


# Post-COVID-19'da Nörolojik Etkilenimlerin Pulmoner Rehabilitasyon Yaklaşımları Açısından Kısıtları: Derleme

## Limitations of Neurological Influences in Terms of Pulmonary Rehabilitation Approaches in Post-Covid-19: Review

Zeynep Yıldız KIZKIN<sup>1</sup> , Saadet Ufuk YURDALAN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Artvin, Türkiye

<sup>2</sup> Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Sorumlu Yazar:** Zeynep Yıldız KIZKIN

**E-mail:** pt.zeynepyildiz@gmail.com

**Gönderme Tarihi:** 14.10.2021

**Kabul Tarihi:** 12.01.2022

### ÖZ

Bu çalışmanın amacı, COVID-19 sonrası nörolojik etkilenimin de eşlik ettiği durumda pulmoner rehabilitasyon uygulamaları açısından oluşturduğu kısıtları ortaya koymaktır. İlgili çalışmalar, PubMed, Google Scholar, Cochrane, PEDro ve CINAHL veritabanlarında elektronik aramayla belirlenmiştir. Aralık 2019-Haziran 2021 tarihleri arasındaki makaleler herhangi bir dil kısıtlaması uygulanmadan taranmıştır. Veritabanlarında SARS-CoV-2/COVID-19, nörolojik etkilenimler ve tedavileri ile ilgili terimler MeSH değerlendirme kriterlerine uygun olarak seçilmiştir. Baş ağrısı, baş dönmesi, tat ve koku bozuklukları ve konfüzyon en sık tanımlanan semptomlardır. Yanısıra inme, Guillain-Barre Sendromu, ataksi, polinöropati/miyopati ve ensefalopati de enfeksiyon sonrası klinik tabloda görülmektedir. Ayrıca enfeksiyon öncesi nörolojik hikayesi bulunan hastalarda enfeksiyonla birlikte mortalite ve morbidite oranları da artmaktadır. Nörolojik etkilenimli hastalarda özellikle yorgunluk ve egzersiz intoleransı semptomlarında yüksek şiddetli egzersiz programlarından kaçınılmalıdır. COVID-19 hastalarında sık görülen nörolojik etkilenime göre rehabilitasyon kısıtlarının dikkate alınması uygulama başarısı açısından klinik anlamda önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, nörolojik etkilenim, yorgunluk, egzersiz intoleransı

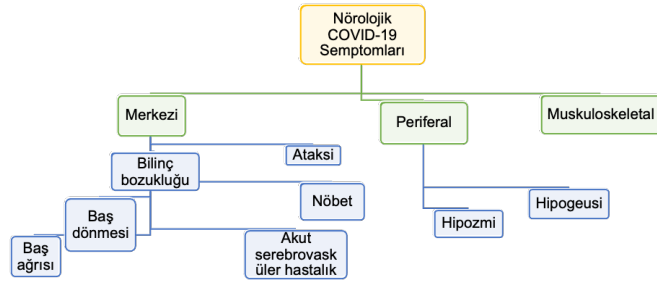
### ABSTRACT

The aim of this study is to determine the limitations of pulmonary rehabilitation interventions applied in COVID-19 in neurological involvement. Relevant studies were identified through electronic explorations of PubMed, Google Scholar, Cochrane, PEDro, and CINAHL. Articles between December 2019 and June 2021 were scanned without any language restrictions. Databases were selected in accordance with the MeSH evaluation criteria for terms related to SARS-CoV-2/COVID 19, neurological manifestations, and treatment. Headache, dizziness, taste and smell dysfunctions, and impaired consciousness were the most frequently described symptoms. Besides, after infection, stroke, Guillain-Barre Syndrome, ataxia, polyneuropathy/myopathy, and encephalopathy are also common. Also, infection increases mortality and morbidity rates in individuals who have had a neurological history before infection. Patients with neurological involvement should avoid high-intensity exercise programs, especially in the symptoms of fatigue and exercise intolerance. Considering the rehabilitation constraints according to the common neurological involvement in COVID-19 patients is clinically important for the success of the application.

**Keywords:** COVID-19, Neurological involvement, Fatigue, Exercise intolerance

## 1. GİRİŞ

Aralık 2019'da bir halk sağlığı tehdidi olarak ortaya çıkan ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu'na (SARS-CoV-2) neden olan yeni tip koronavirüs (COVID-19) Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi etmeni olarak ilan edilmiştir (Chen ve ark., 2020). Nörolojik etkilenimle ilgili en sık karşılaşılan semptomlar merkezi, periferik ve muskuloskeletal olarak üç başlık altında incelenir (Şekil 1; Huang ve ark., 2020; Ribeiro ve ark., 2018).



Şekil 1. Nörolojik etkilenimle ilgili en sık karşılaşılan semptomlar

Literatürde COVID-19'lu bireylerin nörolojik etkilenimleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına karşın bilgimize göre bu hasta popülasyonunda nörolojik etkilenim durumunda tedavi kısıtlarını açıklayan herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, COVID-19'da uygulanan pulmoner rehabilitasyon girişimlerinin nörolojik etkilenim tablosunda kısıtlarını belirlemektir.

## 2. YÖNTEM

Epidemiyolojik, klinik, laboratuvar veya radyolojik özelliklerin yanı sıra nöropatogenez de dahil COVID-19'un nörolojik belirtilerini ve tedavi yöntemlerini bildiren makaleler değerlendirmeye alınmıştır. Uygun olan çalışma tasarımları; vaka raporları, vaka serileri, vaka kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları, randomize kontrollü çalışmalar, derleme ve sistematik derlemeleri içeren gözlemsel ve deneysel çalışmalardır. İlgili referans listeleri ile literatür taranmış, editöre mektuplar hariç tutulmuştur.

