

Akut ve Post-COVID-19'un İskelet Kası Üzerine Etkileri ve Egzersiz İntoleransı: Geleneksel Derleme

The Effects of Acute and Post-COVID-19 on Skeletal Muscle and Exercise Intolerance: Traditional Review

 Zekine PÜNDÜK^a

^aBalıkesir Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Balıkesir, Türkiye

ÖZET Koronavirüse bağlı iskelet kası ile ilgili görülen semptomlar hem akut koronavirüs hastalığında [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] hem de akut sonrası sekeline [post-acute sequelae (PASC)] yaygın olarak görülmektedir. COVID-19 hastalarında yapılan laboratuvar araştırmaları ve farklı ölçüm yöntemleriyle yapılan değerlendirmeler sonucu iskelet kas kayıplarını gösterir niteliktedir. Post-COVID kaynaklı bu kas kayıplarının ve kas hasarının mekanizması ve uzun dönemli sonuçları belirsizdir. Bu derlemede, COVID-19'un neden olduğu iskelet kası ve akut solunum sıkıntısı sendromu, kritik hastalık kas miyopatisi (kas tutulumu) ve viral yorgunluk sendromu gibi diğer fiziksel durumlarda etkilenen hücresel ve moleküler yolları tartışmayı amaçladık. COVID-19 pandemisi sırasında, şiddetli COVID-19 ve PASC hastalarının iskelet kası zayıflığından ve egzersiz intoleransından muzdarip olduğu gözlemlendi. Histolojik araştırmalara göre oluşan kas hasarı, sitokin fırtınası, yetersiz beslenme, uzun süre inaktivite, yoğun bakımda kalma süresi, mekanik ventilasyon ve ilaç kaynaklı olduğunu gösterdi. Ayrıca sistemik inflamasyon, inaktivite, hipoksemi ve yetersiz beslenme gibi katkıda bulunan diğer faktörler de PASC'de rol oynamaktadır. Ancak PASC ile ilişkili iskelet kası zayıflığı ve egzersiz intoleransı belirsizdir. Ayrıca PASC'deki iskelet kası değişiklikleri ile kronik yorgunluk sendromu arasındaki benzerliklerin daha fazla araştırılması gerekiyor. Sonuç olarak, şiddetli düzeyde bu hastalığı geçiren ve uzun dönem tedavi gören hastalarda, hem akut dönemde hem de uzayan dönemde devam eden bu moleküller, metabolik değişiklikler iskelet kası yapısını değiştirerek kas kuvvet zayıflığına ve egzersiz intoleransına neden olabilmektedir.

ABSTRACT Skeletal muscle-related symptoms associated with coronavirus are common in both acute coronavirus disease (COVID-19) and post-acute sequelae (PASC). As a result of laboratory research and evaluations made with different measurement methods in COVID-19 patients, it proves the loss of skeletal muscle fibrils. The mechanism and long-term consequences of these muscle losses and muscle damage are unclear. We aimed in this review discussed the effect of COVID-19 on the cellular and molecular pathways that are affected in skeletal muscle and other physical conditions, such as acute respiratory distress syndrome, critical illness myopathy, and post-viral fatigue syndrome. During the COVID-19 pandemic, patients with severe COVID-19 and PASC suffer from skeletal muscle weakness and exercise intolerance is observed. Histological studies showed that muscle damage, cytokine storm, malnutrition, long inactivity, length of stay in intensive care, mechanical ventilation and drug-induced. Also, other contributing factors are involved in PASC, such as systemic inflammation, disuse, hypoxaemia, and malnutrition. However, the skeletal muscle weakness and exercise intolerance associated with PASC are uncertain. Also, similarities between skeletal muscle alterations in PASC and chronic fatigue syndrome need to further study. Therefore, it seems, acute COVID-19 and PASC alter skeletal muscle structure of the molecular way and it may cause muscle weakness and exercise intolerance.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; post-COVID; iskelet kası inflamasyonu; egzersiz intoleransı

Keywords: COVID-19; post-COVID; skeletal muscle inflammation; exercise intolerance

KASTA HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Şiddetli akut solunum sendromuyla başlayan koronavirüs 2'nin [şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 "severe acute respiratory syndrome-

coronavirus-2 (SARS-Cov-2)"] neden olduğu koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] hastalığı, ilk olarak 31 Aralık 2019 tarihinde tanımlanmış ve Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmiştir. Bugüne kadar 3,7 mil-

Correspondence: Zekine PÜNDÜK

Balıkesir Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Balıkesir, Türkiye

E-mail: zkn1938@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences.

