

DERLEME / REVIEW

COVID-19'un Kas İskelet Sistemine Etkisi

Effect of COVID-19 on Musculoskeletal System

Orhan ÖZTÜRK, Arş. Gör. , Derya ÖZER KAYA, Prof. Dr. 

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Kabul tarihi/Accepted: 30.05.2020

İletişim/Correspondence:

Orhan ÖZTÜRK, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Balatçık Kampüsü, Merkezi Ofisler 1, Kat:2 35620 Çiğli/İZMİR

E-posta: fzt.orhanozturk@gmail.com

Özet

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı, kas-iskelet sistemini olumsuz etkilemektedir. Kas iskelet sistemindeki patolojik değişiklikler kas dokusu, sinovyum ve kortikal kemikte bulunan transmembran proteaz, serin 2 ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüyle bu hücrelerin doğrudan viral enfeksiyona maruz kalmasıyla ya da sitokinler ve proenflamatuvar moleküller nedeniyle meydana gelmektedir. Ayrıca hastalığın tedavi sürecinde kullanılan kortikosteroidler de kas iskelet sistemindeki harabiyeti arttırmaktadır. Şiddetli miyalji ve artralji, yüksek kreatin kinaz seviyesi ve kemik yoğunluğunun azalması görülen başlıca semptomlardır. SARS-CoV-1 ile SARS-CoV-2 arasındaki yüksek genetik ve patolojik benzerlikler, COVID-19 hastalığını şiddetli düzeyde geçiren hastaların kısa ve uzun vadeli kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının öngörülebilmesini sağlamaktadır. Aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri COVID-19'un neden olduğu kas iskelet sistemi harabiyetine karşı etkin olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs, kas, kemik, sinovyum.

Abstract

COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus adversely affects the musculoskeletal system. Pathological changes in the musculoskeletal system occur due to the direct viral exposure of muscle tissue, synovium and cortical bone cells via the transmembrane protease, serine 2 and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, or due to cytokines and proinflammatory molecules. In addition, corticosteroids used in the treatment of the disease increase the disruption in the musculoskeletal system. Severe myalgia and arthralgia, high creatine kinase level and decreased bone density are the main symptoms. Highly genetic and pathological similarities between SARS-CoV-1 – SARS-CoV-2 enable the prediction of short and long-term musculoskeletal complications for patients with severe COVID-19 disease. Aerobic and strengthening exercises can be used efficiently against the disruption of the musculoskeletal system caused by COVID-19.

Keywords: Coronavirus, muscle, bone, synovium

Giriş

Çin'in Vuhan kentinde 2019 yılı sonunda ilk defa tespit edilen SARS-CoV-2 (COVID-19), Coronaviridae ailesine ait bir virüsten (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, 2020; Rahmati-Ahmadabad & Hosseini, 2020). Ailesinin diğer üyeleri gibi konuşurken, öksürürken ya da hapşırırken üretilen solunum damlacıkları yolu ile insandan insana bulaşan COVID-19, kısa sürede dünyanın birçok bölgesine yayılmıştır (Y. R. Guo vd., 2020).

Küresel olarak bir endişe kaynağı olan COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir pandemi olarak sınıflandırılmıştır. COVID-19 pandemisi hâlâ küresel çapta yayılımını sürdürmektedir. 27 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla dünya çapında 216 ülke ve bölgeye ulaşmış, 5 milyondan fazla insanın enfekte olmasına ve bunların 350.000'den fazlasının ölümüne neden olmuştur. Aynı tarihli verilere göre Türkiye'de bu virüse yakalananların sayısı 150.000'den fazla, ölüm oranı ise % 2,76'dır (World Health Organization, 2020).