İlgili çalışmalar, PubMed, Google Scholar, Cochrane, PEDro ve CINAHL veritabanlarından elektronik aramayla belirlenmiştir. Aralık 2019 – Haziran 2021 tarihleri arasında yapılan çalışmalar dahil edilmiştir. Herhangi bir dil kısıtlaması uygulanmamıştır. Veritabanlarında SARS-CoV-2/COVID-19, nörolojik etkilenimler ve tedavileri ile ilgili terimler aranmıştır. Anahtar kelimeler MeSH değerlendirme kriterlerine göre belirlenmiştir. PubMed'de; ("nCoV" veya "SARS-CoV-2" veya "COVID-19" veya "koronavirüs") ve ("sinir sistemi" veya "CNS" veya "beyin" veya "nöral" veya "nöro" veya "ensefalit" veya "miyelit" veya "baş ağrısı" veya "baş dönmesi" veya "ageusia" veya "bilinç" veya "beyin" veya "serebrovasküler" veya "nöbet" veya "epilepsi" veya "konvülsiyon" veya "Guillain-Barré sendromu" veya "inme" veya "Parkinson Hastalığı" veya "Multipl Skleroz" veya "MS" veya "spinal kord yaralanması") ve ("pulmoner rehabilitasyon" veya "solunum egzersizleri" veya "tedavi") arama terimleri kullanılmıştır.

## COVID 19'UN SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

### COVID-19'un Nörolojik Sisteme Etki Mekanizmaları

Birinci mekanizmada burun mukozasında, akciğerler ve sinir sisteminde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörü ve S proteini virüs tarafından istila edilir. Bunu takiben, kılcal endotelde virüsün, arteriyolları ve venülleri çevreleyen Virchow-Robin boşlukları yoluyla beyin ve beyin sapı bölgelerine yayılması ve beyin hasarı gerçekleşir (Meinhardt ve ark., 2021).

İkinci mekanizma sitokin fırtınası adıyla bilinen inflamasyonun sürekli ve kontrolsüz tekrarlamasıdır. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların, interlökin (IL) 1, IL-6, IL-10 ve tümör nekroz faktörü (TNF) –  $\alpha$  dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin serum seviyelerinde artış bildirilmiştir (Abdullahi ve ark., 2020).

Üçüncü mekanizmada pnömoni ile gelişen sistemik hipoksi, beyin hücreleri ve diğer sinir hücrelerinde hasara neden olmaktadır. Yakın tarihli bir otopsi incelemesinde beyin hasarlı COVID-19'lu hastaların beyininde makro ve mikro hipoksik / iskemik hasar ve enfarktüs izlenmiştir (Abdullahi ve ark., 2020).

Diğer bir mekanizmada ise Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) blokerleri rol oynar. Özellikle kardiyovasküler hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlardaki RAAS blokerlerinin ACE-2 düzeyini arttırma potansiyelinin, virüsün hücreye girişini kolaylaştırabileceği ve hastalığın daha ağır geçirilmesine yol açabileceği düşüncesi öne sürülmüştür (Esler ve Esler, 2020).

### Kranial Sinirlerin Tutulumu

COVID-19'un en sık etkilediği kranial sinirler sırasıyla N. Facialis (%30,8), N. Olfactorius (%27,2), N. Glossofaringeus (%25,2) iken; virüse en dirençli kranial sinir N. Hypoglossus'tur. Nörolojik etkilenim gösteren ve göstermeyen gruplar arasında öksürük, ishal, solunum sıkıntısı ve ses kısıklığı semptomları açısından bir farklılık gözlenmemekle birlikte; kranial sinir tutulumu olan grupta ateş, boğaz ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı ve eklem ağrısı şikayetleri ile başvuran hasta oranları daha yüksektir. Kranial sinir tutulumuna özgü semptomlar; görme kaybı, ani iştah kaybı, baş dönmesi, kulak çınlaması, yüz parestезisi, koku kaybı ve trigeminal nevralsi bulgularıdır (Doblan ve ark., 2021).

### Uzamış COVID'de Nörolojik Semptomlar

COVID-19 teşhisi konulan hastaların oniki hafta ve daha uzun süreli enfeksiyon belirtilerinin devam ettiği saptanmış ve bu durum "Uzamış COVID" olarak adlandırılmıştır. Uzamış Covid'de en sık yaşanan nörolojik semptomlar yorgunluk, baş ağrısı, uyku bozukluğu, periferik nöropatiler, baş dönmesi, deliryum, konsantrasyon bozuklukları ve konfüzyonu içeren bilişsel bozukluklardır (Yong, 2021). Uzamış COVID-19'un beyin üzerindeki gecikmiş etkileri netlik kazanmamıştır. Bazı beyin hasarı sorunları, hastaların hastaneden ayrılmaları sonrası daha geç ortaya çıkabileceğinden, koronavirüsün "pandemi ile bağlantılı beyin hasarı" salgını getirebileceğine dair endişeler bulunmaktadır (Tancheva ve ark., 2020).

## Enfeksiyon Sonrası Nörolojik Semptomlar

En sık görülen merkezi sinir sistemi bulguları baş ağrısı (%17) ve baş dönmesi (%13)'dir. Yakın tarihli retrospektif bir çalışmada konfüzyon (%9) ve baş ağrısı (%8) gibi nörolojik semptomların öksürük (%82) ve dispne (%31) gibi solunum semptomlarından daha az yaygın olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark., 2020).