Received: 14 Mar 2023

Received in revised form: 15 Jun 2023

Accepted: 17 Jun 2023

Available online: 10 Jul 2023

2146-8885 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

yondan fazla ölüm ve 173 milyondan fazla insan SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olmuştur.¹ Geçen bu pandemi sürecinde hastalanan veya enfekte olan kişilerin farklı belirtilerle hastaneye geldikleri görülmüştür.^{2,3} COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların bir çoğunluğu hafif belirtilerle geçirirken ve hastanede tedavi görmezken, büyük bir çoğunluğu hastanede veya yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmiştir. Enfekte olan birçok insan hastalığı hafif, orta ve ağır şiddette atlatmış veya atlatamamıştır. Genellikle hastalığı ağır bir şekilde geçiren hastaların başlıca belirtileri; kardiyovasküler problemler, kas sinir problemleri, nefes darlığı (dispne), yorgunluk, egzersiz intoleransı ve kas güçsüzlüğü olarak kendini göstermiştir.^{4,5} Bu klinik belirtilerin 4-7 ay devam etmesi ise post-COVID, uzamış COVID veya akut COVID sonrası hasar olarak adlandırılmıştır.⁶ Özellikle iskelet kas sistemi ilişkili belirtiler hem akut-COVID dönemde hem de post dönemde yaygın bir şekilde gözlemlenmiştir. Bu belirtiler; kas ağrısı (miyalji), kas zayıflığı (hafif ve ciddi düzeyde), yorgunluk ve egzersiz intoleransı olarak tanımlanmıştır.⁷ COVID-19 geçiren hastaların büyük çoğunluğunda görülen bu belirtiler sonucunda, iskelet kasında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülmüştür.⁷ Özellikle COVID-19 hastalığına bağlı olarak yoğun bakımda tedavi gören hastaların büyük bir çoğunluğunda anlamlı olarak iskelet kas dokusu ve kuvvetinde azalma görülmüştür.⁸ Hastalarda 10 gün sonra quadriceps kasının ön kompartman kalınlığında neredeyse %20 kayıpla birlikte rektus femoris kas kesit alanında %30'luk bir düşüş şeklinde rapor edilmiştir.⁸ Bununla birlikte, daha önce hastaneye yatırılmış ve iyileşen 40-88 yaş arası 41 hastanın %75-85'inde diz ekstansör ve kol fleksör kas zayıflığı tespit edilmiştir.⁹ COVID-19 hastalığı nedeniyle hastanede tedavi gören hastaların quadriceps kasında görülen bu kuvvet bozukluğunun nedeninin, uzun süre hastanede kalmaktan kaynaklanabileceği de belirtilmiştir. Ancak başka bir takip çalışmasında ise hastanede yatma süresiyle kas kuvvet zayıflığı arasında negatif korelasyon saptanmış ve ilişkili olmadığı açıklanmıştır.^{9,10} Genellikle hastanede yatan hastalar, özellikle yoğun bakımda yatanlar taburcu olduktan sonra düşük kas kütlesi için rehabilitasyon görürler ve ölüm riski faktörü için bağımsızdır.¹¹ Bu nedenle önceden

sarkopenisi olan ve COVID-19 geçiren hastaların rehabilitasyonunun uzun sürmesi ve sarkopenisi olmayanlara göre daha yüksek ölüm oranına sahip olması şaşırtıcı değildir.¹² SARS-CoV-2 virüsünün doğrudan kas atrofisi ve güçsüzlüğüne neden olup olmadığı belirsizliğini koruyor olsa da kas güçsüzlüğü COVID-19 hasarında belirgin bir klinik semptomdur. İskelet kasında COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak akut ve uzamış dönemde oluşan nörolojik, biyokimyasal, moleküler, histolojik ve metabolik değişiklikler kas zayıflığına ve egzersiz intoleransına neden olabilir.

COVID-19 hastalarında iskelet kasında oluşan histolojik değişiklikleri inceleyen çalışmalar henüz yeterli değildir. Yayımlanmamış bir vaka çalışmasında, herhangi bir hastalık hikâyesi olmayan orta yaş bir kadın COVID-19 hastasında, kritik düzeyde miyopati bulguları saptanmıştır.¹³ Yapılan histopatolojik incelemede, yoğun miktarda nekrotik liflerin olduğu görülmüştür. Burada oluşan nekroz, inflamasyondan veya mekanik yaralanmalardan kaynaklanır veya inflamasyon sırasında sızan bağışıklık hücrelerinin temizleme işleminden (başta makrofajlar) kalan toksik kalıntılardır. Ayrıca bu hastanın kas sarkomer ultrason görüntüsünde kas fibril rejenerasyonu, atrofi ve yoğun miktarda miyozin kaybı görülmektedir. Burada oluşan miyozin kaybı, direkt olarak crossbridge (çapraz köprü) döngüsünü etkileyerek, buna bağlı kas gücü kaybı ve kas gerginliği oluşturmaktadır ki ve bu da spesifik miyopati bulgusudur.¹⁴ Benzer bir durum, 2003 yılında SARS-CoV ile ilişkili pnömoni salgınında ölen hastalardan alınan iskelet kası incelenmeleri sonucunda da miyofibril nekrozu, kas atrofisi, miyofibrillerde düzensizlik ve Z disklerinde bozulmalar şeklinde kendini göstermiştir.¹⁵ Klasik olarak, iskelet kası yıkımını gösteren dolaşımdaki kreatin kinaz seviyelerinin de normalin üzerinde üst seviyelere kadar yükseldiği bulunmuştur.¹⁶ Bununla birlikte, ubikuitin-proteazom ve kalpain aktivasyonunun, kritik durumdaki hastalarda gözlemlenen proteoliz ve atrofiye neden olduğuna dair kanıtlar sunulmuş, ancak COVID-19 hastalığının tek başına bu olayı aktive edip etmediği ise anlaşılabilir değildir. COVID-19 nedeniyle ölen insanlardan alınan iskelet kası örnekleri üzerinde yapılan histopatolojik, virolojik, immünolojik ve ultrasonografik incelemelerde, sağlık durumu kritik olmayan COVID-19 hastalarına

