gelen, kritik-hastalık sonrası hastalık ortamında uzun vadeli bilişsel bozulma iyi bilinmektedir**165**.

***Yönetim için düşünceler-*** Baş ağrısı gibi nörolojik komplikasyonlar için standart tedaviler uygulanmalı, görüntüleme değerlendirmesi yapılmalı ve refrakter baş ağrısı için ayrıca bir uzmana sevk edilmelidir**166.**

* İleri nöropsikolojik değerlendirme yapılması bilişsel bozukluğu olan hastalarda akut hastalık sonrası ortamda düşünülmelidir. Anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, TSSB, disotonomi ve yorgunluk olan hastaları belirlemek için standart tarama araçları kullanılmalıdır**76,141.**

**Renal sekeller**

***Epidemiyoloji ve klinik manifestasyonlar-*** RRT (renal replacement therapy) gerektiren şiddetli AKI (acute kidney injury) akut COVID-19'lu hastanede yatan tüm hastaların %5'inde ve kritik durumdaki hastaların %20-31'inde, özellikle mekanik ventilasyon gerektiren ciddi enfeksiyonları olanlarda meydana gelir**167-170**. RRT gerektiren hastalarda kısa süreli takip ile yapılan erken çalışmalar, %27-64'ünün 28 günde veya yoğun bakım ünitesinden taburcu olduktan sonra diyalizden bağımsız olduğunu göstermiştir **169,171**.

Azalmış eGFR; Akut COVID-19 Çin çalışmasında 6 ayda hastaların %35'inde 1,73 m2 başına <90 ml dk-1 olarak tanımlanmıştır ve %13'ünde akut COVID-19 sırasında belgelenmiş normal böbrek fonksiyonundan sonra eGFR'de yeni başlangıçlı azalma gelişmiştir.**5**. Yeterli uzun vadeli takip verileriyle, şiddetli ABH için RRT'ye ihtiyaç duyan hastalar, 60 günde 0.46 sağkalım olasılığı ve hayatta kalanlar arasında %84'lük renal iyileşme oranları ile yüksek mortalite yaşarlar**170. 170**.

***Patoloji ve patofizyoloji-*** SARS-CoV-2 böbrek dokusundan izole edilmiştir**172** ve akut tübüler nekroz, COVID-19'daki böbrek biyopsilerinde**173,174** ve otopsilerde**175,176** belirtilen birincil bulgudur.

COVAN (COVID-19-associated nephropathy), akut tübüler hasara ek olarak glomerüler yumağın içe kıvrılmaları ile , fokal segmental glomerülosklerozun kollabe olan varyantı ile karakterize edilir, ve interferon ve kemokin aktivasyonuna yanıt olarak geliştiği düşünülmektedir**177.178**. *APOL1* risk alelleri**\*** ile ilişki şunu düşündürür:

SARS-CoV-2, duyarlı hastalarda insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve diğer virüslere benzer bir şekilde ikinci bir vuruş görevi görür**177**.

Renal mikrosirkülasyondaki trombüs, potansiyel olarak renal hasarın gelişimine katkıda bulunabilir**179.**

**\*** *aPOL 1* (*Apolipoprotein* L1), insanlarda APOL1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Bu gen için iki farklı izoformu kodlayan iki transkript varyantı bulunmuştur. Her ikisi de Afrika kökenli kromozomlarda çok sık görülen ve FSGS ve HIV ile ilişkili nefropati ile güçlü bir şekilde ilişkili olan APOL1 (Apolipoprotein L1) genetik varyantları (G1 ve G2 olarak adlandırılır) tanımlandı. Bu ilişkiler doğrulandı ve ApoL1 varyant proteinlerinin podosit ve belki de böbrek mikrovasküler hasarı için önemini vurgulayarak diğer glomerüler hastalıkları da kapsayacak şekilde genişletildi.

***Yönetim için düşünceler-*** Taburculuk sırasında diyalize bağlı AKI yükü düşük olmakla birlikte, böbrek fonksiyonunun geri kazanılma boyutu görülmektedir.

Sonuç olarak, akut enfeksiyon sonrası evrede kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu olan COVID-19'dan kurtulanlar, AKI'den kurtulan kliniklerinde bir nefrolog ile erken ve yakın takipten fayda görebilir ve bu, önceki ile iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkili desteklenir.**.181**.

**Endokrin sekel**

***Epidemiyoloji ve klinik manifestasyonlar-*** Diyabetik ketoasidoz (DKA), bilinen diyabeti olmayan hastalarda COVID-19 semptomlarının çözülmesinden haftalar veya aylar sonra gözlenmiştir182. Önceden var olan diyabetin artan ciddiyetinin veya DKA'ya yatkınlığın enfeksiyondan sonra ne kadar süre devam ettiği henüz bilinmemektedir ve bu, uluslararası “CoviDiab kayıtları” tarafından ele alınacaktır**183**. Benzer şekilde, klinik tirotoksikozlu subakut tiroidit, solunum semptomlarının çözülmesinden haftalar sonra bildirilmiştir**184,185**. COVID-19 ayrıca yeni başlayan Hashimoto tiroiditi186 veya Graves hastalığı**187** olarak ortaya çıkan latent tiroid otoimmünitesini güçlendirebilir.

***Patoloji ve patofizyoloji-*** Akut COVID-19 sonrası ortamda endokrin manifestasyonlar, doğrudan viral hasarın, immünolojik ve inflamatuar hasarın yanı sıra iyatrojenik komplikasyonların sonuçları olabilir. Önceden var olan diyabet, ilk olarak COVID-19'un akut fazında ortaya çıkabilir ve başlangıçta DKA ile ilişkili olsa bile genellikle insülin dışındaki ajanlarla uzun süreli tedavi edilebilir. Pankreas β hücrelerinde kalıcı hasar olduğuna dair somut bir kanıt yoktur**188**.

Bazı araştırmalar β hücrelerinde ACE2 ve transmembran serin proteaz (TMPRSS2; SARS-CoV-2 hücre girişinde yer alan proteaz) ekspresyonunu gösterse de**189**, insülin üretimindeki primer eksikliğe muhtemelen periferik insülin direnci ile birlikte inflamasyon veya enfeksiyon stres yanıtı gibi faktörler aracılık eder**188**. Şimdiye kadar, COVID-19 ile ilişkili diyabetin akut fazdan sonra tersine çevrilebileceğine veya sonuçlarının COVID-19 uzun yol taşımacılığında (COVID-19 long haulers)**\*** farklılık gösterdiğine dair bir kanıt yoktur.

 **\****COVID-19 long haulers*”= Post-COVID sendromudur, uzun süreli COVID veya uzun- süreli COVID sonrası sendromu ile yaşayan insanlar bazen “uzun nakliyeciler” olarak bilinir, sık kullanılan bir terimdir, sonuçlarının farklı olduğuna dair bir kanıt yoktur.