Elli yaşın altındaki hastaların incelendiği çalışmada COVID-19'lu hastaların inme geçirdikleri; üstelik en genç iki hastanın da herhangi bir tıbbi geçmişinin olmadığı bildirilmiştir. Bu tür hastalarda iskemik inme insidansı %1,6-2.5'tir (Oxley ve ark., 2020). Ayrıca enfeksiyonu şiddetli geçiren hastalarda bu oranın daha da yükseldiği (%6) bildirilmiştir (Brouwer ve ark., 2020). Artan inme riski için önerilen açıklama, virüsün vasküler endotelyum üzerindeki doğrudan hasarını ve sistemik inflamatuvar yanıt yoluyla pıhtılaşmanın aktivasyonunu içerir (Brouwer ve ark., 2020).

Alberti ve ark. (2020)'nin çalışmasında bir çalışmada hastaneye ilk başvuruda hafif ateşle seyreden Guillain-Barre Sendromu (GBS), diğer birkaç çalışmada COVID-19 tanısından 5-10 gün sonra GBS semptomları bildirilmiştir (Alberti ve ark., 2020; Camdessanche ve ark., 2020; Toscano ve ark., 2020). Raporlarda baskın olarak üst ekstremiteler ve diğer ekstremitelerde kas güçsüzlüğü, nonstabil duyuşsal anormallik ve derin tendon reflekslerinde kayıp semptomları kaydedilmiştir (Alberti ve ark., 2020; Camdessanche ve ark., 2020; Toscano ve ark., 2020).

Yoğun bakımda uzun süreli yatışlar sonrasında ortaya çıkan "yoğun bakım sonrası sendrom" polinöropati ve miyopati semptomlarını içerir. Bu durumda oksijen ve besin dağıtımı azalır, proinflamatuvar sitokinler ve serbest radikaller salınır. Risk faktörleri; uzun süreli mekanik ventilasyon olmak, hipoksi ve sepsis hikayesi ile şiddetli COVID-19 gelişimidir (Zhao ve ark., 2020). Miyopatili olguların %10,7'sinde kas ağrısı ile birlikte yükselmiş kreatinin kinaz göze çarpan bir diğer bulgudur (Benny ve Khadijkar, 2020). Ayrıca COVID-19 pozitif hastalarda daha yüksek oranda iskelet kası yaralanmaları görülmekte ve yazarlarca sebebin miyalji, yüksek serum kreatin kinaz seviyesi (200 U/L'nin üzerinde), miyopati, nöropati, nevralji epilepsisi ve ataksi olduğu düşünülmektedir (Bellocchio ark., 2020).

En erken belirtilerinden biri hipozmidir. Olfaktör bulbusun beyne doğrudan bağlantısı sebebiyle COVID-19'un beyne olfaktör epitelden retrograd nüfuz etmesi ya da virüsün ACE-2'ye bağlanıp kan dolaşımındaki anjiyotensin II (Ang II) seviyesini artırması söz konusudur. Sonuç olarak olfaktör bulbustaki hücre sayısının azalması ve koku duyusunun bozulması olağandır (Meinhardt ve ark., 2021).

Diğer nörolojik semptomlardan konvülsif nöbetler, hastalığı ağır şiddette geçirenlerde, ekstremitelerde seğirme, ağızda köpürme ve üç dakika süren bilinç kaybı olarak ortaya çıkar (Cheng ve ark., 2020).

COVID-19'un, kuş gribi ve SARS-CoV gibi diğer virüsler gibi memelilerin beyin sapına trans-sinaptik transfer yoluyla sızarak beyin sapının kardiyo-respiratuvar merkezlerinde işlev bozukluğu ve ataksiye yol açabileceği öne sürülmüştür. Akut serebellar enfarktüsün letarji, dizatri ve ataksiye neden olduğu da bilinmektedir (Baig ve ark., 2020).

Hipertansif ensefalopati yüksek kan basıncına bağlı beyin hiperperfüzyonu ve ödem sebebiyle gerçekleşirken baş ağrısı, konvülsiyon ve bilinç bozukluğuna yol açmaktadır. Doğrudan COVID-19 enfeksiyonu veya dolaylı olarak ilaç etkisiyle karaciğer hasarı ve sonuçta hepatik ensefalopati gelişebilmektedir. COVID-19'lu hastalarda glomerüler filtrasyon hızında bir düşüş, akut veya kronik böbrek yetmezliği sonucunda üremik ensefalopati gelişebilmekte ve nöbet, yorgunluk gibi semptomları tetikleyebilmektedir (Cheng ve ark., 2020).

Enfeksiyon sonrası nörolojik bozukluklar erken ve geç dönem semptomlar olarak da incelenebilir. Erken dönem semptomları koku ve tat alma duyusu kaybı, vücut ağrıları, baş ağrısı, miyaljiyi, baş dönmesi, ataksi ve konvülsiyonlar oluşturur. Geç dönem semptomlar ise bozulmuş mental durum, iskemik ve hemorajik inme gibi akut serebrovasküler olaylar, menenjit, ensefalomiyelit, ensefalit, akut nekrotizan hemorajik ensefalopati ve Guillain-Barré sendromudur (Tancheva ve ark., 2020).

## COVID-19'da Nörolojik Etkilenimin Mortalite Üzerine Etkisi

Nörolojik etkilenim ve şiddetli enfeksiyonunun ölüm oranı ile yakından ilişkili olduğu açıktır. Bazı kaynaklarda mortalite nedeninin çoklu organ yetmezlikleri olduğu öne sürülürken nörolojik etkilenimin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi henüz anlaşılammıştır (Whittaker ve ark., 2020).