göre büyük oranda lökosit, T-hücresi ve natural killer (doğal öldürücü) hücre sızıntısı olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Bu sonuçlar, COVID-19 hastalığını ağır geçirenlerde bağışıklık hücre katılımının açık bir katkısını göstermektedir. Ölen COVID-19 hastalarından alınan otopsi materyalinde, dejenerasyon kas liflerinin belirtileri açıkça görüldüğü ve bu belirtiler kritik düzeyde miyopati olduğunun histolojik bir göstergesiydi.¹⁷ COVID-19 ilişkili kas değişikliklerinin tedavisi için kas hücrelerinin yenilenmesi ve onarılması gerekmektedir. Kılcal damarlar üzerinde yapılan incelemede ise COVID-19'dan ölen hastalarda damarların kalınlaştığı ve üzerinde çok sayıda bazal membran tabakası olduğu görüldü.¹⁶ Bununla birlikte, endotel yapıda şişmiş mitokondri ve rejeneratif sürecin göstergesi olan sayısız ribozomlu granüler sitoplazma görünümü vardı.¹⁶ Bu gözlemler, COVID-19 akut dönemden sonra bir yenilenme sürecini doğrulamaktadır. Bu gözleme rağmen COVID-19 hastalığının kas iskelet kası yenilenme kapasitesini bozup bozmadığı henüz bilinmiyor.

FİBROZİS

COVID-19'u ağır geçiren hastalarda pulmoner fibrozis önemli bir klinik bulgudur ve enfeksiyona bağlı olarak dönüştürücü büyüme faktörü beta [transforming growth factor beta (TGF- β)] düzensizliğine bağlı gelişen bir durumdur.¹⁸ Benzer olarak, TGF- β faktörü düzensizliği iskelet kasında da fibrosiz neden olmaktadır.¹⁹ COVID-19 hastasında yapılan otopsi sonuçlarına göre diyafram kasında anjiyotensin 1 dönüştürücü enzim 2 [angiotensin 1 converting enzyme 2 (ACE2)] ve fibrosiz neden olan genlerin aktivasyonunda COVID-19 olmayan yoğun bakım hastalarına göre 2 kat daha yüksek artış olduğu rapor edilmiştir.²⁰ Diyafram kasında oluşan bu fibrozis, spesifik güç oluşturma kapasitesinde düşmeye ve muhtemelen dispneye neden olmuştur.²⁰ Benzer etkilerin alt ekstremitelerde kaslarında da gözlenip gözlenmediği şu an için bilinmemektedir.

EGZERSİZ İNTOLERANSI VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Günlük egzersiz aktiviteleri için sadece iskelet kası kütlesi, kuvveti ve gücü yeterli değildir, aynı za-

manda bunu sürdürmek için optimal metabolik kapasiteye de gereksinim vardır. Yorgunluk ve egzersiz intoleransı, COVID-19 ve post-COVID hastalarında en sık görülen klinik semptomlar arasındadır, muhtemelen bu durum iskelet kas fonksiyonlarının bozulmasıyla yakından ilişkilidir.²¹ Ortalama olarak 13 gün süreyle ventile edilen COVID-19 hastalarının, klinik rehabilitasyon sırasında zayıf düzeyde kardiyorespiratuar kondisyon gösterdiği ve pik oksijen alımının tahmin edilenin %50'nin altında değerlerde olduğu görüldü.²² Hastaneden taburcu olduktan 3 ay sonra iyileşen COVID-19 hastalarında, düşük oksidatif kapasite veya sınırlı egzersiz kapasitesinden ziyade azalan kas dokusuyla birlikte düşük oksidatif kapasite ön plandaydı.²²