COVID-19 ayrıca sistemik inflamasyon, immobilizasyon, kortikosteroidlere maruz kalma, D vitamini yetersizliği ve osteoporoz için antirezorptif veya anabolik ajanların kesilmesi ile ilgili kemik demineralizasyonu için risk faktörleri sunar**190**.

***Yönetim için düşünceler-*** Tip 1 diyabetle ilişkili serolojik testler Tip 2 diyabet için geleneksel risk faktörlerinin yokluğunda yeni tanı konmuş diabetes mellituslu hastalarda; ketozis eğilimli tip 2 diyabete ketozis benzeri (eğilimli) risk faktörleri olan hastaları tedavi etmek mantıklıyken**191**, izlemde otoantikorlar ve postpranidial C-peptid ölçümleri tekrarlı alınmalıdır.

SARS-CoV-2 ile ilişkili destrüktif (yıkıcı) tiroidite bağlı gelişen hipertiroidi, kortikosteroidlerle tedavi edilebilir ancak bu durumda yeni başlangıçlı Graves hastalığı da ekarte edilmelidir**184**.

**Gastrointestinal ve hepatobiliyer sekel**

COVID-19'dan kurtulanlarda anlamlı gastrointestinal ve hepatobiliyer sekeller bildirilmemiştir**22**.

* COVID-19'da uzun süreli viral fekal dökülme meydana gelir, viral ribonükleik asit, SARS-CoV-2 enfeksiyon semptomlarının başlangıcından sonra ortalama 28 gün boyunca saptanabilir ve negatif solunum örneklerinden sonra ortalama 11 gün devam eder**192-195**.
* COVID-19, fırsatçı bulaşıcı organizmaların zenginleştirilmesi ve faydalı ortakların tükenmesi dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyomunu değiştirme potansiyeline sahiptir**196.197**. Bağırsak mikrobiyotasının solunum yolu enfeksiyonlarının (bağırsak-akciğer ekseni) seyrini değiştirme yeteneği, daha önce influenza ve diğer solunum yolu enfeksiyonlarında tanınmıştı**198**. COVID-19'da, tipik olarak iyi sağlıkla ilişkilendirilen butirat üreten bir anaerob olan Faecalibacterium prausnitzii, hastalık şiddeti ile ters orantılıdır**196.199**. Çalışmalar şu anda COVID-19'un enfeksiyon sonrası irritabl bağırsak sendromu ve dispepsi (NCT04691895) dahil olmak üzere gastrointestinal sistem üzerindeki uzun vadeli sonuçlarını değerlendirmektedir.

**Dermatolojik sekel**

COVID-19'lu 716 hasta üzerinde yapılan uluslararası bir çalışmada, yetişkinlerde üst solunum yolu semptomlarından dermatolojik bulgulara kadar 7,9 günlük ortalama gecikme süresi ile**201** COVID-19'un dermatolojik belirtileri (%64) veya diğer akut COVID-19 semptomlarıyla (%15) eşzamanlı olarak meydana geldi **200**, Akut COVID-19 Çin çalışmasında, hastaların sadece %3'ü 6 aylık takipte deri döküntüsü kaydetti**5**.

* Baskın dermatolojik şikayet, hastaların yaklaşık %20'sinde görülen saç dökülmesiydi**5,26**.

Saç dökülmesi muhtemelen viral enfeksiyondan kaynaklanan telogen effluvium'a**\*** veya bunun sonucunda ortaya çıkan bir stres tepkisine bağlanabilir**5**.

**\*** Gebelik, beslenme bozukluğu, hastalıklar, emosyonel stres veya kıl folikülünün biyolojik saatini değiştiren diğer metabolik olaylar sonucusaçlı deride anagen evredeki kıl foliküllerinin çok hızlı bir şekilde telogen evreye geçmesine bağlı olarak saç dökülmesinin artmasıdır. Buna Telogen Effluvium (TE) adı verilir. Kadın ve erkeklerde görülen hastalık veya yaşam koşullarından dolayı görülen saç dökülmesi problemidir. TE akut ve kronik olarak iki formda incelenir. Akut ya da klasik TE; yüksek ateş, majör cerrahi ve doğum gibi tetikleyicilerden 2-3 ay sonra ani başlayan yaygın saç kaybı ile kendini gösterir ve 2-3 ay sonra kendi kendini sınırlar. Eğer tetikleyici etken devam ederse olay 6 aydan uzun sürer ve kronik TE olarak adlandırılır. Akut ve kronik TE arasındaki temel fark, sürenin 6 aydan uzun olmasıdır. TE’nin birçok sebebi olabilir. Bunlar arasında tiroid fonksiyon testleri bozuklukları, vit B12, folik asit eksiklikleri, hematokrit, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyinde değişiklikler önemli yer tutar.

**Çocuklarda- Multisistem İnflamatuar sendrom *(****Multisystem inflammatory syndrome in children [MIS-C]* ***)***

***Epidemiyoloji ve klinik manifestasyonlar-*** PIMS-TS [pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2] olarak da adlandırılan MIS-C, <21 yaşında (veya ≤19 yaşında) kişilerde aşağıdaki semptomların varlığı ile tanımlanır:

* *(WHO tanımına göre eski):* Ateş; yüksek inflamatuar marker düzeyleri; çoklu organ disfonksiyonu; mevcut veya yakın tarihli SARS-CoV-2 enfeksiyonu; ve diğer makul tanıların hariç tutulması**203,204**. MIS-C'nin klinik prezentasyonları arasında ateş, karın ağrısı, kusma, ishal, deri döküntüsü, mukokutanöz lezyonlar, hipotansiyon ve kardiyovasküler ve nörolojik sorunlar bulunur **205,206**.

Akut pediatrik bir orta büyüklükte çaplı damar(koroner arterler gibi) vasküliti olan *Kawasaki hastalığı* ile örtüşen özellikler kaydedilmiştir**207**. Bununla birlikte, Kawasaki hastalığı ve MIS-C kohortlarının karşılaştırılması, ayırt edici epidemiyolojik ve klinik özellikler göstermektedir. Kawasaki hastalığı vakaları, <5 yaşındaki çocuklarda ve esas olarak Asya kökenlilerde görülür207, MIS-C'li hastalar tipik olarak >7 yaşındadır, daha geniş bir yaş aralığını kapsar ve Afrikalı, Afro-Karayipli veya İspanyol kökenlidir (Hispanik) **206.208**. MIS-C ve Kawasaki hastalığı arasında karşılaştırılabilir birbirine yakın bir koroner arter anevrizması ve genişlemesi insidansı kaydedilmiştir (sırasıyla %20 ve %25)**206**.

 MIS-C'nin nörolojik komplikasyonları, baş ağrısı, mental durum değişikliği, ensefalopati, kraniyal sinir felçleri, felç, nöbet, reflekslerde azalma ve kas güçsüzlüğü, Kawasaki hastalığına göre daha sık görülür gibi görünmektedir**209,210**.

MIS-C çalışmalarının havuzlanmış bir meta-analizi, hastaların %91,1'inde iyileşme ve %3,5'inde ölüm bildirmiştir**205**. Devam eden çalışmalar bu çocuklarda uzun vadeli sekelleri değerlendirmektedir (NCT04330261).

