

COVID 19 PNÖMONİSİNDEN
AKCİĞER FİBROZİSİNE

COVID 19 AKCİĞERİ

Prof. Dr. Tefvik ÖZLÜ



AKUT COVID 19: FARKLI KLİNİK TABLOLAR

- Asemptomatik Enfeksiyon

- Hafif ÜS YE

- Hafif Pnömoni

- Orta/Ağır Pnömoni

- Kritik Olgu, ARDS, Sepsis, Multiorgan Yetmezliği



Evde Takip

Serviste Tedavi

Yoğun Bakımda Tedavi

- Komplikasyonlar

DVT, PTE, MI, myokardit, perikardit, inme, ensefalopati, ABY, anksiyete, hepatit, iskemik kolit, pnömotoraks

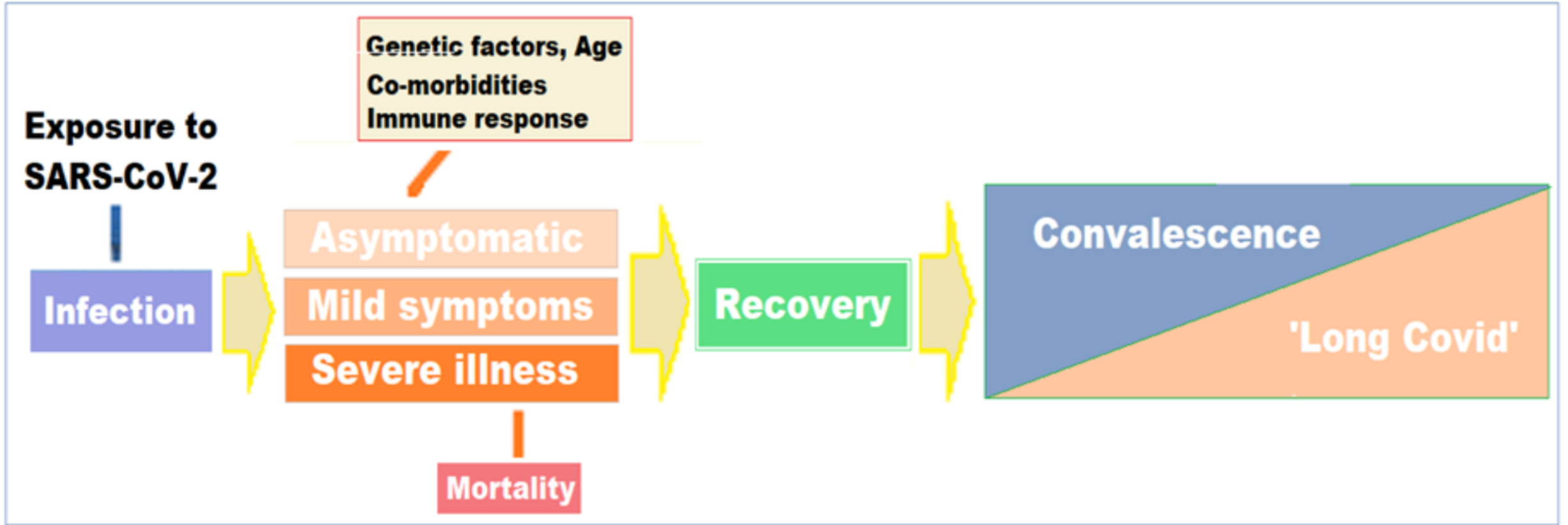
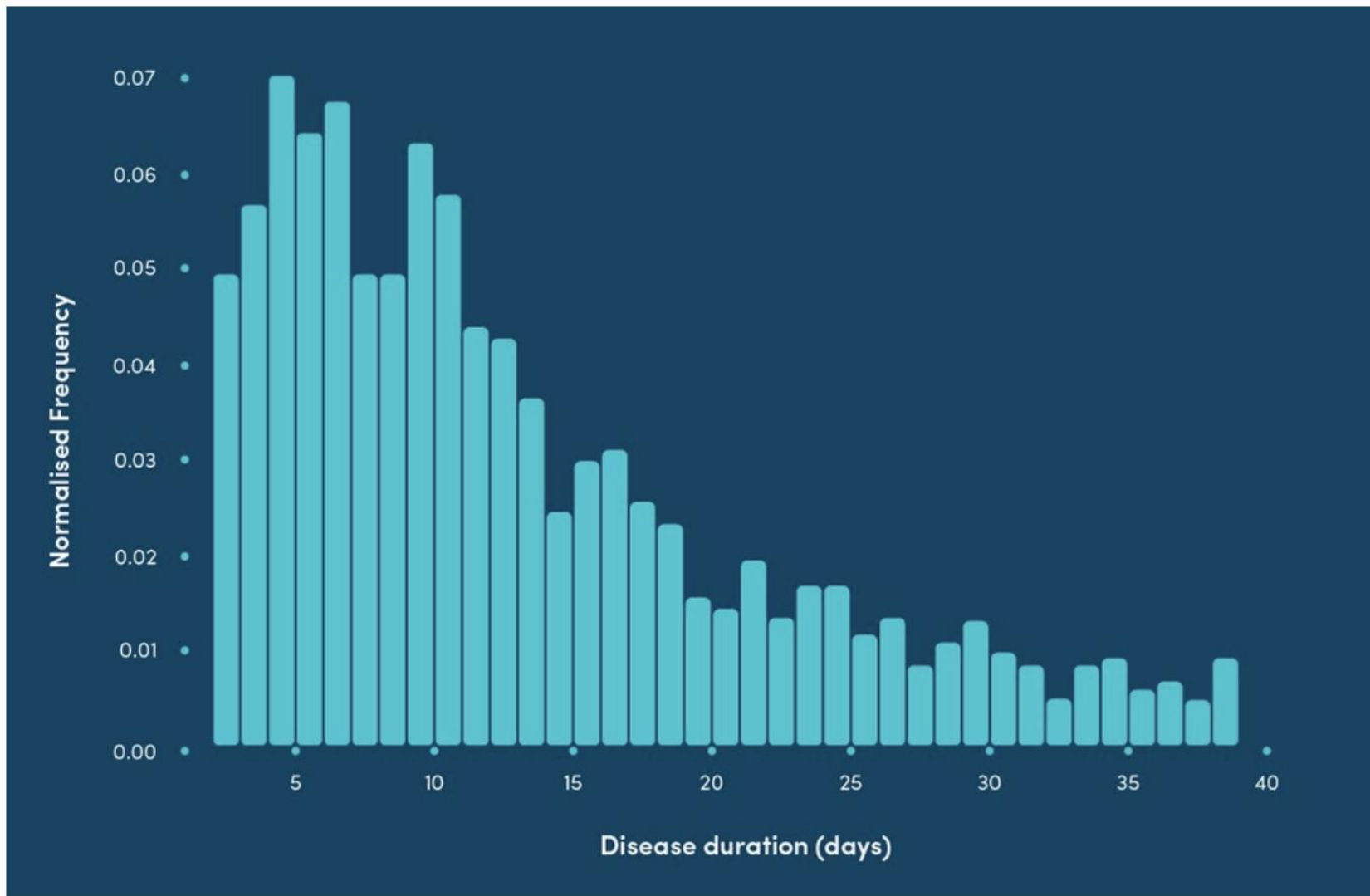


Figure 2. The factors related to the disease - clinical course, convalescence, and 'long Covid'.

TANIMLAR

- Akut COVID-19
4 haftaya kadar COVID-19'un belirti ve semptomları
- Ongoing semptomatik COVID-19
4 ila 12 hafta arasında COVID-19'un belirti ve semptomları
- Post-COVID-19
COVID-19 ile uyumlu bir enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen belirti ve semptomlar 12 haftadan fazla sürer ve alternatif bir tanı ile açıklanmaz
- Long COVID-19
Ongoing + Post-COVID-19
- Long-haulers, Long-term COVID, Post-acute COVID-19, Chronic COVID-19, Post-COVID syndrome...



A recent US study found that only 65% of people had returned to their previous level of health 14-21 days after a positive test.

1. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. IIVY Network Investigators. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:993-8. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm>.
2. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1 pmid: 32730238

Data from the COVID Symptom Study suggests that one in ten people still have COVID-19 symptoms after three weeks

1. COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? Kings College London, 2020. https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxIcmmdL-EFjh_al-.

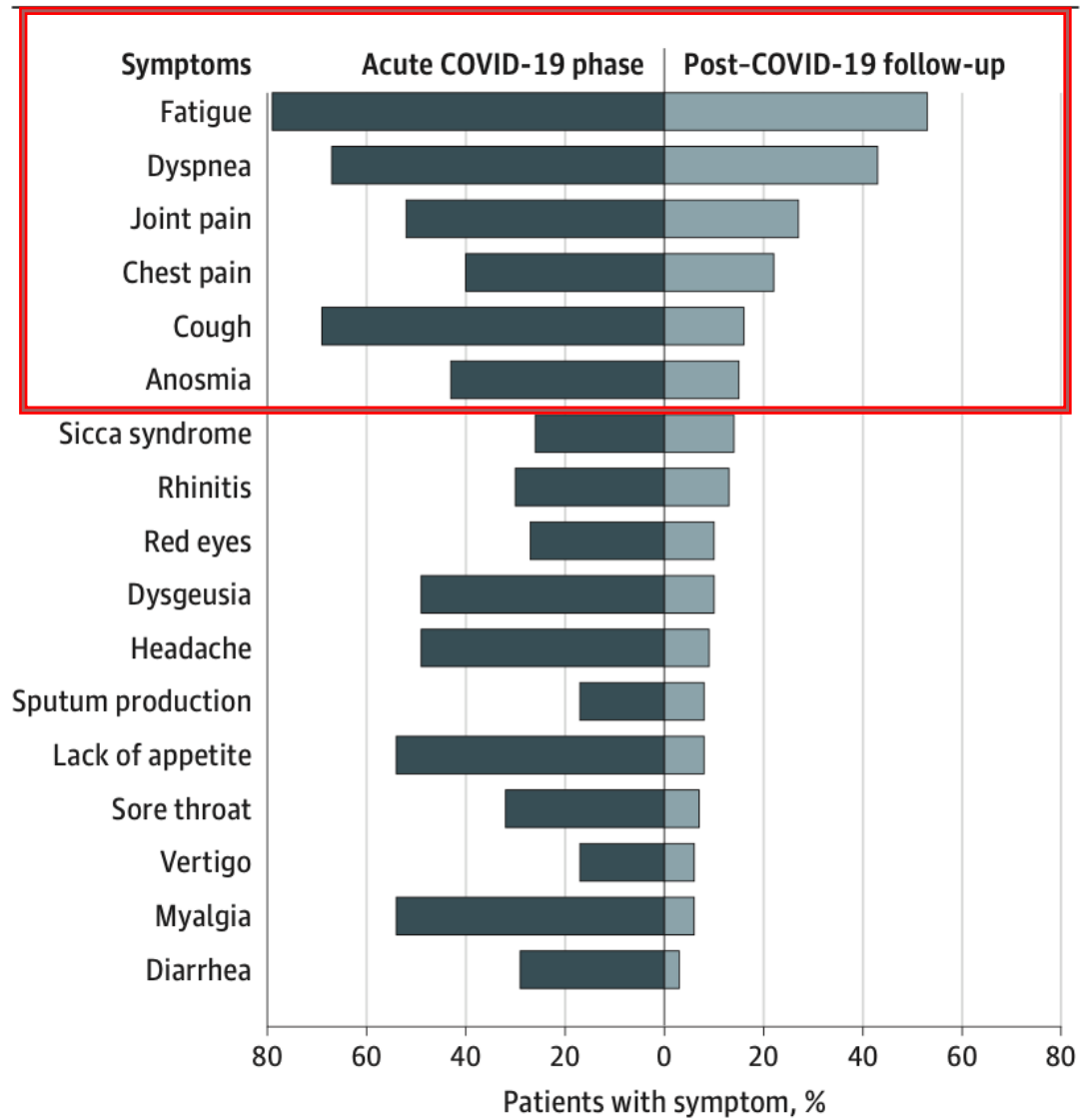
TEKRAR YATIŞ

- Covid 19 tanısıyla hospitalize edilen hastaların yaklaşık **%10-20**'si taburculuk sonrası tekrar yatış gerektiriyor.

Bowles KH, McDonald M, Barr3n Y, et al. Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients. Ann Intern Med 2020. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. Ann Intern Med 2020.

Lavery AM, Preston LE, Ko JY, et al. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission - United States, March-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:1695.

Figure. COVID-19–Related Symptoms



The figure shows percentages of patients presenting with specific coronavirus disease 2019 (COVID-19)–related symptoms during the acute phase of the disease (left) and at the time of the follow-up visit (right).

D.R. Aul et al. Respiratory Medicine 188 (2021) 106602
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106602>

Symptom burden.

Symptom	Frequency (%)
Breathlessness	135 (36.5%) ^a
Cough	83 (22.7%) ^a
Chest Pain	39 (10.77%) ^b
Fatigue	165 (45.1%) ^b
Myalgia	75 (20.5%) ^b



Central Nervous System Manifestations

- Stroke
- Polyneuropathy
- Encephalitis
- Altered consciousness
- Headaches
- Hyposmia

Psychosocial Manifestations

- Anxiety
- Depression
- PTSD
- Sleeping disturbances
- Chronic fatigue
- Panic disorder



Potential long-term effects



Cardiovascular Manifestations

- CVD (e.g. MI, CHD)
- Cardiomyopathy
- Arrhythmias

Pulmonary Manifestations

- Lower exercise capacity
- Impaired diffusing capacity
- Fibrotic interstitial lung disease



Hematologic Manifestations

- Coagulopathy
- Lymphopenia
- Thrombocytopenia
- DIC

Renal Manifestations

- AKI
- Hematuria
- Proteinuria

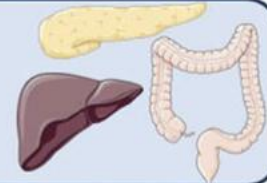


Post-Intensive Care Syndrome

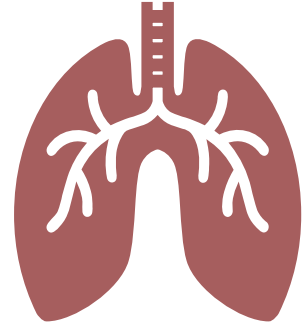
- Delirium
- Cognitive impairment
- Muscle wasting and weakness
- Mental health impairments

Gastrointestinal Manifestations

- Abdominal pain
- GI bleeding
- Vomiting, nausea, diarrhea
- Hepatitis
- Pancreatitis



COVID-19 SONRASI PULMONER FİBROZİS DEPREM SONRASI TSUNAMI



Covid 19 sonrası uzayan **dispne** ve genellikle **solunum fonksiyon testlerinde bozulma** ile **tomografide kalıcı ve fibrotik değişikliklerin bütünü**

Gelişme sıklığı ???

HASTALIĞIN ŞİDDETİNE GÖRE POST-COVID GELİŞME SIKLIĞI

Table I. Percent of Patients with Long COVID Syndrome by Disease Severity⁸

Severity	Percentage reporting long-term symptoms*
Hospitalized	50%
Symptomatic but not hospitalized	27.5%
Asymptomatic	19%

*28 days or more after initial COVID symptoms

FAIR Health. *A Detailed Study of Patients with Long-Haul COVID*. June 15, 2021.