## COVID-19'un Otonomik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi

Otonom sinir sistemi etkilenimi özellikle on iki haftayı geçmiş kronik vakalarda görülmektedir. Etkilenimde ortostatik hipotansiyon, vazovagal senkop ve postural ortostatik taşikardi sendromları karşımıza çıkmaktadır (Dani ve ark., 2021).

## Nörolojik Hikayesi Olan Hastalarda COVID-19 Etkilenimi

Daha önce inme geçmişi bulunan hastaların nörolojik öyküsü olmayan hastalara göre COVID-19 enfeksiyonu geçirdiklerinde yoğun bakım ünitelerinde daha uzun kalış süresi, taburculuk oranında azalma ve daha yüksek mekanik ventilasyon gereksinimi riskleri bulunmaktadır. Ayrıca güncel bir derlemeye göre inme öyküsünün COVID-19'a bağlı ölüm riskini üç kat artırdığı görülmektedir (Trejo-Gabriel-Galán, 2020). Literatürde; COVID-19 ve inme ilişkisini araştıran çalışmalarda enfeksiyon sonrası inmeye odaklanıldığı, inme öykülü hastaların enfeksiyondan etkilenimine ilişkin çalışmaların ise sınırlı olduğu görülmektedir.

Geniş bir popülasyonun incelendiği çalışmada, ≥55 yaşındaki bireylerde, Parkinsonlu hastaların Parkinsonlu olmayan hastalara kıyasla daha fazla COVID-19 enfeksiyonu riski gözlenmiştir. Bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu için risk taşıdığı bilinen Parkinson ile ilişkili koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve kalp yetmezliği gibi komorbiditelere rastlanılmıştır (Fasano ve ark., 2020). Yakın tarihli iki kohort çalışmasında Parkinsonlu bireylerin mortalite ve morbidite riskinin ve hastalık süresinin genel popülasyondan farklı olmadığı, ayrıca enfeksiyonun Levodopa gereksinimini deştişmediği sonucuna varılmıştır (Fasano ve ark., 2020; Sorbera ve ark., 2021).

Artan psikolojik stresin, dopaminerjik ilaçların etkinliğini azaltırken, titreme, yürüyüşte donma veya diskineziler gibi

çeşitli motor semptomları geçici olarak kötüleştirdiği, ayrıca hipokinetik rijidite sendromuna yol açtığı bilinmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında da uzun süreli kronik stres ataklarının dopaminerjik hücre kaybı oranını arttırdığı bildirilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında, pandemi sırasında daha fazla tanının konması oldukça muhtemeldir (Ehgoetz Martens ve ark., 2018).

Spinal kord yaralanmalı (SKY) hastaların %71,4'ünde COVID-19'un şiddeti artmıştır. Spontan solunumda ve sekresyon temizlemede yaşanan zorluklar, SKY'de pnömoniye kötüleştirebilir. Spinal kord yaralanması, yalnızca COVID-19'la ilişkili morbidite riskini arttırmakla kalmayıp aynı zamanda teşhisi potansiyel olarak geciktirebilecek akut solunum yolu hastalıklarının ortaya çıkışını maskeleyen sayısız fizyolojik değişiklik gösterebilmektedir. Bu fizyolojik değişikliklerden en sık görülenleri; ısı disregülasyonu (poikilotermi), öksürük ve nörolojik yaralanma seviyesinde veya altında anormal duyuşal hislerdir. Ayrıca SKY'li bireylerde spastisite, nöropatik ağrı, yorgunluk ve otonomik disrefleksi gibi semptomlarda enfeksiyona bağlı kötüleşmeler görülebilmekte; 2020 yılında yapılan çalışmada 783 COVID-19'lu SKY'li bireyin %10,3'ünde artmış spastisite, %6,9'unda kontraktür gözlenmiş, %6,9'unun ise asemptomatik olduğu görülmüştür (Stillman ve ark., 2020). 2021 yılında yapılan bir diğer kesitsel çalışmaya göre SKY'li hastaların %71'i COVID-19'a bağlı beklenmeyen komplikasyonlar yaşamakta ve buna bağlı morbidite artmaktadır. Artan morbiditenin alt kategorilerini cilt yaralanması (%30,1), idrar yolu enfeksiyonu (%19,2), depresyon ve anksiyete (%45,2), spastisite (%32,9), ağrı (%16,4) ve COVID-19'la ilgili olmayan respiratuar sorunlar (%9,6) oluşturmaktadır (Gustafson ve ark., 2021).

Multipl sklerozlu (MS) hastalarda, COVID-19 şiddetinin arttığı hastaların yüzdesi ise %39,4'tür. MS'te şiddetli COVID-19 için risk faktörleri obezite, yaş ve progresif MS formlarıdır ve kronik kortikosteroid kullanımı, enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir (Kubota ve Kuroda, 2021). Nörologlar, COVID-19 salgını sırasında steroid tedavisi önermek için ayrıntılı düşünmeli, hastalar kortikosteroid tedavisi almadan önce aktif COVID-19 enfeksiyonu semptomları açısından dikkatle taranmalıdır (Brownlee ve ark., 2020).

2021 yılında yapılan çalışmada nörolojik bozukluk öyküsü bulunan hastalar ağır ve hafif semptom gösterenler olarak ikiye ayrılmış; hafif semptom gösteren 232 kişiden 74'ü (%31,9), demans (%59,5), Parkinson hastalığı (%58,8), epilepsi (%100) ve spesifik olmayan nörolojik bozukluklar (%7,5) gösterirken; ağır semptomlar gösteren 2168 hastadan serebrovasküler hastalık (%19,3), demans (%22,2), Parkinson hastalığı (%11,7), MS (%39,4), epilepsi (%10,2), omurilik yaralanması (%71,4) ve spesifik olmayan nörolojik bozukluklar (%25) göstermiştir (Kubota ve Kuroda, 2021).