***Patoloji ve patofizyoloji-*** MIS-C'nin ortaya çıkış zamanlaması (Bahar 2020'de merkez üssündeki en yüksek COVID-19 insidansının (zirvesi) yaklaşık 1 ay gerisindeydi)**211** ve çoğu hastanın akut enfeksiyon için negatif olduğu ancak antikor pozitif olduğu bulgusu, MIS C'nin akut viral enfeksiyondan ziyade anormal ( ‘aberan’ kestirme yolla) edinilmiş bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir**208**.

MIS-C'nin patofizyolojisine ilişkin içgörüler, MIS-C'nin patofizyolojisine ilişkin bilgiler kısmen Kawasaki hastalığı ve bağışıklık kompleksleri, kompleman aktivasyonu, viral konak taklitçiliği yoluyla otoantikor oluşumu ve T hücrelerinin süperantijen stimülasyonu ile ilgili büyük sitokin salınımı ile ilgili olası yaralanma mekanizmaları ile toksik şok sendromundan elde edilebilir**205,211**.

***Yönetim için düşünceler-*** Mevcut öneriler; tanıdan en az 4 hafta sonra koroner arterler normal olarak doğrulanana kadar intravenöz immünoglobulin, yardımcı glukokortikoidler ve düşük doz aspirin ile immünomodülatör tedaviyi içerir**206.**

* - Koroner arter ***z*** skoru\* ≥ 10, belgelenmiş trombozu veya ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan hastalarda enoksaparin veya varfarin ve düşük doz aspirin ile terapötik antikoagülasyon önerilir.

\* *Z skoru nedir:* Öncelikle Kawasaki Hastalığı olan hastalar için yararlı olan bu hesaplayıcı, sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen (LAD) ve sağ ana koroner arter (RCA) için bir z-skoru döndürür. Vücut yüzey alanı için normalize edilen AZ skoru, aynı boyuttaki bir çocuk için ölçülen koroner arter iç çapının ortalama koroner arter çapına kıyasla ne kadar büyük (veya daha küçük) olduğunu gösterir (vücut yüzey alanı hem boy hem de ağırlığı içerir). Ortalama çapa Z puanı 0 olarak atanır. Pozitif Z puanları daha büyük çapları yansıtırken, negatif Z puanları daha küçük çapları yansıtır. Çoğu kişi (~%95) -2 ile +2 arasında koroner arter Z skorlarına sahiptir ve normal koroner arterlere sahip olduğu kabul edilir (aşağıdaki şekle bakın).

 ****

+2.0 ile +2.5'in altındaki bir koroner arter Z skoru (yani, vücut yüzey alanı için normalize edilmiş ortalamanın 2 ila 2,5'ten az standart sapma üzerinde) dilate olarak kabul edilir. Z skoru +2.5 ile +5.0'ın altında olan bir koroner arter küçük anevrizma olarak kabul edilir. +5.0 ile +10.0'ın altındaki AZ skoru büyük anevrizma olarak kabul edilir. +10.0 veya üzeri AZ skoru dev anevrizma olarak kabul edilir.

****

COVID-19 ile İlişkili Enflamatuar Durumlar için Mevcut En İyi Tedavi Çalışması olan ‘ISRCTN69546370’ gibi çalışmalar, tedavi için optimal immünomodülatör ajan seçimini değerlendirmektedir.

* Başvurudan sonra 1-2 ve 4-6 hafta aralıklarla seri ekokardiyografik değerlendirme önerilir**212**.
* Kardiyak MRG, önemli semptomlarla başvuranlarda tanıdan 2-6 ay sonra gösterilebilir.
* Akut fazda geçici sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu < %50) veya fibroz ve inflamasyonu değerlendirmek için kalıcı disfonksiyon.
* Seri elektrokardiyogramların dikkate alınması ve tanı anında iletim anormallikleri olan hastalarda takip vizitlerinde ambulatuar kardiyak monitör kullanılması önerilir.

***Özel düşünceler***

***Irk ve etnik düşünceler-*** Akut COVID-19'un renkli toplulukları orantısız bir şekilde etkilediği kabul edildi**27.213-216**.

Akut COVID-19 ABD çalışmasında hayatta kalanların toplam %51,6'sı siyah **20** iken, Birleşik Krallık araştırmalarında BAME grubu %19-20,9'u oluşturmuştur**22,24**. Birleşik Krallık'tan sadece bir çalışma ırk/etnik köken ilişkisini değerlendirdi ve BAME grubuna mensup bireylerin taburculuktan 4-8 hafta sonra Beyaz bireylere göre dispne yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu bildirdi**24**.

Bu çalışmada BAME ve beyaz katılımcılarda TSSB (PTSB) oranları benzerdi. Ortaya çıkan veriler ayrıca, Afrika kökenli bireylerde COVAN'ın baskın böbrek hasarı paterni olabileceğini düşündürmektedir**177**. MIS-C'nin ayrıca Afrikalı, Afro-Karayipli veya Hispanik etnik kökenli çocukları ve ergenleri orantısız bir şekilde etkilediği bilinmektedir**206,208**. Akut sonrası COVID-19 sekelleri ile ırk ve etnik köken arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ön çalışmalarda belirtilen bu önemli farklılıklar, sosyoekonomik belirleyiciler ve ırksal/etnik farklılıklar, SARS-CoV-2 patogenezinde yer alan faktörlerin ifadesindeki makul farklılıklar ve komorbiditeler dahil (ancak bunlarla sınırlı olmayan) birçok faktörle ilgili olabilir. Siyah bireylerde TMPRSS2'nin daha yüksek nazal epitel ekspresyonu, diğer ırklar/etnik kökenlerle karşılaştırıldığında bildirilmiştir**217**.

***Beslenme ve rehabilitasyon düşünceleri-*** Şiddetli COVID-19, diğer kritik hastalıklara benzer şekilde, katabolik kas erimesine, beslenme güçlüklerine ve kırılganlığa neden olur ve bunların her biri kötü sonuç olasılığının artmasıyla ilişkilidir**36**.

 Bir İtalyan çalışmasında “*Malnutrition Universal Screening Tool*” tarafından değerlendirildiği üzere, COVID-19 hastalarının %26-45'inde yetersiz beslenme kaydedilmiştir**219**. Hastalara (çoğu solunum sıkıntısı, mide bulantısı, ishal ve iştahsızlıktan muzdarip olan ve bunun sonucunda gıda alımında azalma olan) beslenme desteği sağlamaya yönelik protokoller geliştirilmeye devam etmektedir**220**. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değerlendirmelerini ve fonksiyonel kapasite ölçümlerini içeren tüm akut COVID-19 sonrası takip çalışmaları, akut COVID-19 Çin çalışmasında 6 ayda dahil olmak üzere evrensel olarak bu alanlarda önemli açıklar bildirmiştir**3,5,20**. Sistemik enflamasyonun şiddeti göz önüne alındığında şiddetli COVID-19 ve bunun sonucunda ortaya çıkan kırılganlık ile ilişkili yanıt, devam eden klinik çalışmalarda erken rehabilitasyon programları değerlendirilmektedir. ARDS’li kritik hastalarda ve COVID-19'daki ön çalışmalarda hem güvenli hem de etkili oldukları daha önce doğrulanmıştır**221-224**.