AŞI POST-COVID 19'DAN DA KORUYOR

Study findings: Vaccinations protect against long-COVID

Vaccine prior to diagnosis:
7-10x less likely to report two or more long-COVID symptoms



WEEK

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

DIAGNOSIS

Vaccine 4 weeks after diagnosis:
4-6x less likely to report multiple long-COVID symptoms


Vaccine 4-8 weeks after diagnosis:
3x less likely to report multiple long-COVID symptoms

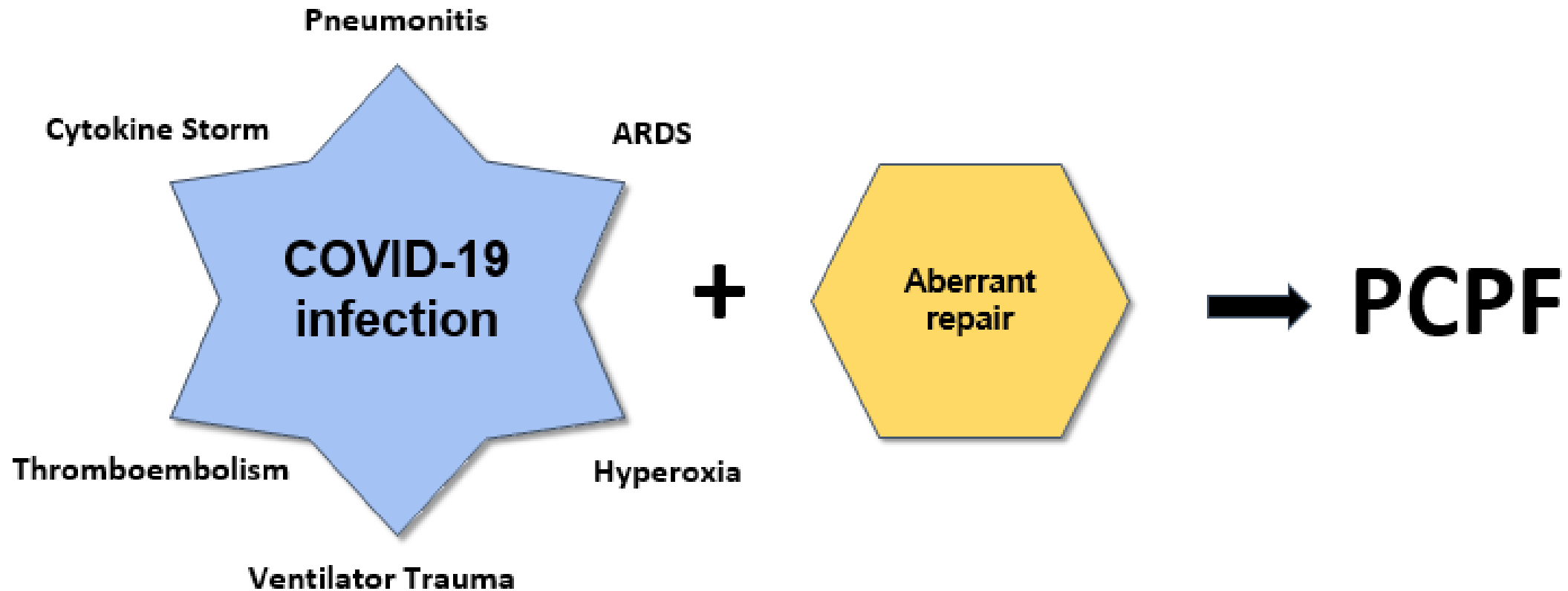


Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After
Michael A. Simon, et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.17.21263608v1.full.pdf>

Review

Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic

Shiva Rattan Ambardar ^{1,*}, Stephanie L. Hightower ^{1,2}, Nikhil A. Huprikar ^{1,2}, Kevin K. Chung ^{1,2} , Anju Singhal ³ and Jacob F. Collen ^{1,2}



POST COVID TANISI

- Semptomlar ve yaşam kalitesi

Akut dönemdeki semptomların sürmesi, kötüleşmesi, nüksetmesi veya yeni semptomların gelişmesi

- Fonksiyonel durum

Covid 19 öncesi duruma göre fonksiyonel kötüleşme, kayıp

- Radyolojik bulgular

Akciğerde radyolojik kalıcı veya progressif patolojiler

- Laboratuvar bulgular

Anormal laboratuvar bulgular

SALT POST COVID DEĞİL...

- **Post viral enfeksiyon** (bronşiyal aşırıduyarlılık, konstitüsyonel sorunlar, vb)
- **Post inflamatuvar İAH**
- **Post sekonder enfeksiyon** (dirençli bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, vb)
- **Post YBÜ** (malnutrisyon, inmobilité, anksiyete, vb)
- **Post ARDS, Post MV** (baro travma, fibrozis, pnx, vb)
- **Post entübasyon** (trakeal travma, ödem, stenoz, vb)
- **Post KS** (kas güçsüzlüğü, DM, osteoporoz, enfeksiyonlar, adrenal baskılanma, vb)
- **Post immünsüpresyon** (Anti-IL-6, 1)
- **Post travmatik sendrom** (anksiyete, panik, vb)
- **Post trombotik** (MI, SVO, PTE, vb)
- **Post iskemik (infarktüs)**, fonksiyonel kısıtlanma, vb)
- **Post covid** progrese İAH
- **Pre covid İAH**

Table 1: Potential contributing risk factors for pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors.

Patient-related risk factors

Disease-related risk factors

Male gender

Older age

Active smoking

Alcohol abuse

Comorbidities:

- Diabetes
 - Obesity
 - Hypertension
 - Chronic pulmonary disease
 - Chronic liver disease
 - Cardiovascular and cerebrovascular disease
-

Length of hospital stay

Length of ICU stay

Use of HFNO or MV

Presence of ARDS

Degree of systemic inflammation

RİSK FAKTÖRLERİ ???

- Hastalığı çok hafif semptomlarla ayakta geçiren 5 hastada COVID-19 tanısından 4-8 hafta sonra interstisyel akciğer hastalığı gelişti

Dadhwal R, Sharma M, Surani S (January 05, 2021) Restrictive Lung Disease in Patients With Subclinical Coronavirus Infection: Are We Bracing Ourselves for Devastating Sequelae?. Cureus 13(1): e12501. DOI 10.7759/cureus.12501

- Taburcu olduğu gün ateş, oksijen gereksinimi ve laboratuvar anormallikleri, sonraki bir ay içinde COVID-19 nedeniyle acil servis başvurusu veya yeniden yatış ile ilişkili değil

Saab FG, et al. J Gen Intern Med. DOI: 10.1007/s11606-020-06494-7

- Semptomların uzaması akut hastalığının şiddetiyle ilişkili değil

Sykes DL, et al. Lung, <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>

Demographic and comorbidity data in non fibrotic and fibrotic group.

	No Fibrosis	Post-COVID Fibrosis	P value (no. of observations)
Age ^a	63 (50–76)	61.5 (54.5–66.5)	ns (387)
Sex (male)	191 (54.4%)	28 (77.8%)	p = 0.007* (387)
Chronic lung disease	67 (19.3%)	7 (19.4%)	ns (383)
COPD	13 (3.7%)	1 (2.8%)	ns (383)
Asthma	28 (8%)	4 (11.1%)	ns (383)
Diabetes mellitus	95 (27.1%)	6 (16.7%)	ns (386)
Hypertension	131 (37.5%)	13 (36%)	ns (385)
Ischemic heart disease	40 (11.4%)	1 (2.8%)	ns (386)
Chronic liver disease	4 (1.2%)	0 (0%)	ns (385)
Chronic Dialysis	15 (4.3%)	0 (0%)	ns (387)
Smokers	226 (68.3%)	25(73.5%)	ns (383)
BMI ^a	27.4 (23.7–31.7)	26.4 (23.4–30.3)	ns (337)
Ethnic - White	114 (38.8%)	10 (34.5%)	ns (323)
Ethnic - Black	62 (21.1%)	6 (20.7%)	ns (323)
Ethnic -Asian	54 (18.4%)	7 (24.1%)	ns (323)
Ethnic - other	64 (21.8%)	6 (20.7%)	ns (323)

D.R. Aul et al. Respiratory Medicine 188 (2021) 106602
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106602>

In-patient ICU admission and investigations in Fibrotic and Non Fibrotic Subjects.

	No Fibrosis	Post Covid Fibrosis	P value (no. of observations)
Admitted to ICU	61 (17.4%)	23 (63.9%)	<0.001* (387)
Intubated	38 (10.7%)	22 (61.1%)	<0.001* (387)
Duration intubated ^a (days)	14 (7–34)	27.5 (19–49)	0.004* (387)
Peak CRP ^a (mg/L)	130.5 (70–218)	214 (122–379)	0.001* (375)
Peak WBC ^a (10 ⁹ /L)	9.4 (7.1–13.4)	17.1 (11.9–21.3)	<0.001* (375)
Peak Ferritin ^a (µg/L)	906 (526–1620)	1250 (932–2735.5)	0.036 *(145)
Peak D-Dimer ^a (ng/ml)	619 (310–2633)	3026 (1530–5467)	0.001 *(145)
Minimum Lymphocytes ^a (10 ⁹ /L)	0.7 (0.5–1.0)	0.5 (0.4–0.8)	0.006* (375)
High risk Inpatient CXR	136 (46.7%)	29 (85.3%)	<0.001* (325)
In patient CT score ^a	14 (11–19)	21 (17–23)	0.001 * (89)
High risk inpatient CT (score ≥18)	21 (28%)	9 (64.3%)	0.008 * (89)

İZLENMESİ GEREKEN HASTALAR

- YB veya bakım ünitelerinde tedavi görmüş tüm hastalar
- Yeni oksijen tedavisiyle taburcu edilmiş hastalar
- Uzun süreli HFO, CPAP, BIPAP alan hastalar
- İzleyen ekibin endişe duyduğu hastalar

HASTALARI NEDEN İZLİYORUZ?

- Erken, orta, uzun vadeli **solunum komplikasyonları** (pulmoner fibrozis, pulmoner vasküler hastalık gibi) erken belirleyip erken tedavi
- Hastaların **oksijen gereksinimi, rehabilitasyon, palyatif bakım, semptom yönetimi, psikososyal destek** ihtiyaçlarını belirleyip, karşılamak
- Kliniği iyileşen hastalarda **radyografik rezolüsyon**dan emin olmak
- Teşhis edilmemiş **önceki solunumsal hastalığı** belirlemek, yönetmek
- Hastayla her temasta **bütünsel değerlendirme** yapmak

İZLEM PLANI, ZAMANLAMA

- İzlem için **optimal zamanlama** bilinmiyor
- Akut hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklara göre değişir
 - Genç, komorbiditesi olmayan ve ayaktan, hafif, tedavi veya hastaneye yatış gerektirmeden atlatan hastalar kendisi istemedikçe rutin takip gerekmez
 - Yaşlı ve komorbiditesi olup, orta ağır hastalık geçiren ancak hastaneye yatışı gerekmeyen olgularda hastalığın başlangıcında 3 hafta sonra
 - Hastanede tedavi gören daha ağır olgularda taburculuk sonrası 1 hafta içinde ama en geç 2-3 haftada
- Erken dönemde komplikasyonların tespiti
- İleri dönemde kalıcı semptomların yönetimi amaçlanır

POST COVID HASTA YÖNETİMİ

- **Anamnez ve Muayene**
Mevcut semptom ve bulguların tespiti
- **Özgeçmiş**
Covid 19 hastalık geçmişi, aldığı tedaviler
Kororbid hastalıklar, kronik tıbbi durumların tespiti
- **Tedavi**
Mevcut semptomlar veya kororbid kronik durumlar için uygun tıbbi tedaviler
- **Eğitim**
Kalıcı COVID-19 sonrası olası belirtiler konusunda eğitim
- **Takip**
Düzenli izlem, semptomlarda kötüleşme durumunda başvuru

İZLEMDE DEĞERLENDİRİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

- Dispne, öksürük, halsizlik, ağrı gibi semptomlar ve palyatif tedavi ihtiyacı
- Solunum yetmezliği, oksijen ve rehabilitasyon ihtiyacı
- Süperenfeksiyon (Aspergillus, CMV, PCP, vb)
- Entübasyon, trakeotomi sonrası sorunlar
- Böbrek fonksiyon bozukluğu
- Endokrin bozukluklar
- Tromboembolik hastalık
- Myokardit ve diğer kardiyak bulgular
- Anksiyete, depresyon, PTS,
- Nöromyopati, SVO

SORGULAMA

- Akut hastalığın öyküsü

Zaman çizelgesi, test pozitifliği, semptomlar ve süresi, pnömoni, oksijen ihtiyacı ve ARDS varlığı, komplikasyonlar (Tromboz, ABY, kardiyak sorunlar, deliryum, vb), uygulanan tedaviler, ilaçlar...

- Mevcut semptomların sorgulanması

Geçmeyen, artan veya yeni başlayan, dispne, ortopne, efor dispnesi, göğüs ağrısı, çarpıntı, eforla aşırı yorgunluk, senkop, periferik ödem, baş dönmesi

POST COVID-19 KLİNİĞİ

- Öksürük, hafif ateş, yorgunluk,
- Nefes darlığı, göğüs ağrısı,
- Baş ağrısı, nöro-kognitif zorluklar,
- Kas ağrıları ve güçsüzlük,
- Gastrointestinal rahatsızlık,
- Döküntüler,
- Metabolik bozukluk (diyabetin zayıf kontrolü gibi),
- Tromboembolik olaylar
- Makülopapüler, ürtikeryal, veziküler deri döküntüleri
- Depresyon ve diğer ruh sağlığı sorunları

1.Assaf G, Davis H, McCorkell L, et al. An analysis of the prolonged COVID-19 symptoms survey by Patient-Led Research Team. Patient Led Research, 2020. <https://patientresearchcovid19.com/>.

2.COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? Kings College London, 2020. https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxIcmmDL-EFjh_al-.

3.Dasgupta A, Kalhan A, Kalra S. Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. J Pak Med Assoc 2020;70:S131-5. doi: 10.5455/JPMA.32 pmid: 32515393

4.Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020;183:71-7. doi: 10.1111/bjd.19163 pmid: 32348545

10.1111/bjd.19163 pmid: 32348545

MUAYENE

- Muayene

Takipne, bazallerde ince ral, tuber sufl, matite, egofoni, ronküsler, taşikardi, aritmi, pozisyonel hipotansiyon, S3, S4, üfürüm, periferik ödem, juguler venöz dolgunluk

- Pulse oksimetre, 6DKYT

Hipoksemi, eforda desatürasyon, efor intoleransı

AÇIKLANAMAYAN SEMPTOM VE MUAYENE BULGULARI VARSA

- Grafi, BT, SFT, AKG, Laboratuvar incelemeler, EKG
- Konsültasyonlar
Kardiyoloji, nöroloji, endokrinoloji, nefroloji, psikiyatri, vb

LABORATUVAR İNCELEMELER

- Hemogram
- Elektrolitler
- BUN, kreatinin, albümin, karaciğer enzimleri
- **BNP, troponin** (akut dönemde KY veya myokarditle komplike veya halen kardiyak yakınması olanlar)
- Açıklanamayan veya yeni başlayan dispnesi olanlarda **D-dimer**
- Açıklanamayan yorgunluk, halsizlik varsa **tiroid hormonları**
- Artralji, myalji veya romatolojik yakınmaları varsa **ANA, kreatinkinaz**
- Rezolüsyonu izlemek için CRP, sedim, ferritin, İL-6, D-dimer, fibrinojen, FDP, aPTT, INR bakılması önerilmez

PCR VEYA ANTİKOR TESTLERİ?