Genellikle ACE2, SAR-CoV-2'nin hücreye girişini sağlar.²³ Çünkü ACE2 endotel hücrelerinden salınır, COVID-19 ise bu hücrelerde fonksiyon bozukluğuna neden olduğundan, ACE2 bu hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynar. SARS-CoV-2 endotel hücreleri enfekte ederek, vasküler inflamasyonla birlikte sistemik perfüzyonun bozulmasına neden olur, bu durum ise oksijen dağıtımının azalmasıyla sonuçlanır.²⁴ Gerçekten de COVID-19 genç erkek hastalarda, COVID olmayanlara göre egzersiz sırasında iskelet kası kan akımını azaltarak düşük vasküler fonksiyona ve yüksek düzede arteriyel damar sertliğine neden olmuştur; bu durum, semptom göstermeyen COVID hastalarında da oluşmuştur.^{25,26} Benzer olarak, otopsi materyallerine göre de SARS virüsü, damar duvarlarında monosit ve lenfosit ödemi ve iskelet kasını çevreleyen ven ve arterlerde de benzer oluşumlar göstermiştir.²⁷ Kastaki mitokondriyal fonksiyon bozuklukları COVID ve post-COVID hastalarında çalışılmamıştır. Ancak genç COVID hastasında COVID semptomları gelişim aşamasında iskelet kası mitokondriyal fonksiyon ve enerji substratların kullanımında zayıflama ve hassasiyet gözlemlenmiştir.²⁶ Bu durumla ilgili yapılan indirekt incelemelerde, kastaki mitokondriyal fonksiyonel bozukluğun büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15) proteinin aktivasyonu ile ilgili olabileceği belirtilmiştir.²⁸ Dolaşımdaki GDF15 konsantrasyonları sağlıklı hastalarla karşılaştırıldığında, hastaneye yatan COVID-19 hastalarında %80 oranında yükselmiştir, bu yüksek düzeydeki konsantrasyonların da

kardiyovasküler kaynaklı ölüm riskini artıran mikrotarla ilişkili olduğu saptanmıştır.²⁹ GDF15'in COVID-19 ile olan ilişkisi tam olarak bilinmemektedir, ancak miyokin GDF15 salınımının yaşlılarda, sarkopeni ve sepsiste iskelet kasında biyo-enerjik fonksiyon bozukluğuna neden olmasıyla ilişkilidir.^{30,31} İskelet kasında plazma GDF15 seviyesi ve gen ekspresyonu yoğun bakım kaynaklı kas zayıflığı olan hastalarda da yüksek bulunmuştur.³² GDF15, genel fonksiyonel özellikler olarak mitokondriyal hastalıklarda, yağ asitleri oksidasyonunda, insülin hassasiyetinde de önemli rol oynar.

Tipik olarak mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve değişiklikler kritik düzeyde miyopatisi olan hastalarda gözlenir. Nikotinamid adenin dinükleotid hidrid ilişkili olarak yağ asitleri oksidasyonunun basılanması, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda oluşmaktadır. Gelişen sepsis, iskelet kası mitokondrisinde uzun süreli oluşan defektleri tetikler. Aynı zamanda bu hastalığın kritik seviyeye ulaşması, mitokondriyal kompleksi alt gruplarının kaybıyla ve düşük düzeydeki peroksizom çoğaltıcı reseptör gama yardımcı aktivatör (PGC)-1 α ile ilişkili oluşur.³³ Bu mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, miyopatinin gelişmesiyle hücresel düzeyde adozin trifosfat [adenosine triphosphate (ATP)]/adenozin monofosfat dengesinin bozulmasıyla da kasta atrofinin gelişmesini sağlar.³⁴ Ayrıca buna ilave olarak, mitokondriyal dinamikler ve moleküler değişiklikler de bu kas atrofisine katkı sağlar.³⁵ Bu hastalıktan tamamen toparlanma ise oksidatif fosforilasyonun restorasyonu ve mitokondriyal biyogenez süreciyle ilgilidir.³³ Bu durumda, COVID-19 dolayısıyla hayatta kalanların hayatta kalmayanlara göre daha yüksek kas içi ATP içeriği olduğunu söylemek mümkün olmaktadır. Buna bağlı olarak, düşük kas içi mitokondriyal içeriği olan yoğun bakım hastalarında kas kuvvet düşüklüğü bu yüzden uzun süre devam etmiştir.³⁶

COVID-19 hastalarında ve post-COVID dönemde de devam eden egzersiz intoleransı ve kas zayıflığı, muhtemelen birden fazla faktörün bir araya gelmesinden kaynaklanmaktadır. Muhtemelen bir araya gelen bu faktörler, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi yaşlılık ve miyopati de olabilir. Şimdiye kadar çok bilinen ve araştırılan faktörler; sistemik in-

flamasyon, zorunlu fiziksel inaktivite, hipoksemi, yetersiz beslenme ve bazı ilaçlardır. Akut COVID enfeksiyonu ile hastaneye gelen hastaların büyük çoğunluğunda post-COVID görülmemiştir. Bu durum, iskelet kası zayıflığına ve egzersiz intoleransına neden olan farklı faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir.