## PULMONER REHABİLİTASYON KISITLARI VE ÖNERİLER

Pulmoner rehabilitasyonda, doğru tedavi prosedürleriyle yorgunluğu kontrol altına almak mümkündür. Yorgunluk kontrolü, enerji yönetim stratejileri ve günlük yaşam aktivitelerindeki hız ayarlamalarını sağlamada son günlerde pacing yöntemi karşımıza çıkmaktadır. Pacing, yorgunluk ve egzersiz sonrası semptom alevlenmelerini yönetmede

izlenen, dinlenme ve aktiviteleri dengeleyen bir strateji ve rehabilitasyon yaklaşımıdır. Aktivitelerdeki hız ayarı çeşitli sağlık koşullarında farklı derecelerde modifiye edilmektedir (Abonie ve ark., 2020).

İki temel pacing ayarı bulunmaktadır:

- Belirti Koşullu Pacing: Aktiviteler, alevlenmelerden kaçınmak ve enerjiyi korumak amacıyla yorgunluk ve ağrı gibi semptomlara göre yönlendirilir.
- Kota Koşullu Pacing: Faaliyetleri kademeli olarak arttırmak ve işlevi geliştirmek amacıyla bir miktar/mesafe/hedefe göre faaliyetlerde bulunmaktır (Abonie ve ark., 2020).

İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) viral yorgunluğu yönetmek için, kademeli egzersiz tedavisi kullanımına karşı uyarılmaktadır (Torjesen, 2020). Bu yüzden enfeksiyon sonrası rehabilitasyon programında yorgunlukla başa çıkmada "belirti koşullu pacing" takibi yerinde olacaktır.

Özellikle hafif ve orta seyirli COVID-19 hastalarında hastaneye yatış sırasında yapılan egzersizlerin amacı mevcut fiziksel durumu korumak olduğundan, hastalarda yorgunluk ve egzersiz intoleransı görüldüğünden yüksek şiddetli egzersiz yapılmamalıdır (Torjesen, 2020). Multiple Sklerozlu hastalarda yorgunluk ve sıcaklık intoleransı prevalansları %90'a varmakta, yüksek şiddetli egzersizlerin de yorgunluk ve vücut sıcaklığını arttırdığından demiyelinizasyonu geçici olarak arttırdığı, elektriksel iletimi bozduğu ve sinyallerin etkili taşınmasında yetersizliğe yol açtığı bilinmektedir. Bu bağlamda MS öyküsü olan COVID-19 hastalarının rehabilitasyonunda yüksek şiddetli egzersizlerden kaçınılmasını önermekteyiz. Multiple Sklerozlu hastaların rehabilitasyonunda aerobik egzersiz uygulamalarında ise düşük şiddette başlanıp kademeli artış önerilmektedir (Davis ve ark., 2018). Literatürde MS'li COVID-19 hastalarının ısı intoleransı ile başa çıkma hakkında rehabilitasyon programlarına ilişkin tanımlayıcı bir çalışmaya rastlanmadığından; demiyelinizasyon ve alevlenmeyi arttırmaması, sıcaklık intoleransı ve yorgunluğu uyarılmaması açısından MS'li COVID-19 hastalarında belirti koşullu pacing yaklaşımı uygun olabilir.

Uzamış COVID-19'lu hastaların da egzersiz sonrasında sıklıkla yorgunluk deneyimlediği bildirilmiş (%72,2), egzersiz sonrası oluşan yorgunluğun semptomların nüksünde bir tetikleyici olduğu belirtilmiştir (Torjesen, 2020). Hastaların egzersiz sonrası semptomlarını değerlendirme ve egzersiz şiddetini semptomlara göre belirlemede DePaul Semptom Anketi kullanımı akılcı olacaktır (Jason ve Sunnquist, 2018).

Miyaljik ensefalomyelitte de yine kademeli egzersiz tedavisi konusunda önemli endişeler mevcuttur. Ensefalomyelitte fiziksel, bilişsel ve duygusal aktiviteler sonrası semptomların kötüleştiği ve ensefalomyelitin egzersiz tedavisi için kontraendikasyon içerdiği belirtilmiştir (Stussman ve ark., 2020).

Hafif-orta şiddetli, yoğun bakım ve serviste tedavi altına alınan 62 COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastalara pronasyon pozisyonunda noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmış ve hepsinde SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve FiO<sub>2</sub> parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir. İlgili literatürde nörolojik etkilenimli COVID-19 hastalarının noninvaziv mekanik ventilasyondaki kısıtlılıkları ile ilgili bir çalışma



bulunamamıştır. Önceki çalışmalardan edinilen verilere göre noninvaziv mekanik ventilasyon kontraendikasyonları arasında; kararsız kardiyorespiratuar durum, kooperasyon sağlayamama, konfüzyon, konvülsiyon, ensefalopati, yetersiz öksürük ve aşırı sekresyon sıralanmaktadır (Davis ve ark., 2018). Bu bağlamda sözü edilen semptomları içeren spinal kord yaralanması, ensefalopati, konvülsiyon ve konfüzyonun görüldüğü nörolojik etkilenimli COVID-19 hastalarında noninvaziv mekanik ventilasyon kullanılmamalıdır.