- PCR testi pozitif olan hastada post Covid izlemde rutin önerilmez
- Akut dönemde pozitif bir PCR veya Ag/Ab testi olmayan hastalara izlem döneminde Ab testlerine bakılabilir (plazma bağıışı veya izah edilemeyen semptomlar halinde)

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

- Akut dönemde görüntülemesi olmayan ve takipte semptomu olmayan kişilere **gerekli değil**
- Akut dönemde anormal görüntüleme bulguları olan, semptomları başlayan/kötüleşen veya anormal kardiyopulmoner muayene bulgusu olan olgulara takipte görüntüleme **önerilir**
- Genelde PA grafi
- IAH, malignite, PTE kuşkusu varsa HRCT veya kontrastlı BT, BT arteriyografi
- Başlangıçtan itibaren **2-4 haftada rezolüsyon** beklenir ama 12 haftaya kadar tam rezolüsyon gecikebiliyor. Çok ağır seyretmeyen olgularda bile 6 aydan fazla sebat eden radyolojik bulgular olabiliyor.
- Santral venöz kateterizasyondan kaynaklanabilecek venöz stenoz olasılığında US

TAKİPDE BT

- Rutin takip için önerilmez
- Klinik bulgular kötüye gidiyorsa
- Beklenmeyen laboratuvar bulguları ortaya çıkmış (D-Dimer yüksekliği vb)
- D-dimer vd inflamatuvar belirteçler izlemde de yüksek
- Hasta iyileşirken kötüleşme ve bulgularda artış
- Ağır covid geçirmiş (ARDS, MV vb)
- Rezervleri sınırlı hasta (KOAHA, İPF, ileri yaş, vb)
- PTE düşünülüyor ise **BT anjiyografi**

COVID-19 AKCİĞER BT BULGULARI

AKUT ENFEKSİYON

- Buzlu cam opasite
- Konsolidasyon/ hava bronkogramı
- ARDS
- Organize pnömoni
- Halo ve ters halo işareti
- Retiküler/nodüler opasiteler
- Kaldırım taşı görünümü
- Bronş ve damar genişlemeleri

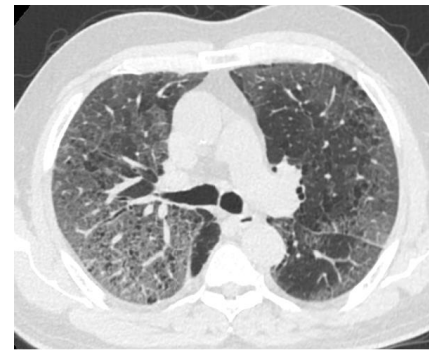
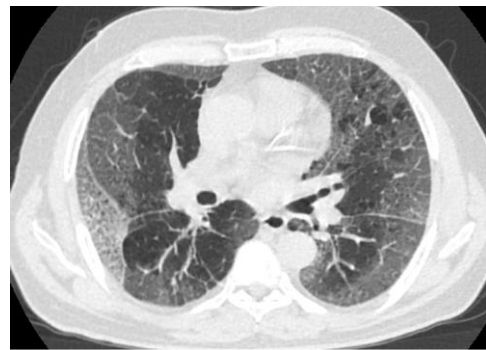
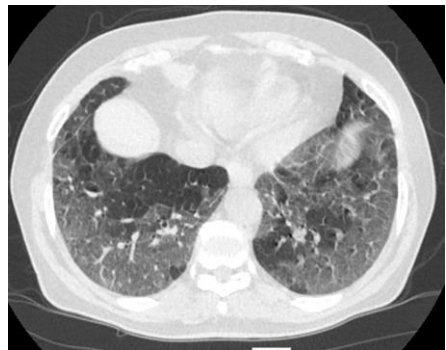
İNFEKSİYON SONRASI

- Tamamen iyileşebilir
- Fokal buzlu cam
- Septal kalınlaşmalar, kaba retiküler patern,
- Parankimal bant-yapısal distorsiyon
- Volüm kaybı
- Mozaik atenüasyon
- Bronşiyal genişlemeler, traksiyon bronşektazisi
- Retiküler opasiteler
- Bal peteği görünümü
- Tamamen iyileşebilir,
- Bulgular, her iki akciğer alt loblarında en belirgin.

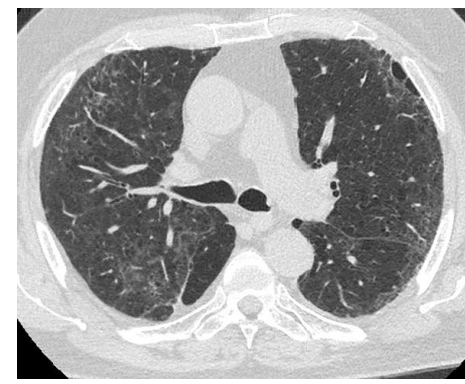
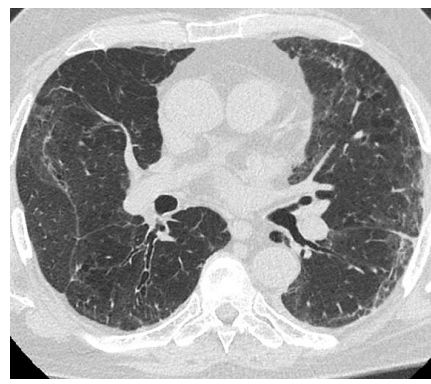
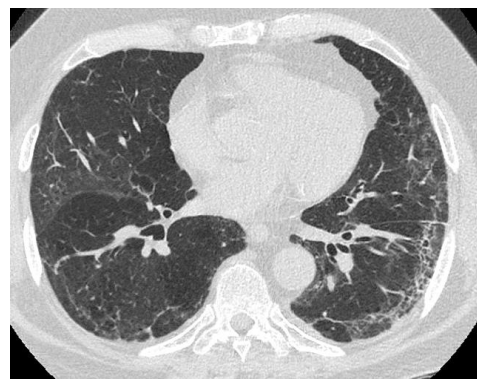
Table 2. Radiological patterns of post-COVID lung parenchymal abnormalities (n = 30)

Variables	Findings
Main findings, n (%)	
Patchy consolidation with ground glass opacity (OP pattern)	10 (33.3)
Diffuse ground glass opacities (NSIP pattern)	17 (56.7)
Honeycombing/Fibrosis (UIP pattern)	12 (40.0)
Interlobular Septal Thickening/Reticulation (probable UIP)	14 (46.7)
Distribution, n (%)	
Peripheral	15 (50.0)
Diffuse	15 (50.0)
Other findings, n (%)	
Crazy paving	2 (6.7)
Reverse halo sign	1 (3.3)
Traction bronchiectasis	4 (13.3)
Emphysematous cysts	1 (3.3)

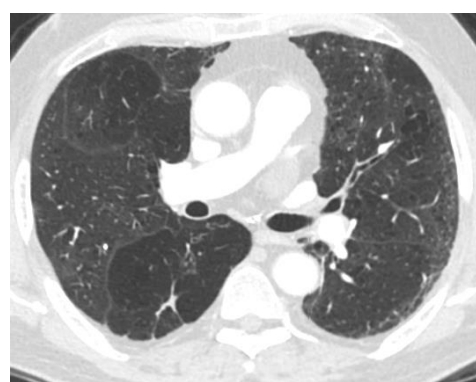
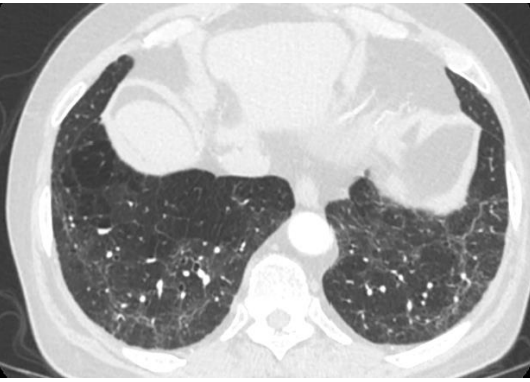
21.12.2020



07.06.2021



07.12.2021



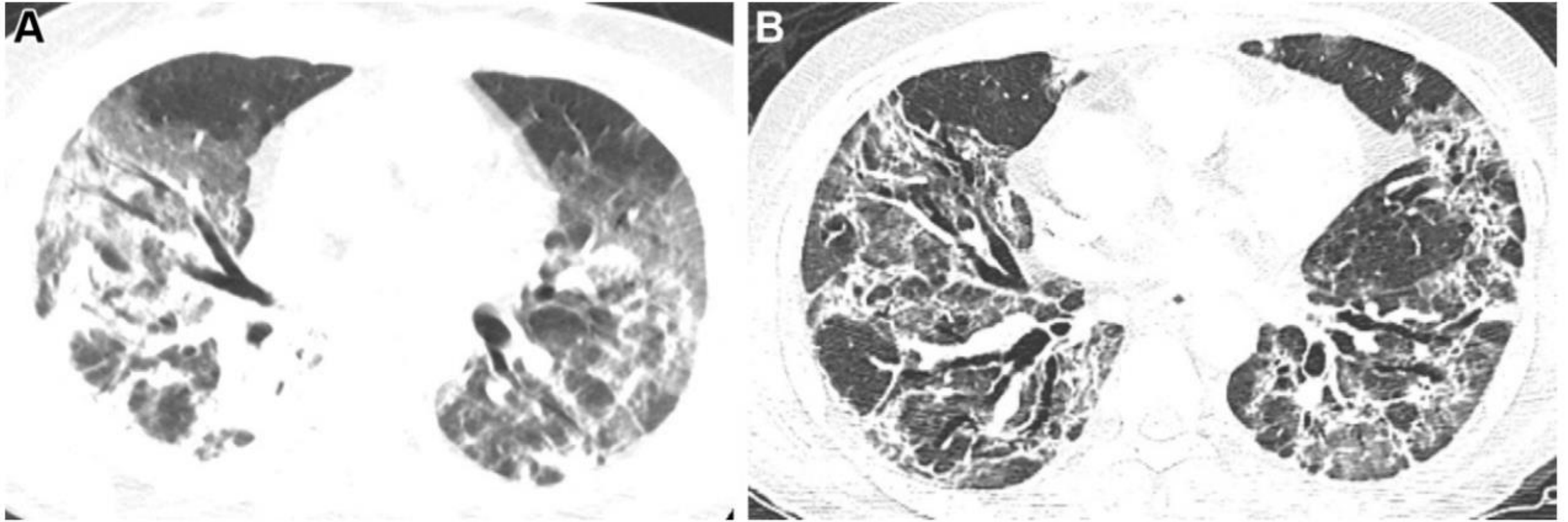
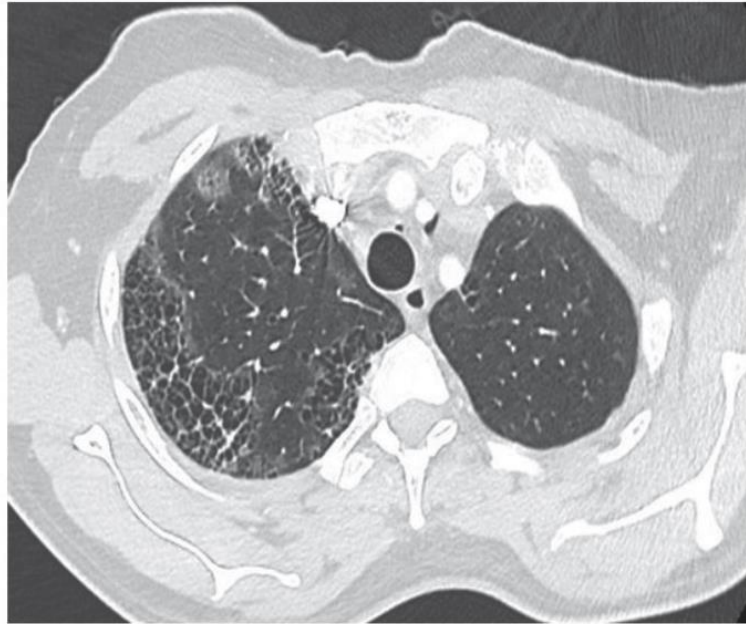
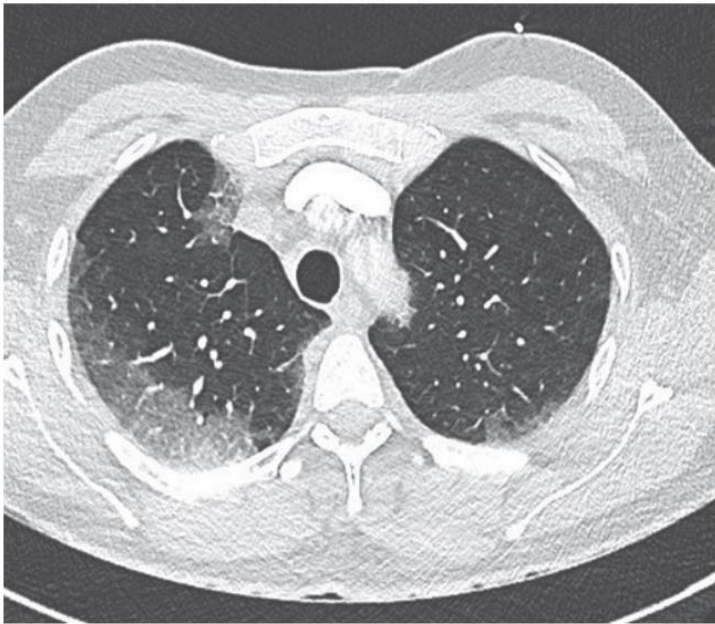
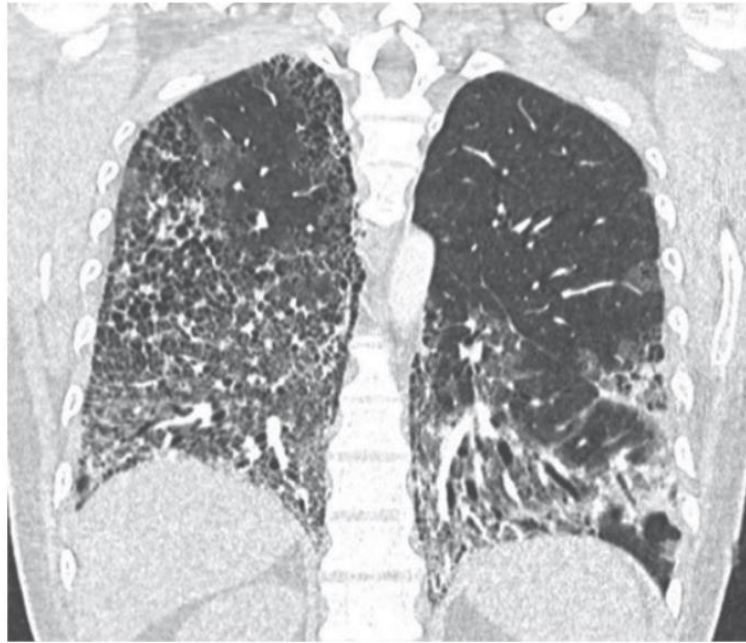
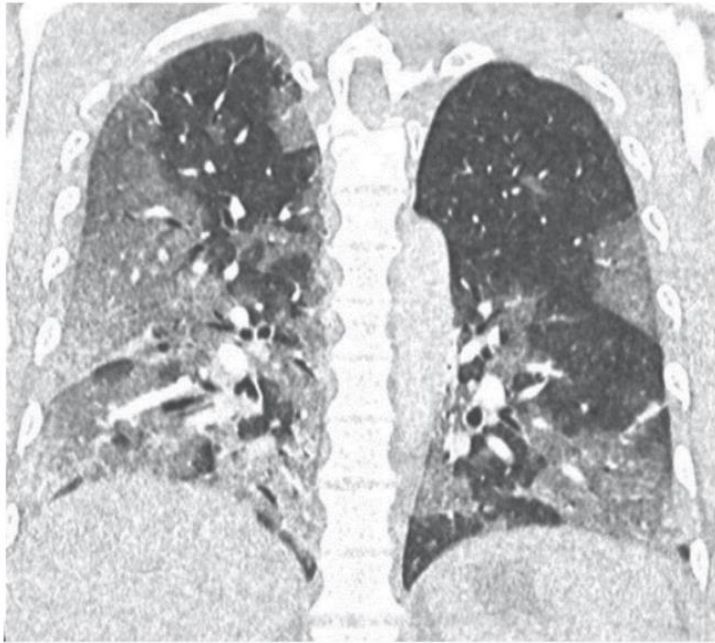