İtalya'dakiler gibi model COVID-19 rehabilitasyon birimleri, akut COVID-19 mağdurlarını yutma fonksiyonu, beslenme durumu ve fonksiyonel bağımsızlık ölçütleri açısından halihazırda rutin olarak değerlendirmektedir**219**.

***Hasta savunma grupları*-** Bu pandemiye özgü, kalıcı semptomları belirlemede ve araştırma ve klinik dikkati etkilemede hasta savunuculuk gruplarının oluşturulması ve bunların rolüdür.

Bu tür gruplar şunları içerir: COVID Savunuculuk Değişimi COVID Savunuculuk Değişimi (https://*www.covidadvo cacyexchange.com*); Ulusal Hasta Avukatı VakfıCOVID Bakım Kaynak Merkezi (*https://www. Patientadvocate.*org/covidcare); uzun mesafeli COVID savaşçıları Facebook grupları, BodyPolitic COVID-19 Destek Grubu (*https://www.wearebodypolitic. com/covid19*); Survivor *Corps (https://www.Survivorcorps.com/*) ve COVID-19 için Hasta Liderliğinde Araştırma (*patientresearchcovid19.com*).

 Bu gruplar tarafından yürütülen anketler, akut COVID-19 sonrasının önemli bileşenleri olarak beyin sisi, yorgunluk ve vücut ağrıları gibi kalıcı semptomların belirlenmesine yardımcı oldu. Ek olarak, hastaneye yatış gerektirmeyen hafif-orta hastalığı olan hastalarda semptomların kalıcılığını vurgulamada etkili oldular**225**. Birçoğu kendilerini uzun nakliyeciler olarak tanımlayan bu hasta savunuculuğu gruplarıyla aktif katılım çok önemlidir**226**. Bu grupların iletişim bilgilerinin ve kaynaklarının dağıtımı eczanelerde, muayenehanelerde ve taburcu olduktan sonraki taburcu özetlerinde oluşturulabilir.

**Kaynaklar:**

***Temel kaynak:*** Ani Nalbandian , Kartik Sehga, Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan ,et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine | VOL 27 | April 2021 | 601–615 | www.nature.com/naturemedicine.

1. Dong, E., Du, H. & Gardner, L. An interactive web-based dashboard to

track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 533–534 (2020).

2. Gupta, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.*

**26**, 1017–1032 (2020).

3. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute

Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19.

*J. Am. Med. Assoc*. **324**, 603–605 (2020).

4. Tenforde, M. W. 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, March–June 2020. *Morb. Mortal.*

*Wkly Rep.* **69**, 993–998 (2020).

5. Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients

discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* **397**, 220–232 (2021).

6. McElvaney, O. J. et al. Characterization of the inflammatory response to

severe COVID-19 Illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **202**, 812–821

(2020).

7. Sungnak, W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal

epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* **26**, 681–687

(2020).

8. Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are

associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus

pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 844–847 (2020).

9. Ahmed, H. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute

respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus

outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and

meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* **52**, jrm00063 (2020).

10. Hui, D. S. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on

pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of

survivors. *Thorax* **60**, 401–409 (2005).

11. Lam, M. H. et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute

respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.*

**169**, 2142–2147 (2009).

12. Lee, S. H. et al. Depression as a mediator of chronic fatigue and

post-traumatic stress symptoms in Middle East respiratory syndrome

survivors. *Psychiatry Investig.* **16**, 59–64 (2019).

13. Moldofsky, H. & Patcai, J. Chronic widespread musculoskeletal pain,

fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a

case-controlled study. *BMC Neurol.* **11**, 37 (2011).

14. Ong, K.-C. et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of

severe acute respiratory syndrome. *Eur. Respir. J.* **24**, 436–442 (2004).

15. Lee, A. M. et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1

year after the outbreak. *Can. J. Psychiatry* **52**, 233–240 (2007).

16. Datta, S. D., Talwar, A. & Lee, J. T. A proposed framework and timeline

of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond

acute infection and public health implications. *J. Am. Med. Assoc.* **324**,

2251–2252 (2020).

17. Greenhalgh, T., Knight, M., A’Court, C., Buxton, M. & Husain, L.

Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Brit. Med. J.* **370**,

m3026 (2020).

18. Van Kampen, J. J. A. et al. Duration and key determinants of infectious

virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019

(COVID-19). *Nat. Commun.* **12**, 267 (2021).

19. Shah, W., Hillman, T., Playford, E. D. & Hishmeh, L. Managing the long

term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid

guideline. *Brit. Med. J.* **372**, n136 (2021).

20. Chopra, V., Flanders, S. A. & O’Malley, M. Sixty-day outcomes among

patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* https://doi.org/

10.7326/M20-5661 (2020).

21. Carvalho-Schneider, C. et al. Follow-up of adults with noncritical

COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**,

258–263 (2021).

22. Arnold, D. T. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19

and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort.

*Thorax* https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086 (2020).

23. Moreno-Pérez, O. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and

risk factors: a Mediterranean cohort study. *J. Infect.* https://doi.org/

10.1016/j.jinf.2021.01.004 (2021).

24. Halpin, S. J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in

survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.*

**93**, 1013–1022 (2021).

25. Jacobs, L. G. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days

after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE* **15**, e0243882

(2020).

26. Garrigues, E. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related

quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* **81**, e4–e6 (2020).

27. Williamson, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death

using OpenSAFELY. *Nature* **584**, 430–436 (2020).

28. Lu, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel

coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*

**395**, 565–574 (2020).

29. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z.-L.Characteristics of SARS-CoV-2 and

COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* **19**, 141–154 (2021).

30. Shang, J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2.

*Nature* **581**, 221–224 (2020).

31. Wrobel, A. G. et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein

structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat. Struct.*

*Mol. Biol.* **27**, 763–767 (2020).

32. Needham, D. M. et al. Physical and cognitive performance of patients with

acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding.

EDEN trial follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **188**, 567–576 (2013).

33. Pandharipande, P. P. et al. Long-term cognitive impairment after critical

illness. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1306–1316 (2013).

34. Inoue, S. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology,

prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.* **6**, 233–246 (2019).

35. Kress, J. P. & Hall, J. B. ICU-acquired weakness and recovery from critical

illness. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1626–1635 (2014).

36. Hosey, M. M. & Needham, D. M. Survivorship after COVID-19 ICU stay.

*Nat. Rev. Dis. Prim.* **6**, 60 (2020).

37. Zahariadis, G. et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by

ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria

coinfection based on diagnostic assays. *Can. Respir. J.* **13**, 17–22 (2006).