SİSTEMİK İNFLAMASYON

Sistemik enfeksiyon COVID-19 hastalığının ilerlemesinde ve ölümden önemli rol oynamaktadır. Kan plazmasında C-reaktif protein (CRP), interlökinler (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-2), çözünebilir tümör nekrozis faktörü reseptörü-1 (sTNFR1) ve tümör nekrozis faktörü-alfa (TNF- α) seviyeleri, ağır vakalarda hafif vakalara göre daha yüksektir.^{37,38} Bu artan yükselen mediyatörlere "sitokin fırtınası" denir ve inflamasyonun aşırı ve kontrolsüz bir şekilde büyümesine neden olur.³⁹ Şiddetli düzeyde seyreden COVID-19 hastalarında oluşan bu inflamasyon profilinin diyabet, kanser veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında görülen kas erimesi veya kas kaybından daha farklı bir şekilde seyrettiği gözlemlendi.⁴⁰ Bahsedilen bu sistemik hastalıklarda inflamasyona bağlı olarak oluşan kas kaybı geniş bir şekilde çalışılmasına karşın bu durum, COVID-19 hastalarında henüz detaylı bir şekilde araştırılmamıştır. Ancak COVID-19 hastalarında akut dönemde görülen sitokin fırtınası, pro-inflamasyon mediyatör olarak iskelet kas atrofisinin oluşumunda ve metabolik fonksiyonların değişiminde önemli rol oynar. Bu sitokin fırtınasında önemli rol oynayan IL-6, hastalığın erken teşhis ve ciddiyetinin takibinde önemlidir; bunu CRP, IL10, IL-8 ve IL-1 β takip eder.^{38,41} Şiddetli seviyede seyreden SARS ve Orta Doğu solunum sendromu hastalarında yüksek IL-6 seviyelerinin, muhtemelen uzun süreli ventilasyona bağlı kalma ile ilişkili olduğu, benzer olarak da bu durumun yoğun bakım gören COVID-19'lu hastalarda da oluştuğu söylenebilir. COVID-19 hastalarında IL-6'nın belirgin bir şekilde yükselmesi birçok etkiye neden olabilir. Yükselen IL-6 seviyeleri, iskelet kasında glukoz alımını ve yağ oksidasyonunu provoke eder ve insülin sinyalini değiştirir.⁴² Ayrıca IL-6 diğer faktörlerden bağımsız olarak, sağlıklı sporcularda akut olarak beyin serotonenik fonksiyonu ve motor nöron aktivasyonunu bo-

zarak egzersiz kapasitesini de azaltabilir.⁴³ Sağlıklı kişilerde ise TNF- α infüzyonu protein yıkımını artırarak kas protein sentezini inhibe eder.⁴⁴ Ayrıca TNF- α reseptörü nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) yolunu uyurarak, kasta spesifik ubikuitin ligaz MuRF-1 salınımını düzenler ve bu da protein yıkımına katılır.⁴⁵ Aynı zamanda TNF- κ B, kasta uydu hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek, iskelet kasının rejenerasyon kapasitesini bozar.⁴⁶ NF- κ B'ye bağlı TNF- α kasın oksidatif kapasitesini azaltarak mitokondriyal biyogenezin azalmasına neden olur. Son olarak NF- κ B, motor nöronda akson yapısının bozulmasına neden olarak motor nöron kaybına neden olur.⁴⁷ CRP, hücresele düzeyde apoptozu (ölümü) stimüle edebilir, COVID hastalarında CRP seviyelerinin düşük kas protein sentezi ile ilişkili olduğu görülmüştür.⁴⁸ Çünkü CRP seviyeleri enfeksiyon sonrasında enfeksiyon öncesi değerlerine hemen geri dönmez; belki bu durum, COVID-19 hastalarında 3 ay sonra bile hâlâ neden bu post-COVID belirtilerinin devam ettiğinin anlaşılmasına yardımcı olabilir.⁵ COVID-19'da diğer sitokinler de yükselerek, IL-2 reseptörü gibi nöral disfonksiyona ve metabolik değişikliğe neden olarak kas atrofisine katkı sağlarlar.⁴⁹

VİRAL SIZMA

COVID-19 dolayısıyla hayatını kaybeden hastalarda, normale oranla iskelet kasında daha fazla miyozit olduğu görülmüştür.¹⁶ Bununla birlikte, yapılan COVID-19 vaka çalışmasına göre enfeksiyonu takiben 5 hafta süresince kasta viral enfeksiyon partikülleri saptanmış, yapılan otopsi çalışmalarına göre de kardiyak kasta ve iskelet kasında sirkülasyonda viral enfeksiyona bağlı miyozitler tespit edilmiştir.¹⁶ Bu viral partiküllerin iskelet kası üzerindeki sitotoksik etkisi de göz ardı edilmemelidir. Bu partiküller aynı zamanda şiddetli seviyede seyreden COVID-19 hastalarının diyafram kasında da bulunmuştur.²⁰ Yoğun bakım tedavisi gören COVID-19 hastalarında en büyük risk, kaslarını kullanamamasıdır. Zorunlu fiziksel inaktivite, bu hastalarda kasın metabolik ve kontraktıl özelliklerini değiştirmektedir. Düşük fiziksel aktivite, yoğun bakıma bağlı sağlık riskini ve ölüm oranını da artırmaktadır.⁵⁰ de Andrade-Junior ve ark., ciddi seviyede COVID-19 hastalığı geçirenlerde 10 gün içinde rektus femoris kasında %30