Figure 9: Images in a 54-year-old man with COVID-19–related acute respiratory distress syndrome and subsequent fibrosis. **(A)** Axial CT 2 weeks after admission shows diffuse ground-glass opacity (GGO) with reticular abnormality and traction bronchiectasis in right middle lobe, indicating organizing phase of lung injury. **(B)** Axial CT 6 months after admission shows decreased GGO but extensive traction bronchiectasis and architectural distortion, suggesting fibrosis. Patient remained symptomatic with restricted pulmonary function.



Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19

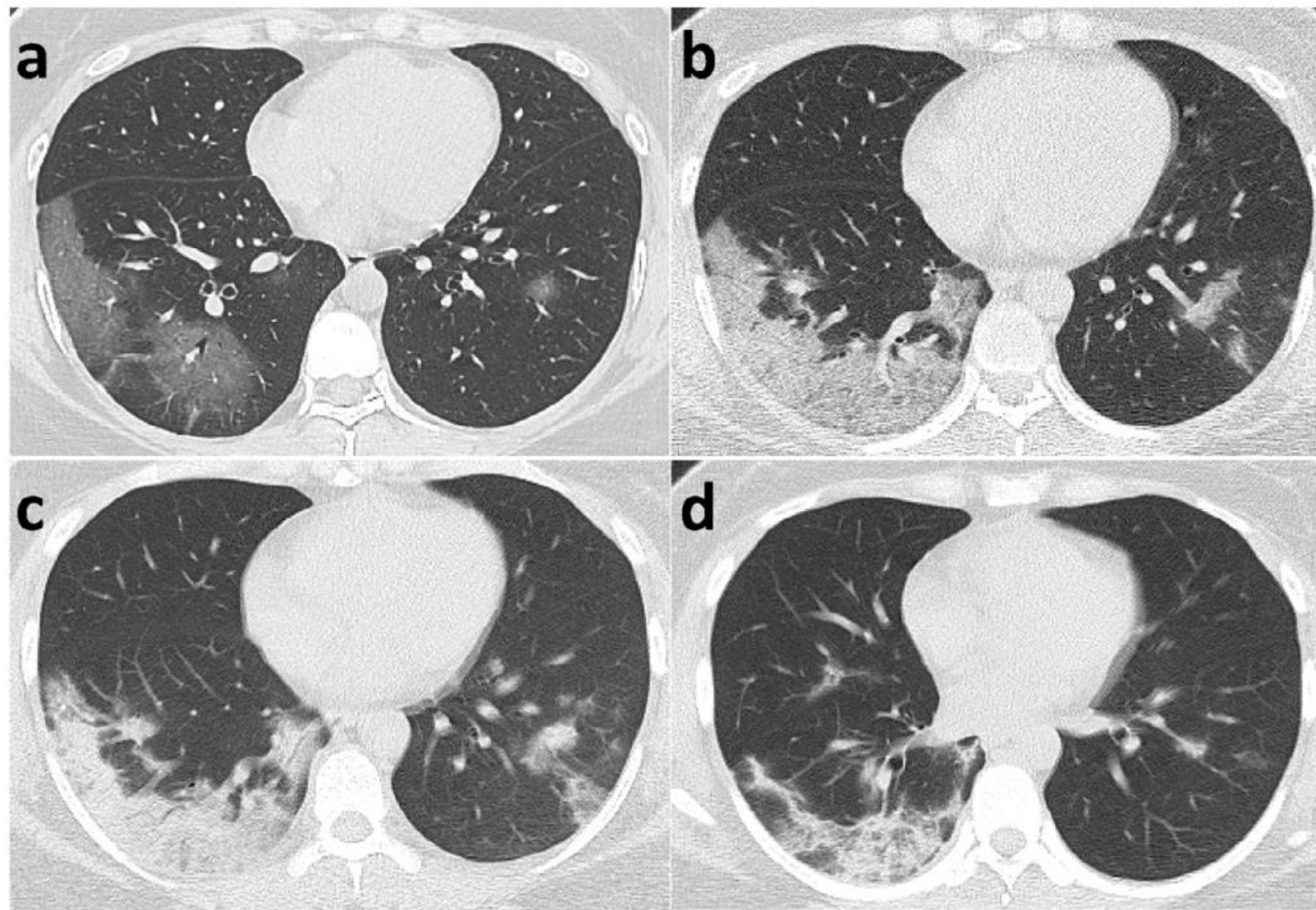


Figure 3. Series CT scans in 35-year-old woman with COVID-19 pneumonia. (a) Scan obtained on illness days 1 showed multiple pure ground-glass opacity (GGO) mainly in right lower lobe. (b) Scan obtained on illness days 5 showed increased extent of GGO and early consolidation. (c) Scan obtained on illness days 11 showed multiple consolidation with almost the same extent. (d) Scan obtained on illness days 15 showed a mixed pattern with a slightly smaller extent, and the peribronchovascular consolidation might suggest the presence of organizing pneumonia. The patient was discharged on illness days 17.

POST COVID RADYOLOJİK BULGULAR

- Klinik ve fonksiyonel anlamı?
- Önceden var olan IAH, pulmoner fibrozis ile post Covid ilişkisi?
- Patolojik karşılığı?
- Uzun vadeli seyir?
- İyileşme veya progressif fibrozise gidişin prediktörleri?

SFT

- Asemptomatik, hafif geçiren veya semptomları gerileyen Covid 19 hastalarına takipte SFT önerilmez
- Gerilemeyen, progrese olan veya yeni ortaya çıkan solunumsal semptomlar varsa SFT yapılmalı
- Spirometri, akciğer volümleri, DLCO
- ARDS tablosu gibi ağır akut durumdan çıkanlara önerilir
- Nöromusküler güçsüzlük söz konusu ise MEP, MIP
- SFT taburculuktan 6-12 hafta sonra yapılmalı
- Anormallik varsa 6. ayda ve 5 yıl boyunca yılda bir yapılmalı
- Kritik hastalıktan 6 hafta sonra hastaların %15'inde obstruktif, %19'da restriktif ve %27'sinde diffüzyon kusuru bildirilmiş.

Bazı SFT değerleri

- DLCO % 47
- TLC % 25
- FEV1 % % 14
- FVC % % 9
- FEV1/FVC %4.5
- KHYH % 7

Lung function data in fibrotic and non fibrotic patients.

	No Fibrosis	Post-Covid Fibrosis	P value (no. of observations)
FEV1 (L)	2.61 (2.07–3.23)	2.59 (2.08–3.13)	ns (109)
FEV1 (%predicted)	90 (74–97)	89.9 (80–103)	ns (109)
FVC (L)	3.28 (2.76–3.92)	3.11 (2.38–3.7)	ns (109)
FVC (%predicted)	89.2 (76.8–98)	85.4 (74.7–96.7)	ns (109)
DLCOc (mmol/min/kPa)	5.94 (4.62–7.52)	5.10 (4.05–6.22)	0.07 (103)
DLCOc (% predicted)	70.4 (58.7–79.6)	59 (52.7–67.8)	0.03* (103)
TLC (%predicted)	87 (76–97.5)	73.4 (71.3–81.7)	0.027* (62)

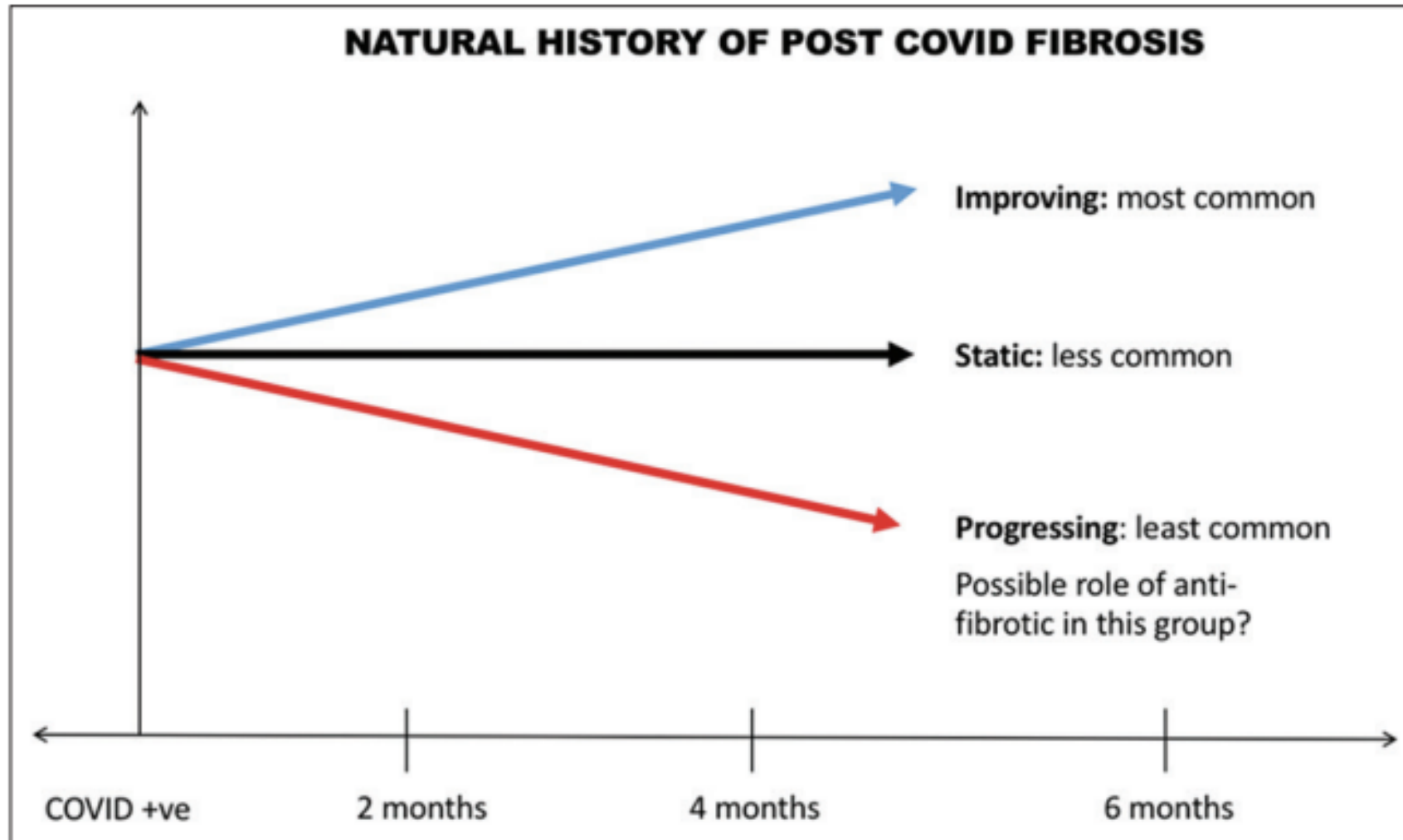
TABLE 1 Demographics and pulmonary function characteristics of discharged patients with COVID-19

	Total	Mild illness	Pneumonia	Severe pneumonia	p-value
Patients	110	24	67	19	
S_pO₂ on discharge %	98.7±1.0	98.6±1.2	98.7±1.0	98.5±1.0	0.73
Spirometry					
FVC % pred	93.59±12.25	94.06±10.48	94.12±12.31	91.12±14.30	0.632
FVC <80% pred	10 [9.09]	3 [12.50]	5 [7.46]	2 [10.53]	0.644
FEV ₁ % pred	92.70±11.57	94.26±11.00	92.59±11.87	91.12±11.58	0.676
FEV ₁ <80% pred	15 [13.64]	4 [16.67]	9 [13.43]	2 [10.53]	0.857
FEV ₁ /FVC %	80.70±5.81	81.84±5.48	80.39±6.12	80.19±5.15	0.509
FEV ₁ /FVC <70%	5 [4.55]	0 [0]	5 [7.46]	0 [0]	0.349
MMEF % pred	97.40±26.23	99.77±28.17	96.59±26.51	96.14±23.82	0.879
MMEF <65% pred [¶]	7 [6.42]	1 [4.17]	6 [9.09]	0 [0]	0.551
FEF _{50%} % pred	94.74±26.11	97.47±25.48	94.09±26.80	93.53±25.56	0.845
FEF _{50%} <65% pred [¶]	12 [11.01]	2 [8.33]	8 [12.12]	2 [10.53]	1
FEF _{75%} % pred	96.10±32.56	102.23±40.20	95.02±30.89	92.08±27.92	0.549
FEF _{75%} <65% pred [¶]	12 [11.01]	3 [12.50]	4 [6.06]	5 [26.32] [#]	0.035
Diffusion capacity					
D _{LCO} % pred	78.18±14.29	84.70±13.88	79.76±11.99	64.79±14.35 ^{*,##}	<0.001
D _{LCO} <80% pred	51 [47.22]	7 [30.43]	28 [42.42]	16 [84.21] ^{*,##}	0.001
D _{LCO} /V _A % pred	92.09±16.68	99.35±18.25	92.30±15.70	82.58±13.91 ^{*,#}	0.004
D _{LCO} /V _A <80% pred	29 [26.85]	3 [13.04]	18 [27.27]	8 [42.11]	0.09
Lung volume					
TLC % pred	86.32±11.32	87.13±10.43	88.11±10.72	79.16±12.13 ^{*,##}	0.008
TLC <80% pred	27 [25.00]	4 [17.39]	14 [21.21]	9 [47.37] ^{*,#}	0.049
RV % pred	86.83±19.37	87.17±16.88	89.79±19.21	76.16±19.96 ^{##}	0.024
RV <65% pred	10 [9.26]	2 [8.70]	3 [4.55]	5 [26.32] [#]	0.021
RV/TLC % pred	96.99±16.72	98.00±14.93	98.53±17.55	90.42±14.86	0.168

Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge

- **En sık görülen** fonksiyonel bozukluk difüzyon kapasitesindeki düşmedir.
- DLCO daki düşme, **respiratuar ventilatuar bozukluk hastalığının ağırlığıyla ilişkilidir.**
- Pulmoner fonksiyon testleri (SFT ile birlikte DLCO) ağır COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların **rutin takibinde** düşünülmelidir.
- **Pulmoner rehabilitasyona yönlendirmede** yol gösterici olabilir.

Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake



LONG COVID: TEDAVİLER

- Etyolojik tedaviler
Böbrek yetmezliği, DM, osteoporoz, adrenal yetmezlik, aritmi, kalp yetmezliği, MI
- Semptomatik tedaviler
Analjezik, antitussif, bronkodilatör, IKS
- Sekonder enfeksiyonların tedavisi
Antibiyotikler, antifungaller
- Solunum yetmezliği tedavisi
Oksijen, NIMV, IMV
- Akciğer fibrozisi tedavisi
Kortikosteroidler, Antifibrotikler?
- Tromboz tedavisi
DMAH, antiagreganlar
- Pulmoner rehabilitasyon
- Nöro-psikiyatrik tedaviler
- Akciğer transplantasyonu

DİSPNE YÖNETİMİ

- Dispne genellikle geç düzeliyor
- Dispnenin nedeni araştırılmalı
- Kondüsyon düşüklüğü, nöromusküler zayıflık, pnömoni, kronik akciğer hastalığının alevlenmesi, entübasyona bağlı trakeal darlık, kalp yetmezliği, PTE
- Etyolojiye uygun tedavi
- O₂ saturasyonu >%92 ise solunum egzersizleri
- Desatüre olgularda oksijen inhalasyonu, pulmoner rehabilitasyon, solunum destek tedavileri

ÖKSÜRÜK YÖNETİMİ

- Post-viral öksürük şeklindedir
- Astım, GÖR eşlik edebilir
- Benzonat, guaifenesin, dekstrometorfan, opioidler
- IKS, LABA

Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease

An Observational Study of Corticosteroid Treatment

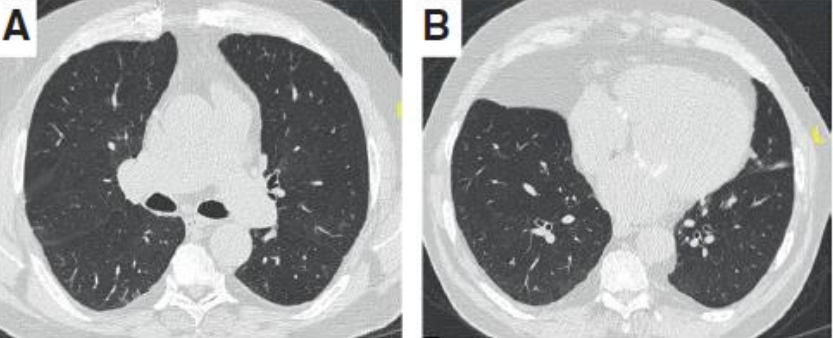
Katherine Jane Myall¹, Bhashkar Mukherjee¹, Ana Margarida Castanheira¹, Jodie L. Lam¹, Giulia Benedetti², Sze Mun Mak², Rebecca Preston², Muhunthan Thillai³, Amy Dewar¹, Philip L. Molyneaux^{4,5}, and Alex G. West¹

¹Department of Respiratory Medicine and ²Department of Radiology, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ³Department of Interstitial Lung Disease, Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom; ⁴National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; and ⁵Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

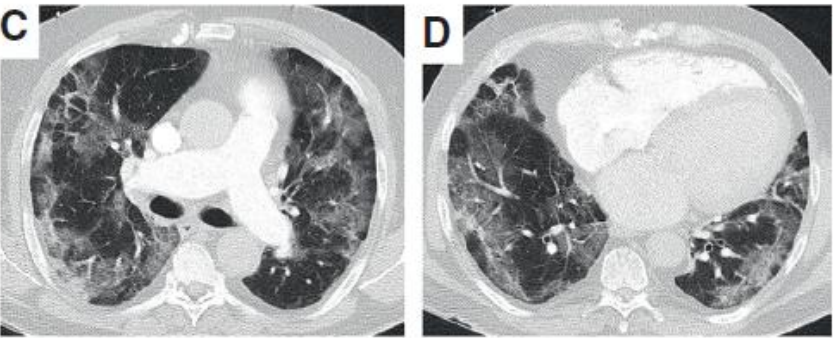
- 28 Şubat-29 Mayıs 2020, İngiltere, prospektif, tek merkezli
- COVID-19 nedeniyle taburcu edilen hastalar 4 hafta sonra telefon viziti ile değerlendirilmiş ve semptomları devam eden hastalar multidisipliner konsyede değerlendirilmiş
- Konseyde İAH geliştiği karar verilen 30 hastaya ortalama 26,6 mg/gün ve en fazla 6 hafta olacak şekilde oral kortikosteroid tedavisi başlanmış
- Kontrol grubu yok, kör çalışma değil

KORTİKOSTEROİD TEDAVİ SONRASI DÜZELME

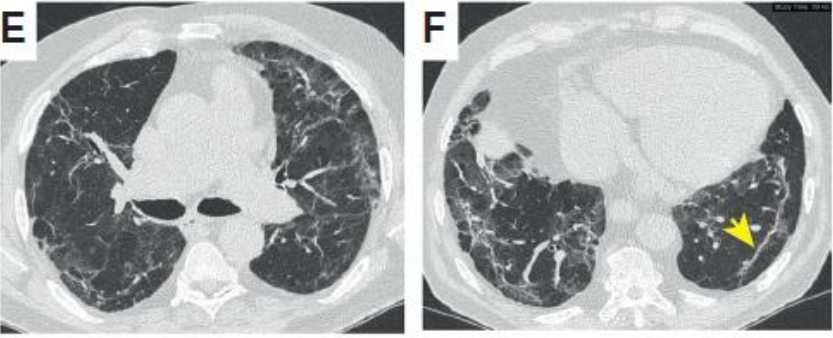
Baseline



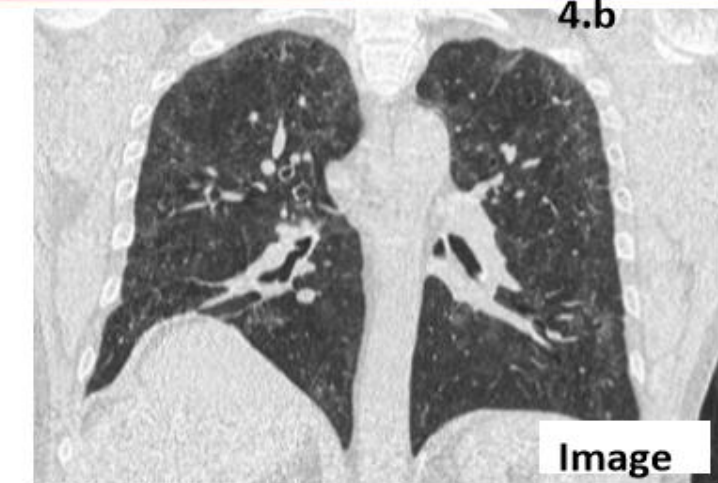
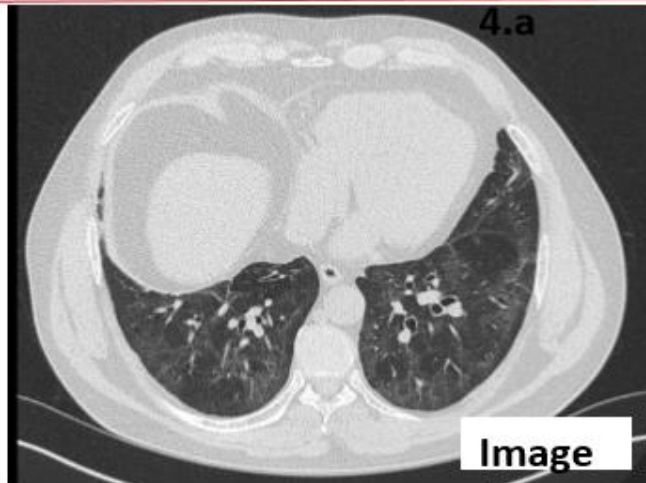
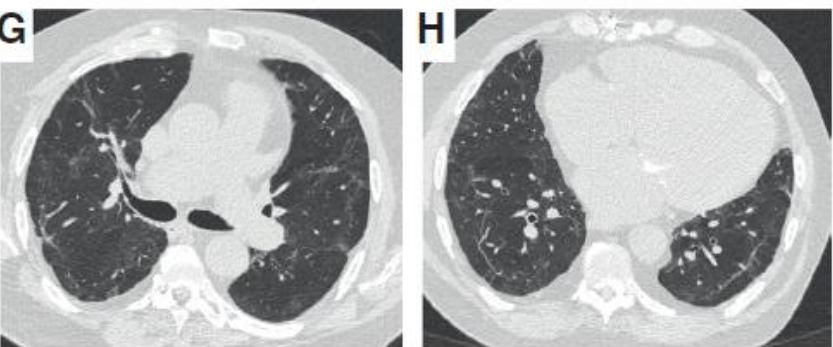
Acute infection



8 weeks post-infection



5 months post-infection and after 12 weeks of prednisone



@ Interstitial Lung Disease after COVID-19

Vincent Cottin, Claire Lafitte, Agathe Sénéchal, and Julie Traclet
National Reference Centre for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, University of Lyon, Lyon, France

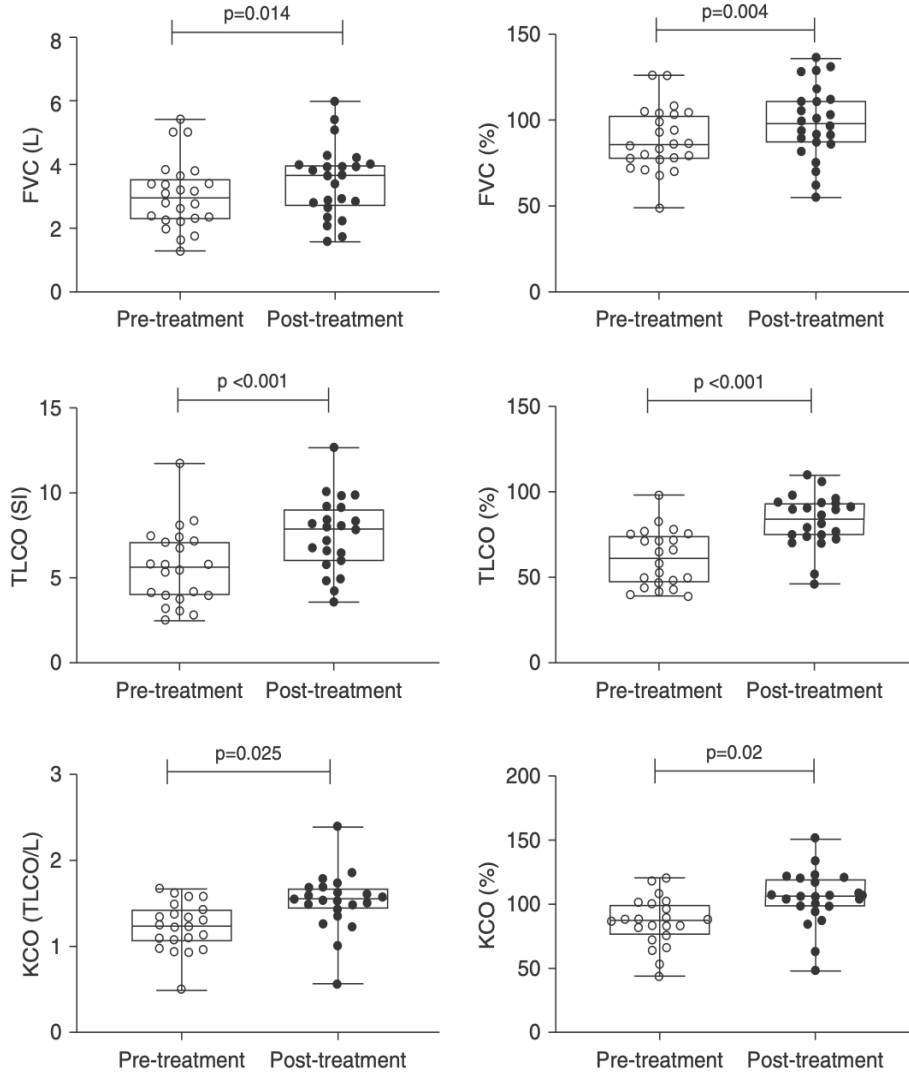


Table 5. Follow-up data from patients with interstitial lung disease after infection with SARS-CoV-2 ($n = 30$)

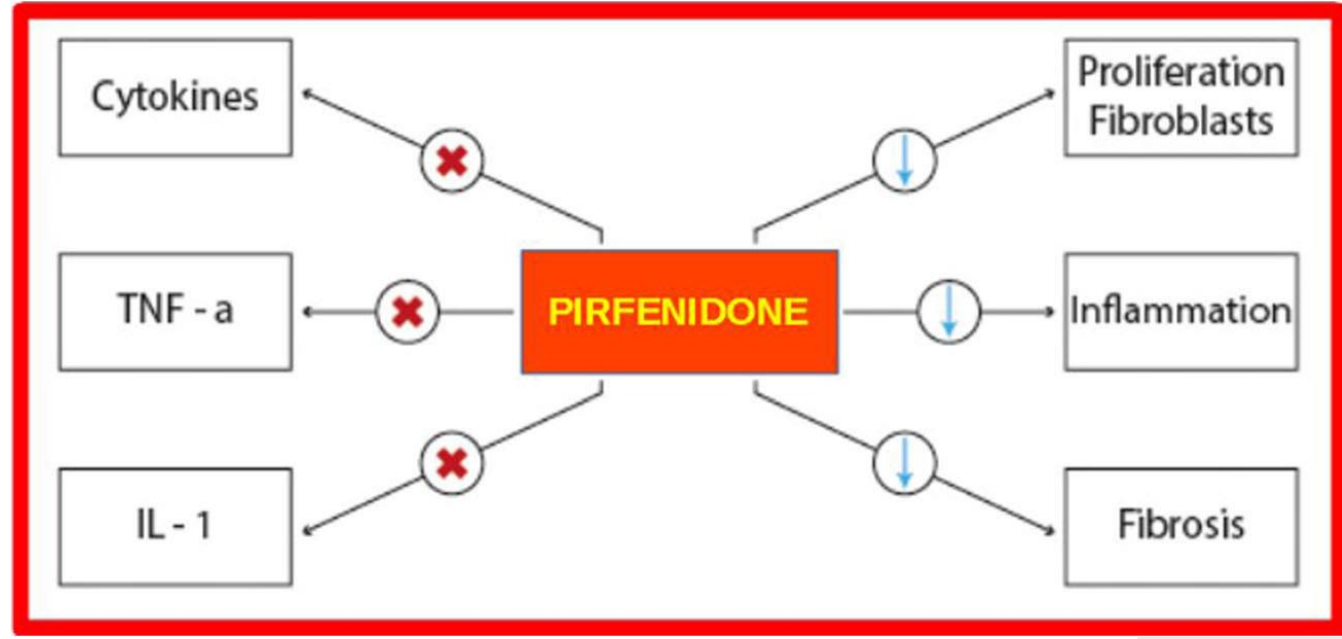
Lung Function	Before Treatment	After Treatment	Mean Difference (95% CI)	P Value
FVC, L	3.07 ± 1.12	3.36 ± 1.11	0.42 (0.28–0.56)	0.014
FVC, %	86.8 ± 18.5	99.2 ± 19.1	9.63 (4.49–14.7)	0.004
T_{LCO} , SI	5.56 ± 2.56	7.05 ± 2.42	1.72 (1.18–2.25)	<0.001
T_{LCO} , %	59.7 ± 21.1	82.6 ± 15.7	22.3 (14.1–32.5)	<0.001
KCO, T_{LCO}/L	1.25 ± 0.34	1.83 ± 0.36	0.27 (0.16–0.37)	0.025
KCO, %	82.9 ± 28.8	104.3 ± 24.0	19.9 (9.72–30.1)	0.002

- Kortikosteroid tedavisi yanıtını değerlendirmek için solunum fonksiyon testleri yapılmış
- 6 hafta sonra steroid tedavisi sonrası FVC, DLCO ve KCO’da tedavi öncesi değerlere göre anlamlı artış saptanmış

Figure 3. Change in lung function after treatment with oral prednisolone in patients with interstitial lung disease after infection with SARS-CoV-2. FVC = forced vital capacity; KCO = transfer coefficient; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SI = International System of Units; transfer; T_{LCO} = transfer factor of the lung for carbon monoxide.

Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy

Peter M George, Athol U Wells, R Gisli Jenkins



- Önceki koronavirüs salgınları, postviral fibroz ve fizyolojik bozulma ile ilişkili Pandeminin ölçeği göz önüne alındığında, fibrotik akciğer hastalığının küresel yükü muhtemelen önemli ölçüde artacak
- Şiddetli COVID-19'u hafifleten tedavilere acil ihtiyaç var ve antifibrotik moleküllerin klinik denemeleri düşünülmeli
- Mevcut antifibrotik tedaviler, etiyolojiden bağımsız olarak geniş antifibrotik aktiviteye sahip ve bu ilaçların SARS-CoV-2 enfeksiyonunda profibrotik yolları hafifletmede rolü olabilir
- Yeni antifibrotik stratejilerin, akut ve viral kaynaklı akciğer hasarı modellerinde bir dizi antiviral ve epitel koruyucu etkisi vardır.

ÇALIŞILAN ANTİFİBROTİK İLAÇLAR

	Inhibits viral infection or disease	Inhibits experimental acute lung injury	Inhibits IL-1 or IL-1 effects	Inhibits IL-6
Nintedanib	Not described	Not described	Yes ^{38,39}	Yes ^{40,41}
Pirfenidone	Not described	Yes ⁴²	Yes ^{43,44}	Yes ⁴²
$\alpha\beta 6$ integrin blockers and knockout mice	Yes ^{45,46}	Yes ^{47,48}	Yes ⁴⁸	Yes ⁴⁹
Gal-3 inhibitor and knockout mice	Yes ^{50,51}	Yes ^{51,52}	Yes ⁵¹	Not described
Autotaxin inhibitor	Not described	Not described	Not described	Yes (skin); ⁵³ not described
Lysophosphatidic acid inhibitor (BMS-986020; SAR100842)	No	Yes ⁵⁴	Not described	Yes (skin) ⁵³ <input type="button" value="İndir"/>
JNK inhibitor	Yes ⁵⁵⁻⁵⁸	Yes ⁵⁹	Not described	Yes
mTOR pathway modulator	Yes ⁶⁰	Yes ⁶¹	Yes ⁶¹	Yes ⁴³
SAP (also known as PTX2)	Yes ^{60,62,63}	Yes ⁶⁴	Not described	Not described
AT2R inhibitor	Not described	Yes ^{65,66}	No ⁴⁴	Yes ⁶⁵

Table: Potential link between antiviral mechanisms and antifibrotic drugs

REHABİLİTASYON

- Ağır akut tablodan çıkan hastalardan bazıları rehabilitasyona ihtiyaç duyar
- Fiziksel ve mesleki terapi, pulmoner ve kardiyak rehabilitasyon, koku, konuşma, yutma ve psikoterapiler
- Olabildiğince erken ilk 30 günde sevk edilmeli

TRANSPLANTASYONU

AKCIĞER

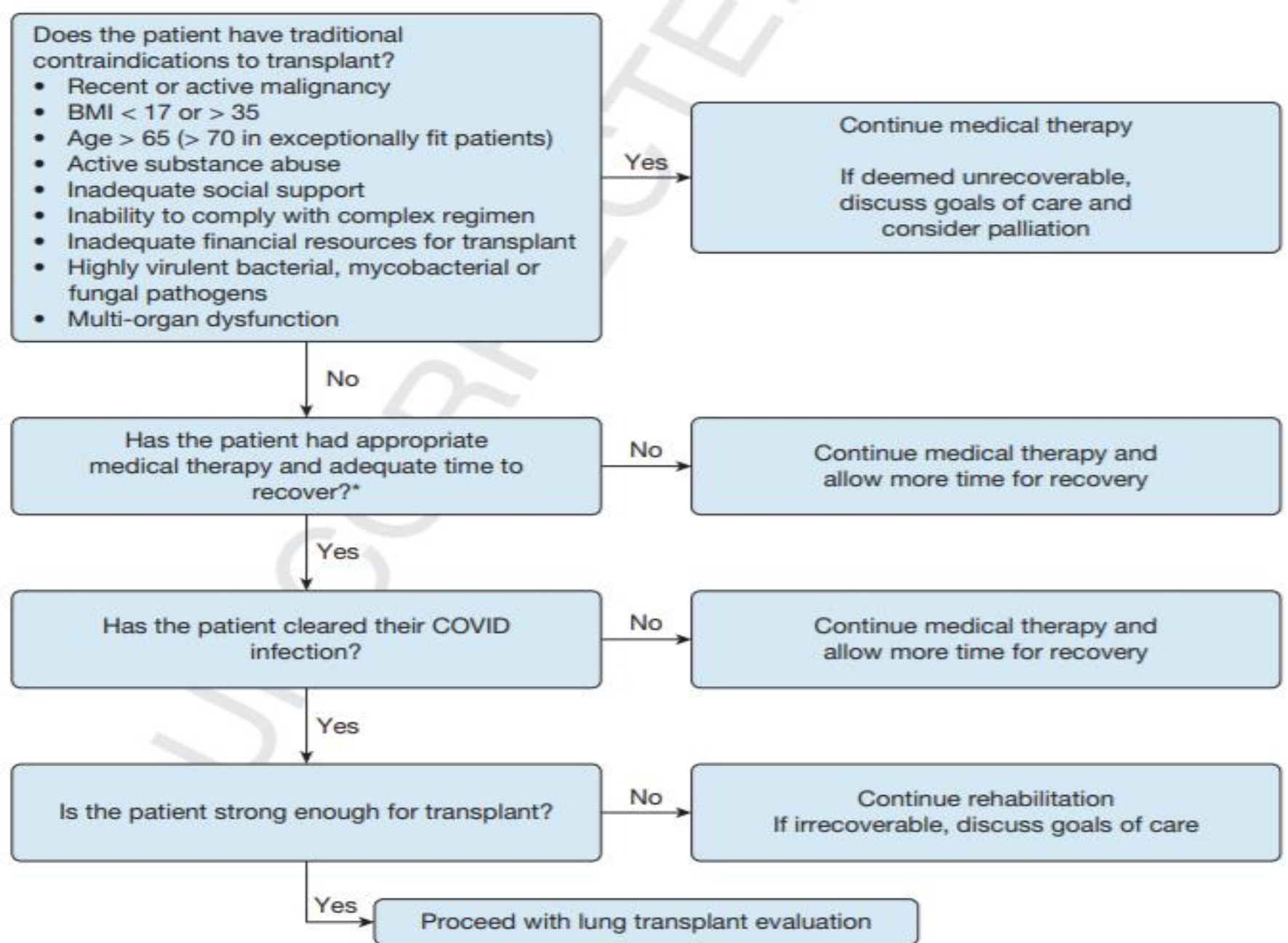


Figure 4 – Algorithm for potential diagnostic approach to evaluation of inpatient lung transplant candidates with COVID-19. *Adequate time to recovery should consider the individual clinical situation of the patient and must weigh the likelihood of recovery against the risk of development of complications that may be fatal without transplantation.

İSVİÇRE REHBERİ

- COVID-19 nedeniyle **hastaneye yatırılan** tüm hastaların akciğer **takibi** yapılmalıdır.
- Hafif hastalığı olanlar da dahil olmak üzere, COVID-19'dan etkilenen tüm hastalar, **semptomatikse** akciğer **takibine** tabi tutulmalıdır.
- COVID-19'dan sonra kalıcı solunum semptomları olan tüm hastaların **pletismografi, difüzyon kapasitesi ölçümü ve kan gazları** analizini içeren bir pulmoner takibi yapılmalıdır.
- Şiddetli COVID-19 olan hastalar için pletismografi ve difüzyon kapasitesi, semptomların kalıcılığında bağımsız olarak kan gazı analizi dahil olmak üzere akciğer takibi önerilir.
- COVID-19'dan sonra **egzersiz testi** (örn. 6DYM veya eşdeğeri) önerilir.
- COVID-19'dan sonra solunum **semptomları devam eden** hastalarda rutin olarak **göğüs BT** taraması yapılması önerilir.