38. Zheng, Z., Chen, R. & Li, Y. The clinical characteristics of secondary

infections of lower respiratory tract in severe acute respiratory syndrome.

*Chin. J. Respir. Crit. Care Med.* **2**, 270–274 (2003).

39. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel

coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).

40. Lescure, F. X. et al. Clinical and virological data of the first cases of

COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 697–706 (2020).

41. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult

inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.

*Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).

42. Martin-Villares, C., Perez Molina-Ramirez, C., Bartolome-Benito, M.,

Bernal-Sprekelsen, M. & COVID ORL ESP Collaborative Group. Outcome

of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort

study in Spain. *Eur. Arch. Oto Rhino Laryngol.* https://doi.org/10.1007/

s00405-020-06220-3 (2020).

43. Huang, Y. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function

in early convalescence phase. *Respir. Res.* **21**, 163 (2020).

44. Mo, X. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time

of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* **55**, 2001217 (2020).

45. Zhao, Y. M. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related

physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after

recovery. *EClinicalMedicine* **25**, 100463 (2020).

46. Méndez, R. et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann.*

*Am. Thorac. Soc.* https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL (2021).

47. Liu, W., Peng, L., Liu, H. & Hua, S. Pulmonary function and clinical

manifestations of patients infected with mild influenza A virus subtype

H1N1: a one-year follow-up. *PLoS ONE* **10**, e0133698 (2015).

48. Herridge, M. S. et al. Functional disability 5 years after acute respiratory

distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1293–1304 (2011).

49. Shah, A. S. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in

COVID-19-related hospitalisations. *Thorax* https://doi.org/10.1136/

thoraxjnl-2020-216308 (2020).

50. Burnham, E. L. et al. Chest CT features are associated with poorer quality

of life in acute lung injury survivors. *Crit. Care Med.* **41**, 445–456 (2013).

51. Huppert, L. A., Matthay, M. A. & Ware, L. B. Pathogenesis of acute

respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **40**,

31–39 (2019).

52. Carsana, L. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19

cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.*

**20**, 1135–1140 (2020).

53. Schaller, T. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *J.*

*Am. Med. Assoc.* **323**, 2518–2520 (2020).

54. Burnham, E. L., Janssen, W. J., Riches, D. W., Moss, M. & Downey, G. P.

The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome:

mechanisms and clinical significance. *Eur. Respir. J.* **43**, 276–285 (2014).

55. De Michele, S. et al. Forty postmortem examinations in COVID-19

patients. *Am. J. Clin. Pathol.* **154**, 748–760 (2020).

56. Coker, R. K. et al. Localisation of transforming growth factor β1 and

β3 mRNA transcripts in normal and fibrotic human lung. *Thorax* **56**,

549–556 (2001).

57. Le, T. T. et al. Blockade of IL-6 *trans* signaling attenuates pulmonary

fibrosis. *J. Immunol.* **193**, 3755–3768 (2014).

58. Moodley, Y. P. et al. Fibroblasts isolated from normal lungs and those with

idiopathic pulmonary fibrosis differ in interleukin-6/gp130-mediated cell

signaling and proliferation. *Am. J. Pathol.* **163**, 345–354 (2003).

59. Chen, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate

coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* **130**, 2620–2629 (2020).

60. Hendaus, M. A. & Jomha, F. A. COVID-19 induced superimposed bacterial

infection. *J. Biomol. Struct. Dyn*. https://doi.org/10.1080/07391102.2020.177

2110 (2020).

61. Hendaus, M. A., Jomha, F. A. & Alhammadi, A. H. Virus-induced

secondary bacterial infection: a concise review. *Ther. Clin. Risk Manag.* **11**,

1265–1271 (2015).

62. Bharat, A. et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19.

*Sci. Transl. Med.* **12**, eabe4282 (2020).

63. Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. & Wang, F. Prevalence of venous

thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J.*

*Thromb. Haemost.* **18**, 1421–1424 (2020).

64. Klok, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU

patients with COVID-19. *Thromb. Res.* **191**, 145–147 (2020).

65. Leonard-Lorant, I. et al. Acute pulmonary embolism in patients with

COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology*

**296**, E189–E191 (2020).

66. Middeldorp, S. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized

patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1995–2002 (2020).

67. Poissy, J. et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness

of an increased prevalence. *Circulation* **142**, 184–186 (2020).

68. Corrigan, D., Prucnal, C. & Kabrhel, C. Pulmonary embolism: the

diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency

department patients. *Clin. Exp. Emerg. Med.* **3**, 117–125 (2016).

69. Lim, W. et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in

medical–surgical critically ill patients. *Crit. Care Med.* **43**, 401–410 (2015).

70. Ackermann, M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and

angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 120–128 (2020).

71. Lang, M. et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion

abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 1365–1366 (2020).

72. Bai, C. et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an

American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated

International Task Force (29 July 2020). *Eur. Respir. Rev.* **29**, 200287 (2020).

73. Luks, A. M. & Swenson, E. R. Pulse oximetry for monitoring patients with

COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance. *Ann. Am.*

*Thorac. Soc.* **17**, 1040–1046 (2020).

74. Brigham, E. et al. The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT):

a multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting

COVID-19 survivors. *Am. J. Med*. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.

2020.12.009 (2021).

75. Raghu, G. & Wilson, K. C.COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring

the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med.* **8**, 839–842 (2020).

76. George, P. M. et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19

pneumonia. *Thorax* **75**, 1009–1016 (2020).

77. Myall, K. J. et al. Persistent post-COVID-19 inflammatory interstitial lung

disease: an observational study of corticosteroid treatment. *Ann. Am.*

*Thorac. Soc.* https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC (2021).

78. Chang, Y. et al. Lung transplantation as a therapeutic option in acute

respiratory distress syndrome. *Transplantation* **102**, 829–837 (2018).

79. Wang, Q. et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis secondary to

influenza A pneumonia. *Ann. Thorac. Surg.* **108**, e233–e235 (2019).

80. Chen, J. et al. Lung transplantation for an ARDS patient post-COVID-19

infection. *Chest* **157**, A453 (2020).

81. George, P. M., Wells, A. U. & Jenkins, R. G. Pulmonary fibrosis and

COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* **8**,

807–815 (2020).

82. Patell, R. et al. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with

COVID-19. *Blood* **136**, 1342–1346 (2020).

83. Roberts, L. N. et al. Post-discharge venous thromboembolism following

hospital admission with COVID-19. *Blood* **136**, 1347–1350 (2020).

84. Salisbury, R. et al. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous

thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day

follow-up. *Blood Adv.* **4**, 6230–6239 (2020).

85. Engelen, M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients

discharged after COVID-19 hospitalisation. *Res. Pract. Thromb. Haemost*.

https://abstracts.isth.org/ abstract/incidence-of- venous-thromboembolism-inpatients-

discharged-after- covid-19-hospitalisation/ (2021).