azalma tespit etmişlerdir, bu kası kullanmamaya bağlı oluşan durumdan daha da ciddi bir durumdur.^{8,10} Kasın kullanılmamasına bağlı olarak kas dokusu 5 gün içinde %5 oranında azalır, uzun süreli durumda (6 hafta) ise bu azalma %20 oranındadır.⁵¹ Bu kas kaybı ve kas çapının küçülmesi daha çok diz ekstansör kaslarında kuvvet kaybıyla birlikte oluşur. Kasın kontraktıl özellikleri bozulur, güç ve kuvvet kaybı ile birlikte kasılabilme özelliği bozulur. Özellikle bu bozulmada oluşan kas atrofisi daha çok Tip II fibrillerinde görülür.⁵² Kaslarda görülen bu bozulma, sadece kas kaybı veya atrofi olarak oluşmaz, aynı zamanda kas metabolizması da bozulur ve yorgunluğa karşı tolerans azalır, bu da egzersiz intoleransına ve düşük maksimal oksijen tüketim kapasitesine (MaxVo₂) neden olur.⁵³ Kısa süreli yatak istirahati periferik oksijen dağılımını bozar, mitokondriyal düzeydeki metabolik ve solunum sistemini değiştirir. Mitokondriyal düzeydeki düşük oksidatif fosforilasyon kapasitesinde azalmanın uzun süreli fiziksel inaktivite sonrasında geliştiği gözlemlendi.

YETERSİZ BESLENME

Protein ve amino asitler kasın yapılanmasında önemli besin substratlarıdır. COVID-19 hastalarında akut dönemde uygun beslenme bu yüzden önemlidir. Yapılan çok merkezli çalışmalarda, COVID-19 hastalarında yetersiz beslenmenin yaygın olduğu saptandı.⁵⁴ Buna karşın hastaneye başvuran COVID-19 hastalarının %67'si aşırı kilolu, %36'sı ise yetersiz beslenme durumundaydı. Her hastadan 1'inde ise hastanede kaldıkları süre içinde 5 kg'dan fazla kilo kaybı görülmüş, toplamda %73'ünde ise sarkopeni gelişmiştir. Hastalarda görülen bu yetersiz beslenmenin nedeni ise iştah kaybı (%58), tokluk hissi (%49), koku ve tat kaybı (%33), %7'sinde ise herhangi bir neden bağlı olmadan iştah kaybı olduğu saptanmıştır.

İLAÇLARIN YAN ETKİSİ

Akut dönem COVID-19 hastalarının tedavisinde birden farklı çeşit ilaç kullanılmıştır ve bunların iskelet kası yapısı ve fonksiyonu üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Klorokin ve hidroksiklorokin türevi ilaçlar ilk yıl COVID-19 pandemisinde kullanılmış ilaçlardı. Bu ilaçların kullanılmasıyla anormal şekilde asit fos-

fatazın artmasına ve miyopatiye neden olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım tedavisi gören COVID-19 hastalarında kullanılan hidrokortizon dozu ile ilgili el kavrama kuvveti ve yürüme mesafesi arasında ilişki olduğu saptanmıştır.⁸ Bununla birlikte, hidrokortizon dozu ile ilgili rektus femoris kesit alanı, quadriceps kası ön kompartman kalınlığı ve ekojenite arasında bir korelasyon olmaması; hastalık şiddeti, yoğun bakımdaki yatış süresi ve diğer faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

İSKELET KASINDA COVID SONRASI HASAR VE ADAPTASYON

Klasik olarak kritik seviyedeki miyopati yoğun bakımda tedavi gören hastalarda ve hastalığı orta seviyede geçirenlerde ise düşük egzersiz kapasitesi ve düşük yağsız doku kütleli indeksi gözlemlenmiştir.⁵ Post-COVID sekeli olan hastalarda benzer şekilde; kronik yorgunluk sendromu, derin tükenmişlik sendromu, uyku bozuklukları, nöro-bilişsel değişiklikler, egzersiz sonrası aşırı yorgunluk gibi belirtiler gözlemlenmiştir.⁵⁵ Oluşan bu yorgunluk sendromunun nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Viral enfeksiyonları tetikleyiciler olarak bahsedilebilir. Egzersize immün yanıt, metabolik fonksiyon değişiklikleri olarak bahsedilir ve kronik yorgunluk sendromu glikoliz ve enerji tüketimi üzerine olan etkisinden kaynaklıdır. Bu fenomen, psikolojik ve fizyolojik faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Ancak bununla ilişkili bu mekanizma post-COVID hastalarında henüz çözülememiştir.