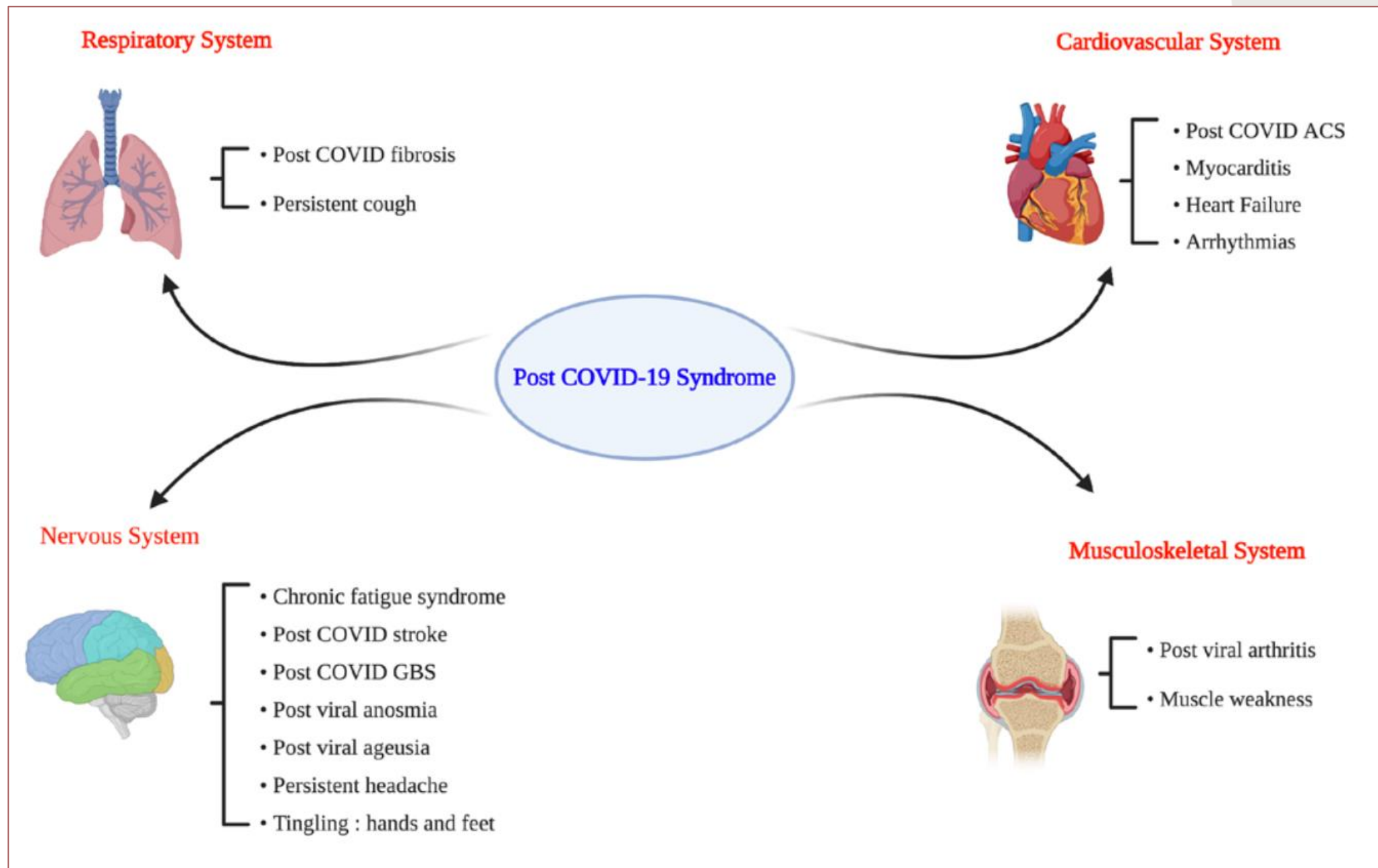
COVID-19 SONRASI

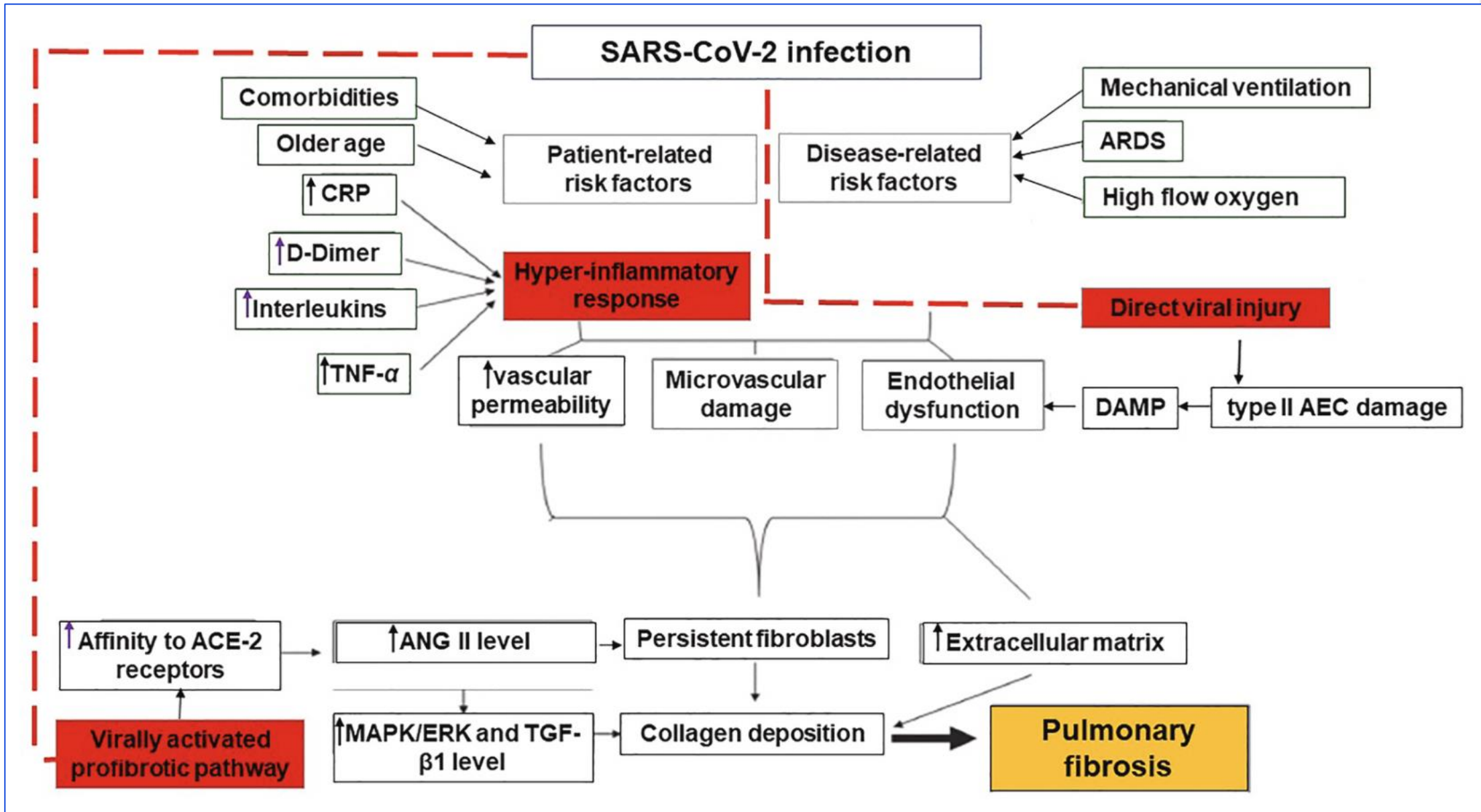
- Semptomların kalıcı olduğu kişilere KPET rutin olarak yapılması önerilir.
- Kalıcı semptomları olan hastaların, uzmanlaşmış multidisipliner COVID-19 sonrası kliniklere veya ağlara erişmeleri önerilir.
- Yeni obstrüktif akciğer hastalığı ile başvuran hastalara ampirik inhale veya sistemik steroid tedavisi önerilmesi önerilir.
- İnatçı öksürük ile başvuran hastaların ampirik inhale steroidlere sahip olmaları önerilir.
- Aktif bir enfeksiyonun dışlanmasıdan sonra interstisyel anormallikler ile başvuran hastaların ampirik sistemik steroid denemesi almak üzere değerlendirilmeleri önerilir.
- Pulmoner fibroz belirtileri gösteren hastaların spesifik antifibrotik ilaçlar alması gerekip gerekmediği açık değildir.
- Kalıcı solunum semptomları ile başvuran hastaların bir rehabilitasyon programından geçmeleri önerilir.

Teşekkürler...



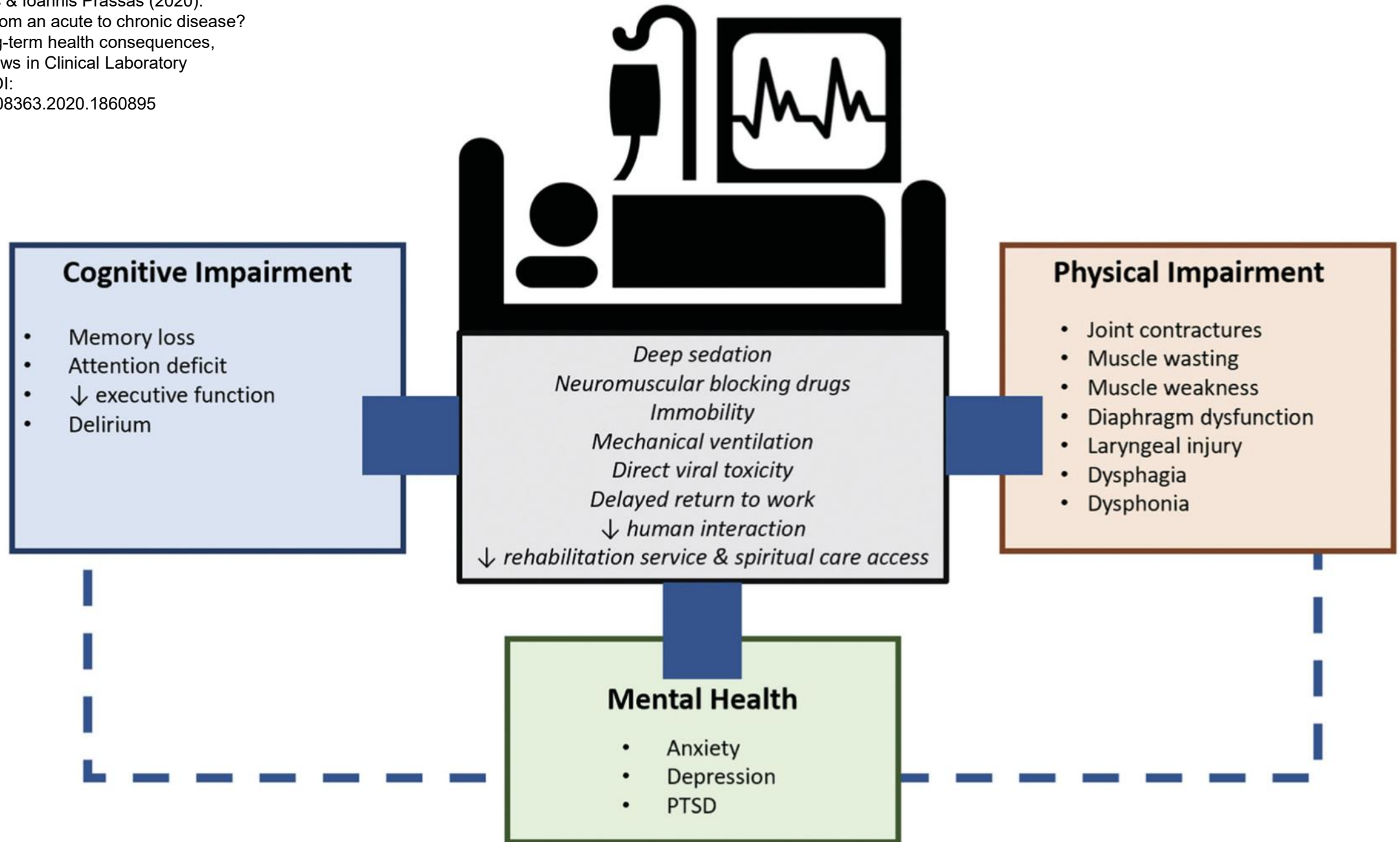
POST COVID: KLİNİK GÖRÜNÜM





Vianello et al.: Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors Clin Chem Lab Med 2021; aop

Post-Intensive Care Syndrome



Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization

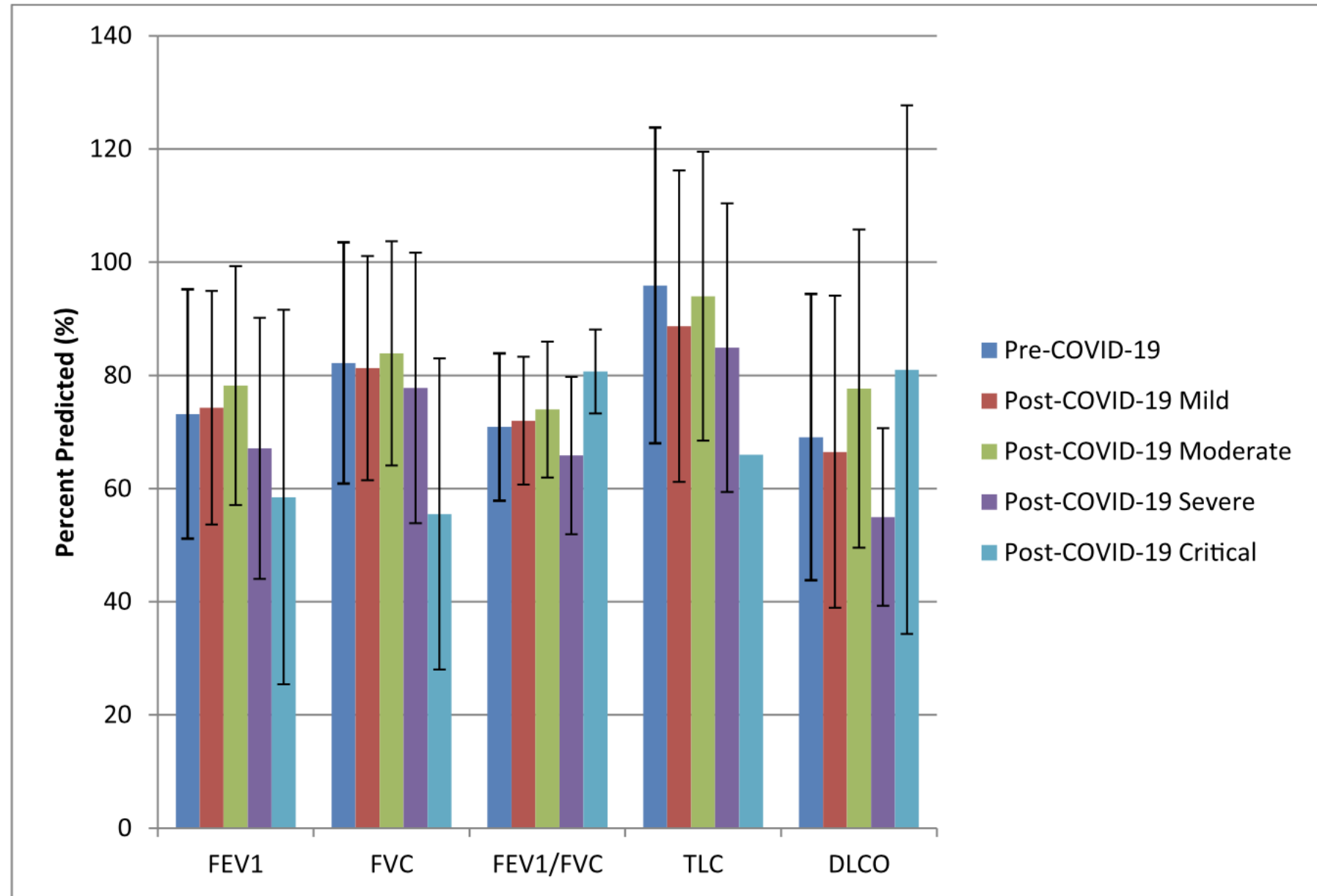
M. Taboada, A. Cariñena, E. Moreno et al. *Journal of Infection xxx (xxxx) xxx*

Table 1

Functional status of the study sample (No = 183).

Post-COVID-19 functional status scale grade:	Before COVID-19 No = 183	6 months After COVID-19 No = 183	P value
0: No limitations in my everyday life.	155 (84.7)	81 (44.3)	<0.001
1: Negligible limitations, (still have persistent symptoms).	19 (10.4)	57 (31.1)	
2: Limitations in my everyday life, occasionally need avoid or reduce usual activities	3 (1.6)	27 (14.8)	
3. Limitations in my everyday life, and I am not able to perform all usual activities.	5 (2.7)	12 (6.6)	
4. Severe limitations. I am dependent from another person due to symptoms.	1 (0.5)	6 (3.3)	

POST COVID SFT



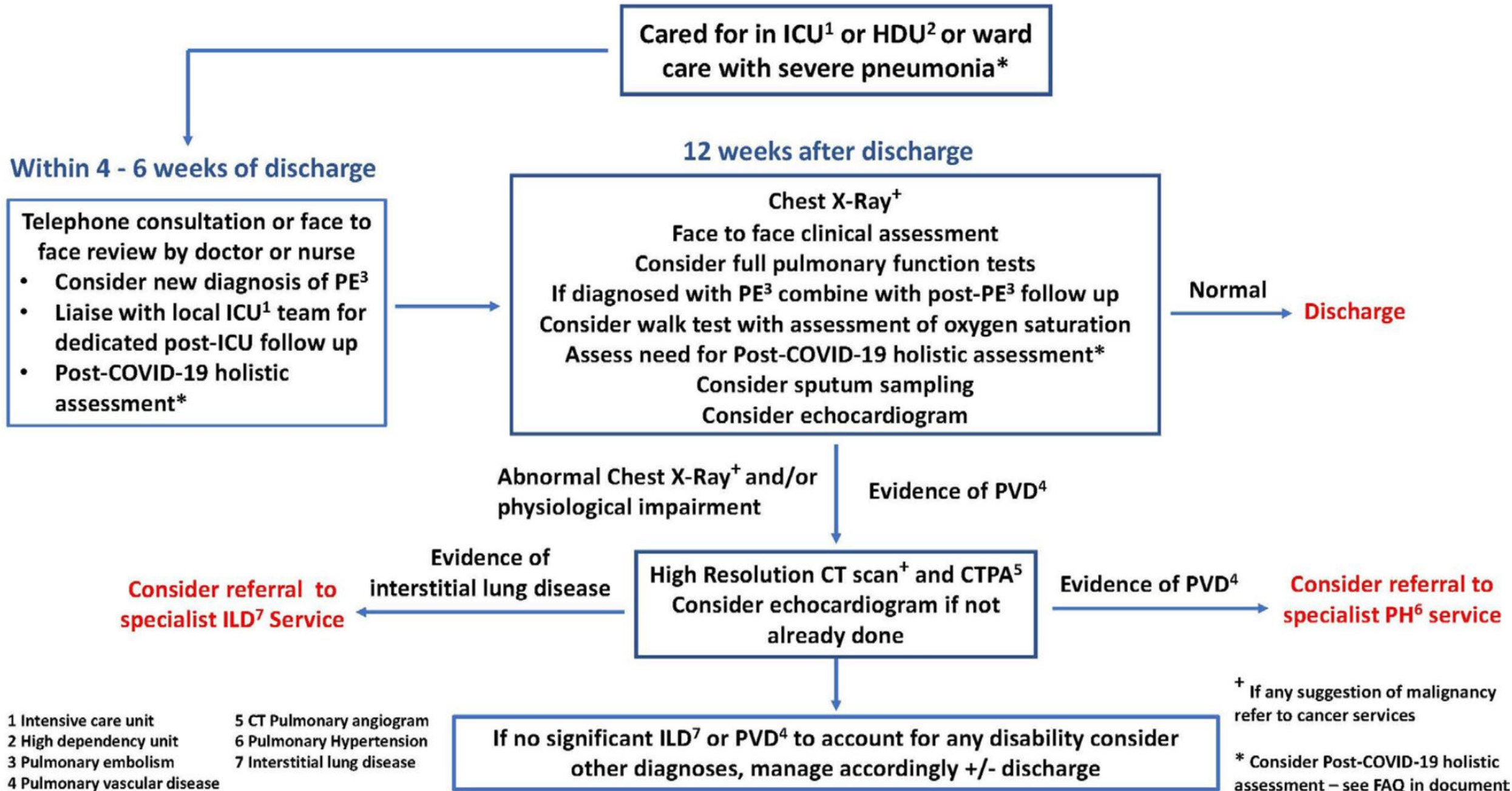


Table 4. Results after structured assessment of patients with interstitial lung disease after infection with SARS-CoV-2

Structured Assessment	Value
Resting Sp _O ₂ , %	95.5 ± 3
MRC dyspnea score, median (IQR)	
Before COVID-19	1.0 (0–3)
After COVID-19	3.00 (1–5)
6MWT distance, m	291.2 ± 153.2
6MWT, % predicted	54.9 ± 25.0
6MWT min Sp _O ₂	90.0 ± 6
Lung function	
FEV ₁ , L	2.4 ± 0.7
FEV ₁ , %	86.0 ± 13.7
FVC, L	3.2 ± 1.0
FVC, %	91.9 ± 16.0
FEV ₁ /FVC, %, median (IQR)	77.8 (73.2–82.4)
T _{LCO} , SI	5.6 ± 2.2
T _{LCO} , %	60.6 ± 24.9
KCO, T _{LCO} /L	1.3 ± 0.3
KCO, %	88.0 ± 87.6–88.15

- Kortikosteroid tedavisi öncesinde 6DYT’de ortalama 130 metre yürümüş, SO₂ %89 olarak saptanmış
- Kortikosteroid tedavisi sonrasında ortalama 343 m yürümüş ve SO₂ %92 saptanmış
- Tedavi ile mMRC skorundaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002), ortalama FVC ve DLCO değerlerindeki artış ile ilişkili bulunmuş
- Tedavi sonrası çekilen Toraks BT’lerde buzlu cam opasitelerinde azalma görülmüş, fibrozise ilerleyen hiçbir bulgu saptanmamış
- Steroid tedavisi ile ilişkili hiçbir hastada komplikasyon gelişmemiş

SONUÇ ...