COVID-19 hastalarında akut dönemde hava yolu mukus hipersekresyonu olmazken hastalığın ilerleyen dönemlerinde sekresyon üretimi hastaların %34'ünde bildirilmiştir (Guan ve ark., 2020). Spesifik komorbiditeler (spinal kord yaralanmaları, nöromusküler hastalıklar) hipersekresyon riskinde artışa sebep olmakta etkisiz öksürük nedeniyle de solunum desteği ihtiyacını arttırmaktadır. Sekresyon atılımı gerektiren hastalarda bulaş riski göz önüne alınarak şiddetli öksürüğü tetiklemeyen ve solunum iş yükünü arttırmayan yöntemler tercih edilmelidir. Sekresyon atılımını kolaylaştırmada öne çıkan hava yolu temizleme teknikleri arasında pozisyonlama, manuel ve/veya ventilatör hiperinflasyonu, perküsyon ve vibrasyon, aktif solunum teknikleri döngüsü, pozitif ekspiratuar basınç (PEP) ve mekanik yardımcı öksürme yer almaktadır (Abdullahi ve ark., 2020).

2020 Yılında yapılan bir çalışmanın sunduğu verilere göre; tam yüz CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) kullanımının, yüksek akımlı oksijen terapisi kullanımına kıyasla, yaşamda kalım üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadan invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı savunulmuştur (Tverring ve ark., 2020). Aynı yıl

yapılan diğer bir çalışmada da prone pozisyonunda yüksek akımlı nazal ya da konvansiyonel oksijen tedavisinin şiddetli COVID-19'lu hastalarda entübasyonu önlemede alternatif olabileceği belirtilmiştir (Despres ve ark., 2020). Literatür incelendiğinde COVID-19'lu hastalarda oksijen terapisi etkinliğini araştıran az sayıda çalışma olduğu ve nörolojik etkilenimli COVID-19'lu hastalarda ise bu tedavinin kullanıldığı çalışma bulunamamıştır.

Ağır viral pnömoni ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS) olan COVID-19 hastalarında oksijenasyonu düzeltmek için yapılan mekanik ventilasyon uygulamasına rağmen, düzelmeyen hipoksemi varlığında prone pozisyon tercih edilmektedir. Nörolojik etkilenimli COVID-19 hastalarında spastisite ve kontraktür görülme durumlarında pozisyonlamalar kişiye özel uygulanmalıdır. Ayrıca spinal kord yaralanmalarında toraksta, MS'te ekstremitelerin distalinde, Guillain-Barre sendromunda ise genel olarak gelişen duyuşal bozukluklar göz ardı edilmeden pozisyonlamalar gerçekleştirilmelidir (Lazzeri ve ark., 2020).

Son olarak inmenin COVID-19'da önemli bir insidansa sahip olması neticesinde inme tedavisinin COVID-19 ile ilgisiz vakalardakine benzer olabileceği fikri ortaya konmuştur (Brouwer ve ark., 2020). COVID-19 sonrası inme gelişen 4 vakadan alınan kan örneklerinin incelenmesi sonucunda uygulanan güncel COVID-19 tedavi prosedürlerinin bu hastalar üzerinde herhangi bir yan etkisine rastlanılmadı (Oxley ve ark., 2020).

Tablo 1'de; yukarıda söz edilen nörolojik etkilenim durumlarında, pandemi öncesi ve sonrasındaki pulmoner rehabilitasyon protokolleri ve tedavi sürelerinin karşılaştırılması olarak verilmiştir.

**Tablo 1.** Covid-19'da nörolojik etkilenim durumunda pulmoner rehabilitasyon protokolleri ve tedavi sürelerinin pandemi öncesi ve sonrası döneme göre karşılaştırılması

| Nörolojik Etkilenim            | Pandemi Öncesi   |   | Pandemi Sonrası   |   |
|--------------------------------|--|---|---|---|
|                                | Tedavi Süresi  | Tedavi Protokolü  | Tedavi Süresi   | Tedavi Protokolü  |
| <b>Parkinson</b>               | 35 sn ara ile 5 tekrardan oluşan 3 seri (Ribeiro ve ark., 2018)  | Breath stacking (solunum istifleme teknikleri), İnsentif spirometre (Ribeiro ve ark., 2018)     | -   | Yüksek akımlı oksijen terapisi (Buccafusca ve ark., 2021)   |
|                                | 1 dk ara ile 2'şer dk'lık 8 seri (toplamda 30 dk) (Montero Ferro ve ark., 2019)  | İnspiratuar kas eğitimi (Maksimum inspiratuar basıncın %60'ı ile) (Montero Ferro ve ark., 2019) |   |   |
|                                | İki ay boyunca haftada 6 kez, 5 tekrardan oluşan 5 seri (Reyes ve ark., 2018)  | Ev tabanlı inspiratuar ve ekspiratuar kas eğitimi (Reyes ve ark., 2018)                         |   |   |
| <b>Multipl Skleroz</b>         | 6-15 tekrarlı 3-4 seri, haftada 2-3 kez, 3-8 hafta (Martin-Sanchez ve ark., 2020)  | Respiratuar kas eğitimi ve insentif spirometre (Martin-Sanchez ve ark., 2020)                   | 12 hafta, günde 15 dk, haftanın 5 günü (Guillén-Solà ve ark., 2017) | Düşük dirençli inspiratuar kas eğitimi (İlk iki hafta maksimum inspiratuar basıncın %20'si, ikinci haftadan sonra ise %30'u ile) (Guillén-Solà ve ark., 2017)   |
| <b>İnme</b>                    | 3-10 hafta, haftada 3-7 kez, 20-30 dakika, 25-100 tekrar (Chen ve ark., 2016; Guillén-Solà ve ark., 2017; Oh ve ark., 2016)  | Respiratuar kas eğitimi (Chen ve ark., 2016; Guillén-Solà ve ark., 2017; Oh ve ark., 2016)      | 3 hafta, 6 tekrarlı, haftada 5 defa (Zheng ve ark., 2021)           | Solunum gevşeme eğitimi, büzük dudak solunumu (inhalasyon/ekshalasyon= 1/2 veya 1/3) (Zheng ve ark., 2021)  |
| <b>Guillain-Barre Sendromu</b> | 28 gün (Walgaard ve ark., 2017)  | Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) (Walgaard ve ark., 2017)                                | -   | -   |
| <b>Spinal Yaralanması</b>      | Kord Respiratuar kas eğitimi (Shin ve ark., 2019), manuel yardımcı öksürük, mekanik ventilasyon, aspirasyon kateterleri, terapötik bronkoskopi, pozisyonlama, postüral drenaj (Schilero ve ark., 2018) | Günde 2 kez (Chen ve People, 2020)  | Haftada 5 gün (Chen ve People, 2020)                                | Dikey pozisyonlama (30° – 45° – 60°) (Chen ve People, 2020)<br>Yavaş ve derin solunum, göğüs ekspansiyonu, postüral drenaj, dirençli solunum egzersizleri (PEP cihazı ile 10 cm H <sub>2</sub> O direncinde) (Chen ve People, 2020) |