86. Spyropoulos, A. C. et al. Scientific and Standardization Committee

communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and

treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with

COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1859–1865 (2020).

87. Mangion, K. et al. The Chief Scientist Office Cardiovascular and Pulmonary

Imaging in SARS Coronavirus Disease-19 (CISCO-19) study. *Cardiovasc.*

*Res.* **116**, 2185–2196 (2020).

88. Pavoni, V. et al. Evaluation of coagulation function by rotation

thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19

pneumonia. *J. Thromb. Thrombolysis* **50**, 281–286 (2020).

89. Chaudhary, R., Kreutz, R. P., Bliden, K. P., Tantry, U. S. & Gurbel, P. A.

Personalizing antithrombotic therapy in COVID-19: role of

thromboelastography and thromboelastometry. *Thromb. Haemost.* **120**,

1594–1596 (2020).

90. Connors, J. M. & Levy, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis

and anticoagulation. *Blood* **135**, 2033–2040 (2020).

91. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.

*Lancet* **395**, 1417–1418 (2020).

92. Goshua, G. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy:

evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* **7**,

e575–e582 (2020).

93. Libby, P. & Lüscher, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur.*

*Heart J.* **41**, 3038–3044 (2020).

94. Ramlall, V. et al. Immune complement and coagulation dysfunction in

adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* **26**, 1609–1615 (2020).

95. Skendros, P. et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil

extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin.*

*Invest.* **130**, 6151–6157 (2020).

96. Cugno, M. et al. Complement activation in patients with COVID-19: a

novel therapeutic target. *J. Allergy Clin. Immunol.* **146**, 215–217 (2020).

97. Hottz, E. D. et al. Platelet activation and platelet–monocyte aggregates

formation trigger tissue factor expression in severe COVID-19 patients.

*Blood* **136**, 1330–1341 (2020).

98. Manne, B. K. et al. Platelet gene expression and function in COVID-19

patients. *Blood* **136**, 1317–1329 (2020).

99. Barrett, T. J. et al. Platelet and vascular biomarkers associate with

thrombosis and death in coronavirus disease. *Circ. Res.* https://doi.org/

10.1161/CIRCRESAHA.120.317803 (2020).

100. Middleton, E. A. et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) contribute to

immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome.

*Blood* **136**, 1169–1179 (2020).

101. Zuo, Y. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* **5**,

e138999 (2020).

102. Bikdeli, B. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in

COVID-19: review and implications for future research. *Thromb. Haemost.*

**120**, 1004–1024 (2020).

103. Nougier, C. et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may

play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J. Thromb.*

*Haemost.* **18**, 2215–2219 (2020).

104. Thachil, J. Hypoxia—an overlooked trigger for thrombosis in COVID-19

and other critically ill patients. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 3109–3110 (2020).

105. Merrill, J. T., Erkan, D., Winakur, J. & James, J. A. Emerging evidence of a

COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev.*

*Rheumatol.* **16**, 581–589 (2020).

106. Bajaj, N. S. et al. Extended prophylaxis for venous thromboembolism after

hospitalization for medical illness: a trial sequential and cumulative

meta-analysis. *PLoS Med.* **16**, e1002797 (2019).

107. Chiasakul, T. et al. Extended vs. standard-duration thromboprophylaxis in

acutely ill medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Thromb.*

*Res.* **184**, 58–61 (2019).

108. Bikdeli, B. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease:

implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC

state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 2950–2973 (2020).

109. Barnes, G. D. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during

the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the

anticoagulation forum. *J. Thromb. Thrombolysis* **50**, 72–81 (2020).

110. *COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions* (American

Society of Hematology, 2020); https://www.hematology.org/ covid-19/covid-19-

and- vte-anticoagulation

111. Moores, L. K. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients

with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel report.

*Chest* **158**, 1143–1163 (2020).

112. Jabri, A. et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus

disease 2019 pandemic. *JAMA Netw. Open* **3**, e2014780 (2020).

113. Puntmann, V. O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance

imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019

(COVID-19). *JAMA Cardiol.* **5**, 1265–1273 (2020).

114. Rajpal, S. et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive

athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* **6**, 116–118

(2021).

115. Lindner, D. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in

confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* **5**, 1281–1285 (2020).

116. Gemayel, C., Pelliccia, A. & Thompson, P. D. Arrhythmogenic right

ventricular cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **38**, 1773–1781 (2001).

117. Siripanthong, B. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the

possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and

management. *Heart Rhythm* **17**, 1463–1471 (2020).

118. Wu, Q. et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve

years after infection. *Sci. Rep.* **7**, 9110 (2017).

119. Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D. & Li, H. The science underlying COVID-19:

implications for the cardiovascular system. *Circulation* **142**, 68–78 (2020).

120. Lazzerini, P. E., Laghi-Pasini, F., Boutjdir, M. & Capecchi, P. L.

Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and

inflammatory cardiac channelopathies. *Nat. Rev. Immunol.* **19**, 63–64 (2019).

121. Agarwal, A. K., Garg, R., Ritch, A. & Sarkar, P. Postural orthostatic

tachycardia syndrome. *Postgrad. Med. J.* **83**, 478–480 (2007).

122. Lau, S. T. et al. Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute

respiratory syndrome (SARS). *Int. J. Cardiol.* **100**, 167–169 (2005).

123. Desai, A. D., Boursiquot, B. C., Melki, L. & Wan, E. Y. Management of

arrhythmias associated with COVID-19. *Curr. Cardiol. Rep.* **23**, 2 (2020).

124. Hendren, N. S., Drazner, M. H., Bozkurt, B. & Cooper, L. T. Jr. Description

and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular

syndrome. *Circulation* **141**, 1903–1914 (2020).

125. Maron, B. J. et al. Eligibility and disqualification recommendations for

competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3:

hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular

cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific

statement from the American Heart Association and American College of

Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 2362–2371 (2015).

126. Bozkurt, B., Kovacs, R. & Harrington, B. Joint HFSA/ACC/AHA statement

addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J. Card. Fail.*

**26**, 370 (2020).

127. Lopes, R. D. et al. Effect of discontinuing vs continuing

angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor

blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with

COVID-19: a randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc.* **325**, 254–264

(2021).

128. Vaduganathan, M. et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors

in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1653–1659 (2020).

129. Guzik, T. J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for

risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* **116**,

1666–1687 (2020).

130. Rey, J. R. et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence

and prognostic implications. *Eur. J. Heart Fail.* **22**, 2205–2215 (2020).

131. Raj, S. R. et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms

in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation* **120**,

725–734 (2009).

132. Kociol, R. D. et al. Recognition and initial management of fulminant

myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association.

*Circulation* **141**, e69–e92 (2020).

133. Fauci, A. International AIDS conference. *YouTube* https://www.youtube.

com/ watch?v=UMmT48IC0us &feature=emb\_logo (2020).

134. Nordvig, A. S. et al. Potential neurological manifestations of COVID-19.

*Neurol. Clin. Pract.* https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000897 (2020).