- Belki görüntüleme değişiklikleri, akciğer hasarının normal iyileşmesinin bir parçası
- Akciğerlerde $<15\%$ tutulumu olan hastalar, muhtemelen 'tipik' iyileşme seyrini gösteriyor
- Radyolojik olarak, COVID-19 sonrası en sık organize pnömoni (59%) görünümü saptanmış
- Steroidler, diğer nedenlere bağlı organize pnömoninin birinci basamak tedavisi
- BT taramasında $>15\%$ akciğer tutulumu ve SFT'de bozulma olan hastalarda, KS'e iyi yanıt

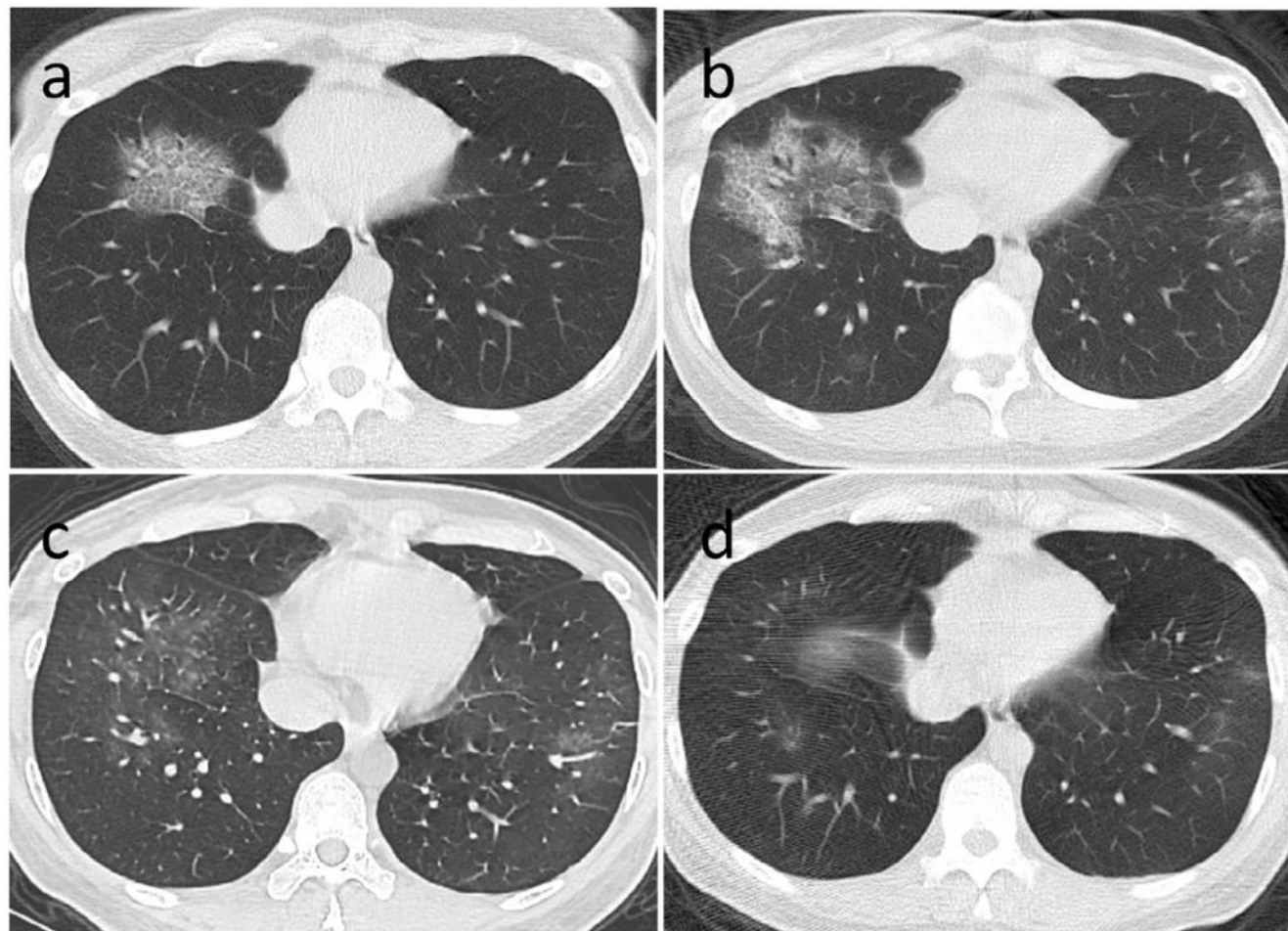
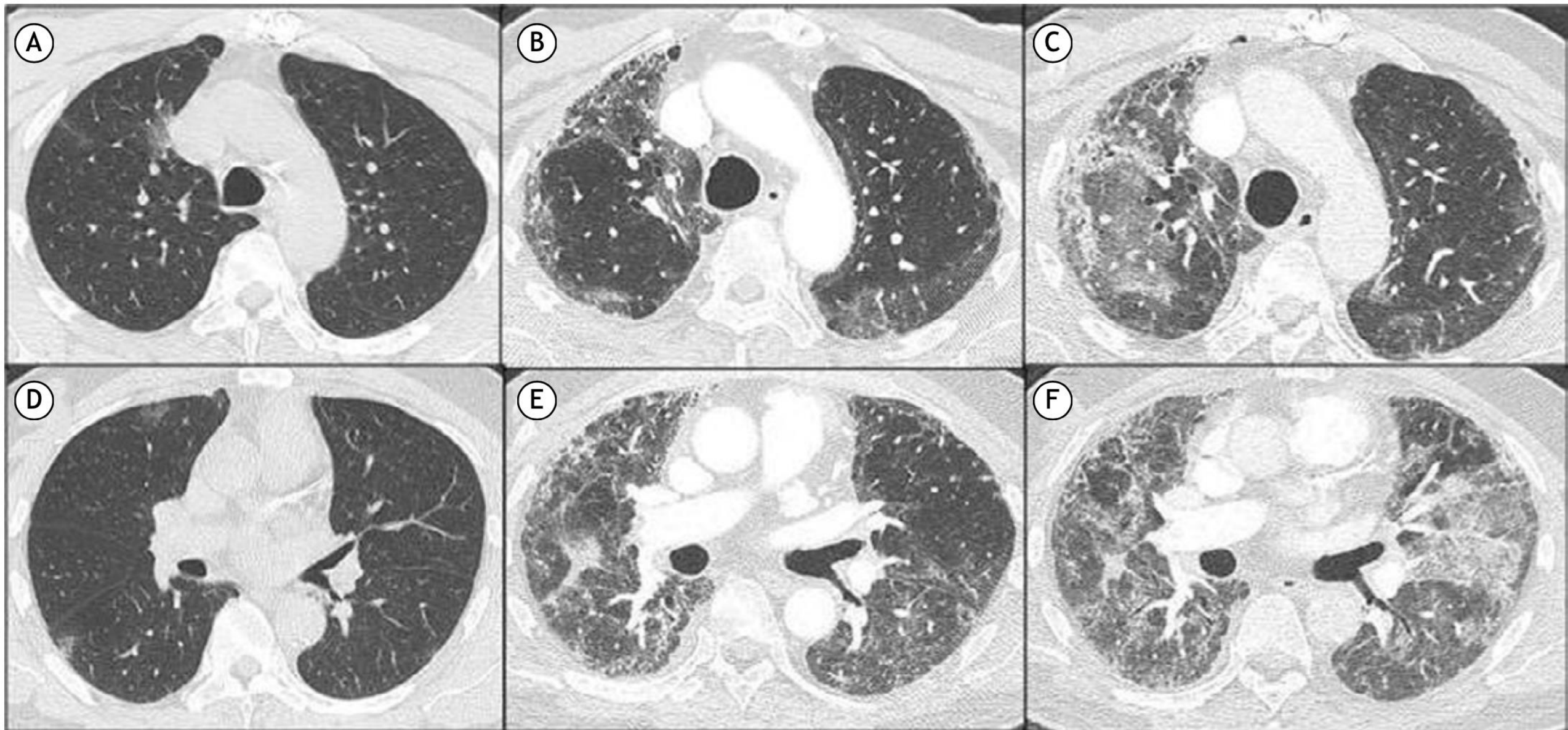


Figure 4. Series CT scans in a 41-year-old woman with COVID-19 pneumonia. (a) Scan obtained on illness **days 3** showed ground-glass opacity with intralobular septal thickening (crazy-paving pattern) that affected right lower lobe. (b) Scan obtained on illness **days 7** showed intralobular septal thickening superimposed on ground glass opacity with increased extent. Note that patchy ground-glass opacity newly developed in left lower lobe. (c) Scan obtained on illness **days 12** showed absorption of abnormalities, with pure ground-glass opacity left in both lower lobes. (d) Scan obtained on illness **days 17** showed obvious absorption of abnormalities. Only small pure ground-glass opacity could be observed in both lower lobes. The patient was discharged on illness days 20.



POST COVID 19'DAN KORUNMA

- Tam doz aşılanma
- Maske
- Mesafe
- Temastan kaçınma
- Hijyen
- Kalabalıklardan uzak kalma
- Kapalı sosyal alanlardan kaçınma
- Dengeli beslenme, kaliteli uyku, hareketli yaşam, kronik hastalıkların kontrolü, sigara ve alkolden kaçınma
- Erken tanı, doğru zamanda doğru tedavi

Panel: Conditions experienced by members of the UK doctors #longcovid group

- Myocarditis or pericarditis
- Microvascular angina
- Cardiac arrhythmias, including atrial flutter and atrial fibrillation
- Dysautonomia, including postural orthostatic tachycardia syndrome
- Mast cell activation syndrome
- Interstitial lung disease
- Thromboembolic disease (pulmonary emboli or cerebral venous thrombosis)
- Myelopathy, neuropathy, and neurocognitive disorders
- Renal impairment
- New-onset diabetes and thyroiditis
- Hepatitis and abnormal liver enzymes
- New-onset allergies and anaphylaxis
- Dysphonia

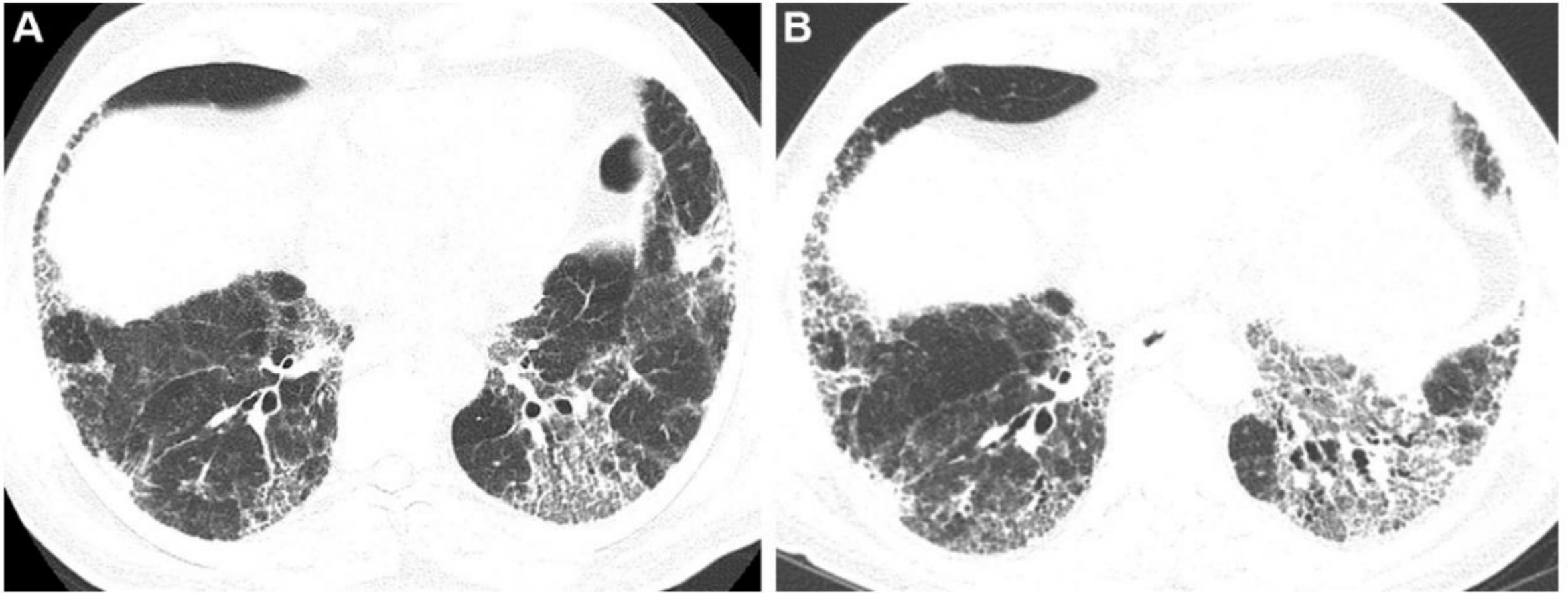


Figure 11: Images show progressive fibrosis following COVID-19 in a 64-year-old man. Patient had a relatively mild COVID-19 infection that did not require intensive care unit care, but subsequently developed progressive shortness of breath. **(A)** Axial CT obtained 6 weeks after infection shows moderately extensive reticular abnormality with traction bronchiectasis. **(B)** Axial CT obtained 6 months later shows progressive reticular abnormality and traction bronchiectasis. Patient had progressive shortness of breath and physiologic impairment.