## SONUÇ

Koronavirüs vakalarında en sık görülen nörolojik semptomlar baş ağrısı (%17), baş dönmesi (%13) ve konfüzyon (%9)'dur. Enfeksiyon sonrası yaşanan diğer nörolojik semptomlar ise; Guillain-Barre Sendromu, polinöropati, miyopati, konvülsif nöbetler, letarji, dizartri ve ataksidir. Enfeksiyon öncesinde inme, Parkinson, spinal kord yaralanmaları ve MS gibi nörolojik hastalık hikayesi bulunan bireylerde artmış enfeksiyon riski, enfeksiyon sonrası bahsedilen nörolojik hastalıkların semptomlarında kötüleşme, yoğun bakım ünitelerinde daha uzun kalış süresi, taburculuk oranında azalma ve daha yüksek mekanik ventilasyon gereksinimi görülmektedir. Rehabilitasyon sırasında nörolojik semptomları arttırmamak ve tedavinin devamlılığını sağlamak için yorgunluk ve egzersiz intoleransının önüne geçilmelidir. Hastaların egzersiz sonrası semptomlarını değerlendirme ve egzersiz şiddetini semptomlara göre belirlemede DePaul Semptom Anketi'ni kullanmak yerinde olacaktır. Nörolojik etkilimli COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda tedavi yoğunluğunu ve hız ayarlamalarını sağlamada "belir koşullu pacing" yöntemini kullanmak semptomların nüksündeki tetikleyicileri elemeye oldukça önemlidir.

## KAYNAKLAR

- [1] Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, ve ark. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:687.
- [2] Abonie US, Sandercock GRH, Heesterbeek M, Hettinga FJ. Effects of activity pacing in patients with chronic conditions associated with fatigue complaints: A meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*. 2020;42(5):613-22.
- [3] Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, ve ark. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurology – Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(4):741.
- [4] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *American Chemical Society Chemical Neuroscience*. 2020;11(7):995-8.
- [5] Bellocchio L, Bordea IR, Ballini A, Lorusso F, Hazballa D, Isacco CG, ve ark. Environmental issues and neurological manifestations associated with COVID-19 pandemic: New aspects of the disease? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(21).
- [6] Benny R, Khadiikar SV. COVID 19: Neuromuscular manifestations. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2020;23(1):40-2.
- [7] Brouwer MC, Ascione T, Pagliano P. Neurologic aspects of COVID-19: A concise review. *Le Infezioni in Medicina*. 2020;28(1):42-5.
- [8] Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020;94(22):949-52.
- [9] Buccafusca M, Micali C, Autunno M, Versace AG, Nunnari G, Musumeci O. Favourable course in a cohort of Parkinson's disease patients infected by SARS-CoV-2: A single-centre experience. *Neurological Sciences*. 2021;42(3):811-6.
- [10] Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Revue Neurologique*. 2020;176(6):516-8.
- [11] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, ve ark. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
- [12] Chen PC, Liaw MY, Wang LY, Tsai YC, Hsin YJ, Chen YC, ve ark. Inspiratory muscle training in stroke patients with congestive heart failure: A CONSORT-compliant prospective randomized single-blind controlled trial. *Medicine*. 2016;95(37):4856.
- [13] Chen R, People S. Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;20(17):1-21.
- [14] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, ve ark. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020;97(5):829-38.
- [15] Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, ve ark. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine*. 2021;21(1):63-7.
- [16] Davis SL, Jay O, Wilson TE. Thermoregulatory dysfunction in multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;157:701-14.
- [17] Despres C, Brunin Y, Berthier F, Pili-Floury S, Besch G. Prone positioning combined with high-flow nasal or conventional oxygen therapy in severe COVID-19 patients. *Critical Care*. 2020;24(1):256.
- [18] Doblán A, Kaplama ME, Ak S, Basmacı N, Tarini EZ, Göktaş ŞE, ve ark. Cranial nerve involvement in COVID-19. *American Journal of Otolaryngology*. 2021;42(5):102999.
- [19] Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, Gilat M, Walton CC, Matar E, ve ark. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait. *Brain*. 2018;141(4):1145-60.
- [20] Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *Journal of Hypertension*. 2020;38(5):781-2.
- [21] Fasano A, Cereda E, Barichella M, Cassani E, Ferri V, Zecchinelli AL, ve ark. COVID-19 in Parkinson's Disease patients living in Lombardy, Italy. *Movement Disorders*. 2020;35(7):1089-93.
- [22] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, ve ark. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-20.
- [23] Guillén-Solà A, Messagi Sartor M, Bofill Soler N, Duarte E, Barrera MC, Marco E. Respiratory muscle strength training and neuromuscular electrical stimulation in subacute dysphagic stroke patients: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2017;31(6):761-71.
- [24] Gustafson K, Stillman M, Capron M, O'Connell C, Longoni Di Giusto M, Tyagi N, ve ark. COVID-19 and spinal cord injury and disease: results of an international survey as the pandemic progresses. *Spinal Cord Series and Cases*. 2021;7(1):13.
- [25] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, ve ark. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- [26] Jason LA, Sunquist M. The development of the DePaul Symptom Questionnaire: Original, expanded, brief, and pediatric versions. *Frontiers in Pediatrics*. 2018;6:330.