Genel Semptomlar

COVID-19'a yakalanan bireylerde görülen semptomlar merkezi sinir sisteminden (baş dönmesi, baş ağrısı, bilinç bozukluğu, akut serebrovasküler hastalık, ataksi ve nöbet) periferik sinir

sistemine (tat bozukluğu, koku bozukluğu, görme bozukluğu ve sinir ağrısı), solunum sisteminden (solunum sıkıntısı, aralıklı öksürük) kas iskelet sistemine (yorgunluk, kas ağrısı) geniş bir yelpazeye sahiptir (Mao vd., 2020). Hastalığı bu semptomlara göre 3 grupta kategorize etmek mümkündür (Wu & McGoogan, 2020). İlk grup hastalığı hafif düzeyde atlatan ve asemptomatik olan bireyleri kapsamaktadır. Ateş, nefes darlığı, halsizlik, kas ağrısı, tat ve koku kaybı gibi semptomlarla karakterizedir. Hastalığı hafif düzeyde atlatan kimi bireyler bu semptomların tedavisi için medikasyona başvururlarken kimileri ise medikasyon dahi aramamaktadır (Guan vd., 2020; Wu & McGoogan, 2020). İkinci gruptaki bireyler ise bu semptomlara ek olarak solunum yolu problemleri yaşadıkları için hastanede tedavi altına alınırlar. Üçüncü grup ise solunum yolu yetmezliğine bağlı olarak mekanik ventilasyonun kullanıldığı bireyleri kapsamaktadır. COVID-19'a yakalananların %80'i hafif düzeyde ya da asemptomatik olarak hastalığı atlatırken, %14'ü hastanede tedavi altına alınmakta ve %6'sı ise semptomları en yüksek şiddette göstermekte ve mekanik ventilasyona bağlanmaktadır (Guan vd., 2020). Ancak genel olarak testler hastaneye başvuran bireylere yapıldığı için asemptomatik ya da hafif düzeyde atlatan bireylerin oranının daha yüksek olabileceği öngörülmektedir.

SARS-CoV-2'nin Hücre ile Etkileşimi

SARS-CoV-2 tek zincirli bir RNA virüsüdür (Cui, Li, & Shi, 2019). SARS-CoV-2'e ek olarak, Coronaviridae ailesinde 6 virüs daha bulunmaktadır. Bunlardan 4'ü insanlar üzerinde şiddetli semptomu neden olmazken, SARS-CoV-1 Şiddetli Akut Solunum Sendromuna [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-1)], MERS-CoV ise Orta Doğu Solunum Sendromuna [Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV)] neden olmaktadır (Cui vd., 2019). SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 arasında genetik olarak yüksek bir benzerlik bulunmaktadır. Her iki virüs de serin proteaz TMPRSS2 kullanarak (transmembran proteaz, serin 2) anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü yolu ile hücrelere girmektedir (Hoffmann vd., 2020). Reseptör bağlanmasının ardından, viral S proteininin TMPRSS2 tarafından proteolitik bölünmesi, virüs ve insan hücresi zarlarının karıştırılmasına ve viral RNA'nın sitoplazmaya salınmasına izin veren bir füzyon peptid sinyali oluşumuna neden olur (Fehr & Perlman, 2015). Viral RNA sitoplazmaya eriştiğinde, viral proteinlerin translasyonu ve viral RNA replikasyonu meydana gelir, sonuçta enfekte olmuş hücrelerden ekzositoz yolu ile salınan virionların birleşmesine yol açar (Fehr & Perlman, 2015). Viral RNA tarafından kodlanan proteinler, diğer proteinler ile etkileşime geçerek onların işlevlerini bozar. Hücrelerin viral enfeksiyona maruz kalması daha fazla virüsün oluşumuna neden olur ve sonucunda hücrenin temel fonksiyonları ciddi şekilde bozulup, apoptoz görülür (Guzzi, Mercatelli, Ceraolo, & Giorgi, 2020; Srinivasan vd., 2020). Bu apoptotik hücreler daha sonra doku seviyesinde işlev bozukluğuna neden olabileceği gibi lokal enflamasyonu da artırabilir.