135. Belvis, R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the

literature. *Headache* **60**, 1422–1426 (2020).

136. Arca, K. N. & Starling, A. J.Treatment-refractory headache in the setting of

COVID-19 pneumonia: migraine or meningoencephalitis? Case report. *SN*

*Compr. Clin. Med.* **2**, 1200–1203 (2020).

137. Bolay, H., Gül, A. & Baykan, B. COVID-19 is a real headache! *Headache*

https://doi.org/10.1111/head.13856 (2020).

138. Pozo-Rosich, P. Headache & COVID-19: a short-term challenge with

long-term insights. In *Proc. AHSAM 2020 Virtual Annual Scientific Meeting*

(Infomedica, 2020); https://www.ahshighlights.com/ summaries-podcasts/

article/ headache-covid-19-a-short- term-challenge-with- long-term-insights

139. Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D. & Brown, R. Immediate

and long-term consequences of COVID-19 infections for the development

of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* **12**, 69 (2020).

140. Ritchie, K., Chan, D. & Watermeyer, T. The cognitive consequences of the

COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* **2**, fcaa069 (2020).

141. Kaseda, E. T. & Levine, A. J. Post-traumatic stress disorder: a differential

diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin. Neuropsychol.* **34**,

1498–1514 (2020).

142. Postolache, T. T., Benros, M. E. & Brenner, L. A. Targetable biological

mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with

SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry* https://doi.org/10.1001/

jamapsychiatry.2020.2795 (2020).

143. Mazza, M. G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors:

role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* **89**,

594–600 (2020).

144. Rogers, J. P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated

with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis

with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* **7**,

611–627 (2020).

145. Taquet, M., Luciano, S., Geddes, J. R. & Harrison, P. J. Bidirectional

associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective

cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* **8**,

130–140 (2021).

146. Trejo-Gabriel-Galán, J. M. Stroke as a complication and prognostic factor of

COVID-19. *Neurologia* **35**, 318–322 (2020).

147. Parauda, S. C. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in

patients with COVID-19. *J. Neurol. Sci.* **416**, 117019 (2020).

148. Ellul, M. A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.*

**19**, 767–783 (2020).

149. Paterson, R. W. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology:

clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* **143**, 3104–3120 (2020).

150. Tankisi, H. et al. Critical illness myopathy as a consequence of COVID-19

infection. *Clin. Neurophysiol.* **131**, 1931–1932 (2020).

151. Muccioli, L. et al. COVID-19-associated encephalopathy and

cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann. Neurol.* **88**, 860–861 (2020).

152. Pilotto, A., Padovani, A. & ENCOVID-BIO Network. Reply to the letter

“COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated

neuroinflammation”. *Ann, Neurol*. **88**, 861–862 (2020).

153. South, K. et al. Preceding infection and risk of stroke: an old concept

revived by the COVID-19 pandemic. *Int J. Stroke* **15**, 722–732 (2020).

154. Desforges, M., Le Coupanec, A., Stodola, J. K., Meessen-Pinard, M. &

Talbot, P. J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in

neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* **194**, 145–158 (2014).

155. Romero-Sánchez, C. M. et al. Neurologic manifestations in hospitalized

patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology* **95**,

e1060–e1070 (2020).

156. Reichard, R. R. et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular

and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta*

*Neuropathol.* **140**, 1–6 (2020).

157. Bortolato, B., Carvalho, A. F., Soczynska, J. K., Perini, G. I. & McIntyre, R.

S. The involvement of TNF-α in cognitive dysfunction associated with

major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments.

*Curr. Neuropharmacol.* **13**, 558–576 (2015).

158. Aiello, A. et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging

strategically? A review of potential options for therapeutic intervention.

*Front. Immunol.* **10**, 2247 (2019).

159. Perrin, R. et al. Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19.

*Med. Hypotheses* **144**, 110055 (2020).

160. Morbini, P. et al. Ultrastructural evidence of direct viral damage to the

olfactory complex in patients testing positive for SARS-CoV-2. *JAMA*

*Otolaryngol. Head Neck Surg*. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.2366

(2020).

161. Ameres, M. et al. Association of neuronal injury blood marker

neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J. Neurol.* **267**,

3476–3478 (2020).

162. Kanberg, N. et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal

injury commonly found in COVID-19. *Neurology* https://doi.org/10.1212/

WNL.0000000000010111 (2020).

163. Novak, P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral

hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of

immunotherapy: a case report. *eNeurologicalSci* **21**, 100276 (2020).

164. Miglis, M. G., Goodman, B. P., Chémali, K. R. & Stiles, L. Re:

‘Post-COVID-19 chronic symptoms’ by Davido et al. *Clin. Microbiol. Infect.*

https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.028 (2020).

165. Sakusic, A. & Rabinstein, A. A. Cognitive outcomes after critical illness.

*Curr. Opin. Crit. Care* **24**, 410–414 (2018).

166. Do, T. P. et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical

practice: SNNOOP10 list. *Neurology* **92**, 134–144 (2019).

167. Robbins-Juarez, S. Y. et al. Outcomes for patients with COVID-19 and

acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int. Rep.*

**5**, 1149–1160 (2020).

168. Cummings, M. J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of

critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort

study. *Lancet* **395**, 1763–1770 (2020).

169. Gupta, S. et al. Factors associated with death in critically ill patients with

coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern. Med.* **180**, 1–12 (2020).

170. Stevens, J. S. et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19

associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS*

*ONE* **15**, e0244131 (2020).

171. Wilbers, T. J. & Koning, M. V. Renal replacement therapy in critically ill

patients with COVID-19: a retrospective study investigating mortality, renal

recovery and filter lifetime. *J. Crit. Care* **60**, 103–105 (2020).

172. Su, H. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of

patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* **98**, 219–227 (2020).

173. Kudose, S. et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J. Am.*

*Soc. Nephrol.* **31**, 1959–1968 (2020).

174. Sharma, P. et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of

kidney biopsy findings. *J. Am. Soc. Nephrol.* **31**, 1948–1958 (2020).

175. Golmai, P. et al. Histopathologic and ultrastructural findings in postmortem

kidney biopsy material in 12 patients with AKI and COVID-19. *J. Am. Soc.*

*Nephrol.* **31**, 1944–1947 (2020).

176. Santoriello, D. et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with

COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* **31**, 2158–2167 (2020).

177. Velez, J. C. Q., Caza, T. & Larsen, C. P. COVAN is the new HIVAN: the

re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat. Rev.*

*Nephrol.* **16**, 565–567 (2020).

178. Peleg, Y. et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy

following COVID-19 Infection. *Kidney Int. Rep.* **5**, 940–945 (2020).

179. Jhaveri, K. D. et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with

COVID-19. *Kidney Int.* **98**, 509–512 (2020).

180. Meier, P., Bonfils, R. M., Vogt, B., Burnand, B. & Burnier, M. Referral

patterns and outcomes in noncritically ill patients with hospital-acquired

acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 2215–2225 (2011).