- [27] Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021;200:106349.
- [28] Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, ve ark. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: A position paper of the Italian association of respiratory physiotherapists (ARIR). *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020;90(1).
- [29] Martin-Sanchez C, Calvo-Arenillas JI, Barbero-Iglesias FJ, Fonseca E, Sanchez-Santos JM, Martin-Nogueras AM. Effects of 12-week inspiratory muscle training with low resistance in patients with multiple sclerosis: A non-randomized, double-blind, controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;46:102574.
- [30] Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, ve ark. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience*. 2021;24(2):168-75.
- [31] Montero Ferro A, R PB-V, Moreira Mello RL, Sanches Garcia-Araujo A, Gonçalves Mendes R, Costa D, ve ark. Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle strength, lung function, functional capacity and cardiac autonomic function in Parkinson's disease: Randomized controlled clinical trial protocol. *Physiotherapy Research International*. 2019;24(3):1777.
- [32] Oh D, Kim G, Lee W, Shin MM. Effects of inspiratory muscle training on balance ability and abdominal muscle thickness in chronic stroke patients. *Journal of Physical Therapy Science*. 2016;28(1):107-11.
- [33] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, ve ark. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):60.
- [34] Reyes A, Castillo A, Castillo J, Cornejo I. The effects of respiratory muscle training on peak cough flow in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation*. 2018;32(10):1317-27.
- [35] Ribeiro R, Brandão D, Noronha J, Lima C, Fregonezi G, Resqueti V, ve ark. Breath-stacking and incentive spirometry in Parkinson's disease: Randomized crossover clinical trial. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2018;255:11-6.
- [36] Schilero GJ, Bauman WA, Radulovic M. Traumatic spinal cord injury: Pulmonary physiologic principles and management. *Clinics in Chest Medicine*. 2018;39(2):411-25.
- [37] Shin JC, Han EY, Cho KH, Im SH. Improvement in pulmonary function with short-term rehabilitation treatment in spinal cord injury patients. *Scientific Reports*. 2019;9(1):17091.
- [38] Sorbera C, Brigandì A, Cimino V, Bonanno L, Ciarleo R, Bramanti P, ve ark. The impact of SARS-COV2 infection on people in residential care with Parkinson disease or parkinsonisms: Clinical case series study. *Public Library of Science One*. 2021;16(5):0251313.
- [39] Stillman MD, Capron M, Alexander M, Di Giusto ML, Scivoletto G. COVID-19 and spinal cord injury and disease: results of an international survey. *Spinal Cord Series and Cases*. 2020;6(1):21.
- [40] Stussman B, Williams A, Snow J, Gavin A, Scott R, Nath A, ve ark. Characterization of post-exertional malaise in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:1025.
- [41] Tancheva L, Petralia MC, Miteva S, Dragomanova S, Solak A, Kalfin R, ve ark. Emerging neurological and psychobiological aspects of COVID-19 infection. *Brain Sciences*. 2020;10(11).
- [42] Torjesen I. NICE advises against using graded exercise therapy for patients recovering from COVID-19. *British Medical Journal*. 2020;370:2912.
- [43] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, ve ark. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(26):2574-6.
- [44] Trejo-Gabriel-Galán JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia*. 2020;35(5):318-22.
- [45] Tverring J, Åkesson A, Nielsen N. Helmet continuous positive airway pressure versus high-flow nasal cannula in COVID-19: A pragmatic randomised clinical trial (COVID HELMET). *Trials*. 2020;21(1):994.
- [46] Walgaard C, Lingsma HF, van Doorn PA, van der Jagt M, Steyerberg EW, Jacobs BC. Tracheostomy or not: Prediction of prolonged mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Neurocritical Care*. 2017;26(1):6-13.
- [47] Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta neurologica Scandinavica*. 2020;142(1):14-22.
- [48] Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: A hypothesis. *American Chemical Society Chemical Neuroscience*. 2021;12(4):573-80.
- [49] Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020;19(5):383-4.
- [50] Zheng Y, Zhang Y, Li H, Qiao L, Fu W, Yu L, ve ark. Comparative effect of liuzijue qigong and conventional respiratory training on trunk control ability and respiratory muscle function in patients at an early recovery stage from stroke: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021;102(3):423-30.

**How to cite this article:** Kızgın ZY, Yurdalan SU. Post-COVID-19'da nörolojik etkilenimlerin pulmoner rehabilitasyon yaklaşımları açısından kısıtları: Derleme. *Journal of Health Sciences and Management* 2022; 1: 20-26. DOI: 10.29228/JOHESAM.8