Post-COVID hastalarında iskelet kasının optimal gelişimi ve egzersiz toleransına yönelik tam bir strateji geliştirilememiştir. Bununla ilgili hastalarda temel fizyoterapi uygulamaları mevcuttur, ancak egzersiz terapisi ile ilgili öneriler hâlâ yetersizdir. Rehabilitasyon egzersizlerinin yoğun bakım tedavisi gören hastalarda pozitif etkileri olduğu belirtilmiştir. Yapılan son çalışmalar, COVID-19 hastalarında nöromusküler elektrik stimülasyonunun yoğun bakım tedavisi gören COVID-19 hastalarında toparlanmaya

pozitif etkileri olduğu belirtilmiştir.⁵⁶ COVID-19 hastalarında yapılacak olan solunum sistemi terapisi ve fiziksel rehabilitasyon belki de çok daha yararlı olacaktır. Fiziksel egzersiz, tüm vücutta miyokinleri uyarak lokal ve sistemik inflamasyonu azaltmaktadır. Bundan dolayı COVID sonrası semptomları devam eden hastalarda egzersiz terapisi verilerek etkisi takip edilmelidir.

SONUÇ

Akut ve post-COVID hastalarında kas zayıflığı ve egzersiz intoleransı önemli belirtilerdendir. Son bilgilere göre bu hastalarda düşük güç ve kuvvet, nöral aktivasyonda azalma, kas fibril atrofisi, nekroz, fibrozis, kan akımı ve metabolik fonksiyonlarda değişiklik olarak görülmektedir. Bu faktörler hastalar arasında farklılık gösterse de benzer olarak sistemik inflamasyon viral enfeksiyon ve zorunlu istirahat şeklinde görülmektedir. Bu değişikliklere bağlı olarak hastalarda COVID sonrası 1 yılı aşan sürelerde egzersiz intoleransı, kas zayıflığı gibi birçok belirtinin devam ettiği rapor edilmiştir. Gelecekte post-COVID ilişkili iskelet kası değişimlerinin nedenleri genetik olarak araştırılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization [Internet]. [Cited: May 21, 2021]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2021. Available from: [\[Link\]](#)
2. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):612-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
3. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241536. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
5. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-31. Erratum in: *Nat Med.* 2021;27(6):1116. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
6. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
7. Pleguezuelos E, Del Carmen A, Llorensi G, Carcole J, Casarramona P, Moreno E, et al. Severe loss of mechanical efficiency in COVID-19 patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(4):1056-63. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
8. de Andrade-Junior MC, de Salles ICD, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal muscle wasting and function impairment in intensive care patients with severe COVID-19. *Front Physiol.* 2021;12:640973. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
9. Paneroni M, Simonelli C, Saleri M, Bertacchini L, Venturelli M, Troosters T, et al. Muscle strength and physical performance in patients without previous disabilities recovering from COVID-19 pneumonia. *Am J Phys Med Rehabil.* 2021;100(2):105-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G; COVID-19 Consortium. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2083-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
11. Weijts PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2014;18(2):R12. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
12. Kim JW, Yoon JS, Kim EJ, Hong HL, Kwon HH, Jung CY, et al. Prognostic implication of baseline sarcopenia for length of hospital stay and survival in patients with coronavirus disease 2019. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(8):e110-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
13. Soares MN, Eggelbusch M, Naddaf E, Gerrits KHL, van der Schaaf M, van den Borst B, et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(1):11-22. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
14. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol.* 1996;40(4):645-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Leung TW, Wong KS, Hui AC, To KF, Lai ST, Ng WF, et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol.* 2005;62(7):1113-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Aschman T, Schneider J, Greuel S, Meinhardt J, Streit S, Goebel HH, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died. *JAMA Neurol.* 2021;78(8):948-60. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Hund E. Myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27(11):2544-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Stukalov A, Girault V, Grass V, Karayel O, Bergant V, Urban C, et al. Multilevel proteomics reveals host perturbations by SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Nature.* 2021;594(7862):246-52. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Shi A, Hillege MMG, Wüst RCI, Wu G, Jaspers RT. Synergistic short-term and long-term effects of TGF- β 1 and 3 on collagen production in differentiating myoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;547:176-82. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA, et al; Dutch COVID-19 Diaphragm Investigators. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from 3 medical centers. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):122-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
21. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020;2(7):572-85. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
22. Blokland IJ, Ilbrink S, Houdijk H, Dijkstra JW, van Bennekom CAM, Fickert R, et al. [Exercise capacity after mechanical ventilation because of COVID-19: Cardiopulmonary exercise tests in clinical rehabilitation]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020;164:D5253. [\[PubMed\]](#)
23. Tortorici MA, Veessler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res.* 2019;105:93-116. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
24. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):293. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
25. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, Stute N, Augenreich MA, Koontz LK, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(1):H404-10. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
26. Trinity JD, Craig JC, Fermoye CC, McKenzie AI, Lewis MT, Park SH, et al. Impact of presymptomatic COVID-19 on vascular and skeletal muscle function: a case study. *J Appl Physiol (1985).* 2021;130(6):1961-70. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
27. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
28. Chung HK, Ryu D, Kim KS, Chang JY, Kim YK, Yi HS, et al. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. *J Cell Biol.* 2017;216(1):149-65. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
29. Myhre PL, Prebensen C, Strand H, Røysland R, Jonassen CM, Rangberg A, et al. Growth differentiation factor 15 provides prognostic information superior to established cardiovascular and inflammatory biomarkers in unselected patients hospitalized with COVID-19. *Circulation.* 2020;142(22):2128-37. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
30. Romanello V. The interplay between mitochondrial morphology and myomitokines in aging sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):91. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
31. Fujita Y, Ito M, Ohsawa I. Mitochondrial stress and GDF15 in the pathophysiology of sepsis. *Arch Biochem Biophys.* 2020;696:108668. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Bloch SA, Lee JY, Syburra T, Rosendahl U, Griffiths MJ, Kemp PR, et al. Increased expression of GDF-15 may mediate ICU-acquired weakness by down-regulating muscle microRNAs. *Thorax.* 2015;70(3):219-28. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
33. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):745-51. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)

34. Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):238-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Romanello V, Sandri M. The connection between the dynamic remodeling of the mitochondrial network and the regulation of muscle mass. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(4):1305-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Dos Santos C, Hussain SN, Mathur S, Picard M, Herridge M, Correa J, et al; MEND ICU Group; RECOVER Program Investigators; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Mechanisms of chronic muscle wasting and dysfunction after an intensive care unit stay. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(7):821-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(1):e13429. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):812-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Kumar NB. Does COVID-19-related cachexia mimic cancer-related cachexia? Examining mechanisms, clinical biomarkers, and potential targets for clinical management. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(2):519-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Nagant C, Ponthieux F, Smet J, Dauby N, Doyen V, Besse-Hammer T, et al. A score combining early detection of cytokines accurately predicts COVID-19 severity and intensive care unit transfer. *Int J Infect Dis.* 2020;101:342-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Glund S, Deshmukh A, Long YC, Moller T, Koistinen HA, Caidahl K, et al. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle. *Diabetes.* 2007;56(6):1630-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Robson-Ansley PJ, de Milander L, Collins M, Noakes TD. Acute interleukin-6 administration impairs athletic performance in healthy, trained male runners. *Can J Appl Physiol.* 2004;29(4):411-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Bach E, Nielsen RR, Vendelbo MH, Møller AB, Jessen N, Buhl M, et al. Direct effects of TNF- α on local fuel metabolism and cytokine levels in the placebo-controlled, bilaterally infused human leg: increased insulin sensitivity, increased net protein breakdown, and increased IL-6 release. *Diabetes.* 2013;62(12):4023-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Friedrich O. Critical illness myopathy: sepsis-mediated failure of the peripheral nervous system. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2008;42:73-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Remels AH, Gosker HR, Schrauwen P, Hommelberg PP, Sliwinski P, Polkey M, et al. TNF-alpha impairs regulation of muscle oxidative phenotype: implications for cachexia? *FASEB J.* 2010;24(12):5052-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Yang X, Zeng Q, Barış M, Tezel G. Transgenic inhibition of astroglial NF- κ B restrains the neuroinflammatory and neurodegenerative outcomes of experimental mouse glaucoma. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):252. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Wählin-Larsson B, Wilkinson DJ, Strandberg E, Hosford-Donovan A, Atherton PJ, Kadi F. Mechanistic links underlying the impact of C-reactive protein on muscle mass in elderly. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(1):267-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Mohammadi B, Schedel I, Graf K, Teiwes A, Hecker H, Haameijer B, et al. Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. *J Neurol.* 2008;255(2):265-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Sallis R, Young DR, Tartof SY, Sallis JF, Sall J, Li Q, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *Br J Sports Med.* 2021;55(19):1099-105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Marusic U, Narici M, Simunic B, Pisot R, Ritzmann R. Nonuniform loss of muscle strength and atrophy during bed rest: a systematic review. *J Appl Physiol (1985).* 2021;131(1):194-206. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Bloch S, Polkey MI, Griffiths M, Kemp P. Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness. *Eur Respir J.* 2012;39(4):1000-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1143-211. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Wierdsma NJ, Kruizenga HM, Konings LA, Krebbers D, Jorissen JR, Joosten MI, et al. Poor nutritional status, risk of sarcopenia and nutrition related complaints are prevalent in COVID-19 patients during and after hospital admission. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:369-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis.* 2021;8:20499361211009385. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Burgess LC, Venugopalan L, Badger J, Street T, Alon G, Jarvis JC, et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation on the recovery of people with COVID-19 admitted to the intensive care unit: a narrative review. *J Rehabil Med.* 2021;53(3):jrm00164. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]