181. Harel, Z. et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of

severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int.* **83**, 901–908 (2013).

182. Suwanwongse, K. & Shabarek, N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA,

and COVID-19: causality or coincidence? A report of three cases. *J. Med.*

*Virol.* https://doi.org/10.1002/jmv.26339 (2020).

183. Rubino, F. et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **383**,

789–790 (2020).

184. Ruggeri, R. M., Campenni, A., Siracusa, M., Frazzetto, G. & Gullo,

D.Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an

endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones*

*(Athens)* **20**, 219–221 (2021).

185. Brancatella, A. et al. Subacute thyroiditis after SARS-COV-2 infection. *J.*

*Clin. Endocrinol. Metab.* **105**, dgaa276 (2020).

186. Tee, L. Y., Hajanto, S. & Rosario, B. H. COVID-19 complicated by

Hashimoto’s thyroiditis. *Singapore Med. J.* https://doi.org/10.11622/smedj.

2018150 (2020).

187. Mateu-Salat, M., Urgell, E. & Chico, A.SARS-COV-2 as a trigger for

autoimmune disease: report of two cases of Graves’ disease after

COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* **43**, 1527–1528 (2020).

188. Gentile, S., Strollo, F., Mambro, A. & Ceriello, A.COVID-19, ketoacidosis

and new-onset diabetes: are there possible cause and effect relationships

among them? *Diabetes Obes. Metab.* **22**, 2507–2508 (2020).

189. Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J. & Guo, L. M. Binding of SARS coronavirus to

its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* **47**,

193–199 (2010).

190. Salvio, G. et al. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible

osteoimmunology and gender implications. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.*

https://doi.org/10.1007/s12018-020-09274-3 (2020).

191. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C. & Oram, R. A. Type 1 diabetes. *Lancet*

**391**, 2449–2462 (2018).

192. Cheung, K. S. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2

infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort:

systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* **159**, 81–95 (2020).

193. Wu, Y. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal

samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 434–435 (2020).

194. Xiao, F. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2.

*Gastroenterology* **158**, 1831–1833.e3 (2020).

195. Xu, Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and

potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* **26**,

502–505 (2020).

196. Zuo, T. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19

during time of hospitalization. *Gastroenterology* **159**, 944–955.e8 (2020).

197. Donati Zeppa, S., Agostini, D., Piccoli, G., Stocchi, V. & Sestili, P.Gut

microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? *Front. Cell. Infect.*

*Microbiol.* **10**, 576551 (2020).

198. Bradley, K. C. et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung

stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep.* **28**, 245–256.

e4 (2019).

199. Miquel, S. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health.

*Curr. Opin. Microbiol.* **16**, 255–261 (2013).

200. Freeman, E. E. et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic

manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries.

*J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 1118–1129 (2020).

201. Mirza, F. N., Malik, A. A., Omer, S. B. & Sethi, A. Dermatologic

manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int. J.*

*Dermatol.* https://doi.org/10.1111/ijd.15168 (2020).

202. Genovese, G., Moltrasio, C., Berti, E. & Marzano, A. V.Skin manifestations

associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives.

*Dermatology* **237**, 1–12 (2020).

203. *Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory*

*Syndrome in Children (MIS-C)* (Centers for Disease Control and Prevention,

2020); https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/

204. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents with*

*COVID-19* (World Health Organization, 2020); https://www.who.int/

publications/i/item/ multisystem-inflammatory- syndrome-in-childrenand-

adolescents- with-covid-19

205. Jiang, L. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in

children and adolescents. *Lancet Infect. Dis.* **20**, e276–e288 (2020).

206. Henderson, L. A. et al. American College of Rheumatology clinical

guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated

with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version

1. *Arthritis Rheumatol.* **72**, 1791–1805 (2020).

207. *Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with*

*COVID-19 (PIMS)*—G*uidance for Clinicians* (Royal College of Paediatrics

and Child Health, 2020); https://www.rcpch.ac.uk/ resources/paediatricmultisystem-

inflammatory- syndrome-temporally- associated-covid-

19-pims-guidance

208. Rowley, A. H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem

inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol.* **20**,

453–454 (2020).

209. Schupper, A. J., Yaeger, K. A. & Morgenstern, P. F. Neurological

manifestations of pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially

associated with COVID-19. *Childs Nerv. Syst.* **36**, 1579–1580 (2020).

210. Lin, J. E. et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci.*

*Lett.* **743**, 135567 (2021).

211. Nakra, N. A., Blumberg, D. A., Herrera-Guerra, A. & Lakshminrusimha, S.

Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following

SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical

pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel)* **7**, 69 (2020).

212. McCrindle, B. W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of

Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the

American Heart Association. *Circulation* **135**, e927–e999 (2017).

213. Gu, T. et al. Characteristics associated with racial/ethnic disparities in

COVID-19 outcomes in an academic health care system. *JAMA Netw. Open*

**3**, e2025197 (2020).

214. Yancy, C. W. COVID-19 and African Americans. *J. Am. Med. Assoc.* **323**,

1891–1892 (2020).

215. Mackey, K. et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19-related

infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. *Ann. Int. Med.*

https://doi.org/10.7326/M20-6306 (2020).

216. Webb Hooper, M., Nápoles, A. M. & Pérez-Stable, E. J. COVID-19 and

racial/ethnic disparities. *J. Am. Med. Assoc.* **323**, 2466–2467 (2020).

217. Bunyavanich, S., Grant, C. & Vicencio, A. Racial/ethnic variation in nasal

gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). *J. Am.*

*Med. Assoc.* **324**, 1567–1568 (2020).

218. Chowkwanyun, M. & Reed, A. L. Racial health disparities and COVID-19—

caution and context. *N. Engl. J. Med.* **383**, 201–203 (2020).

219. Brugliera, L. et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a

rehabilitation unit. *Eur. J. Clin. Nutr.* **74**, 860–863 (2020).

220. Caccialanza, R. et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill

patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19):

rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition* **74**,

110835 (2020).

221. Sosnowski, K., Lin, F., Mitchell, M. L. & White, H. Early rehabilitation in

the intensive care unit: an integrative literature review. *Aust. Crit. Care* **28**,

216–225 (2015).

222. Simpson, R. & Robinson, L. Rehabilitation after critical illness in

people with COVID-19 infection. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **99**,

470–474 (2020).

223. Masiero, S., Zampieri, D. & Del Felice, A. The place of early rehabilitation

in intensive care unit for COVID-19. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **99**,

677–678 (2020).

224. Puchner, B. et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in

post-acute COVID-19—an observational cohort study. *Eur. J. Phys. Rehabil.*

*Med.* https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06549-7 (2021).

225. Rubin, R. As their numbers grow, COVID-19 “long haulers” stump experts.

*J. Am. Med. Assoc.* **324**, 1381–1383 (2020).

226. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms.

*Nature* **586**, 170 (2020).