“SARS-CoV-1 virüsü kas, kemik ve sinovyum hücrelerini direkt etkileyebilir”

Kas İskelet Sisteminde TMPRSS2 ve ACE2 Reseptörü

Salgının başlangıcında SARS-CoV-2'nin ağırlıklı olarak ACE2 ve TMPRSS2 ile solunum epitelyumunu oluşturan tip-II pnömositleri enfekte ettiği düşünülmektedir (Cheng, Wang, & Wang, 2020). Enfeksiyonun birincil bölgesi solunum yolu gibi görünse de, COVID-19 bazı hastalarda alveoler epitel viremiler gelişmiştir (Duan vd., 2020). Bu durum, diğer dokulardaki hücrelerin de doğrudan viral enfeksiyona duyarlı olabileceğini göstermiştir.

Kas-iskelet sistemi dokularının TMPRSS2 ve ACE2 reseptörü taşıyıp taşımadıkları daha önce yayınlanmış insan genetik sekanslama verilerinin ikincil analizi ile belirlenmiştir (Srinivasan vd., 2020). Kas dokusunda endotel hücreleri, düz kas hücreleri, perisitler, kas kök hücreleri (uydu hücreleri), makrofajlar, kas lifleri, adaptif bağışıklık hücreleri (B, T veya doğal öldürücü hücreler) gibi vasküler hücreler dâhil olmak üzere çok sayıda hücre tipi TMPRSS2'yi taşımaktadır. Bununla birlikte, sadece düz kas hücreleri ve perisitler ACE2 reseptörünü bulundurmaktadır (Lee vd., 2003). Fibroblastlar, monositler, B hücreleri ve T hücrelerinin dâhil olduğu sinovyumdaki birkaç tip hücre ACE2 ve TMPRSS2'yi taşımaktadır. Eklem kıkırdağı, proliferatif, hipertrofik ve efektör kondrositler (yüksek düzeyde metabolik aktiviteye sahip gibi görünen kondrositlerin bir alt kümesi) ACE2'yi bulundururken, sadece homeostatik kondrositler TMPRSS2'yi taşımaktadır. Menisküste, kıkırdak progenitorlarının ve düzenleyici fibrokondrositlerin küçük

bir kısmı, ACE2'yi bulundurmakta ancak TMPRSS2'yi taşımamaktadır. TMPRSS2 ve ACE2'nin osteoblastta bulunduğu tespit edilmiştir (Disser vd., 2020). Fare ve sıçan ekstremite tendonu üzerinde yapılan çalışmalarda ise ACE2 ve TMPRSS2 üretiminin olmadığını bildirmiştir (Disser vd., 2020). Bu bulgular kas dokusu, sinovyum ve kortikal kemiğin doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun potansiyel bölgeleri olduğunu göstermektedir (Disser vd., 2020).

Biyolojik Mekanizmalar

Yeterli çalışma olmaması nedeni ile COVID-19'un iskelet kası üzerindeki mekanik etkileri tam olarak anlaşılmasa da SARS-CoV-1'in fare modellerinde, enfeksiyondan 4 gün sonra vücut kütlesinde %20 oranında hızlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir (McCray vd., 2007). SARS-CoV-1 enfeksiyonu sporadik ve fokal kas lifi nekrozuna, bağışıklık hücresi infiltrasyonuna ve yaygın kas lifi atrofisine neden olmuştur (Ding vd., 2003; Hsiao, Chang, Hsueh, & Su, 2005). Ayrıca diğer kas hastalıklarında belirtildiği gibi elektron mikyografında kuvvet iletimini bozacak olan miyofibril düzensizliği ve Z disk akışı saptanmıştır (Gumucio vd., 2019; Mendias vd., 2015). Kas zayıflığı ve yorgunluğun artmasına neden olabilecek nöronal demiyelinizasyon da bulgular arasındadır (Ding vd., 2003).

Doğrudan viral enfeksiyona ek olarak, sitokinler ve enfeksiyon tarafından açığa çıkarılan proenflamatuar moleküller, kas dokusunda patolojik değişikliklere yol açabilir. COVID-19 ile tetiklenen proenflamatuar moleküller (IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-17 ve TNF-a) kas lifi proteolizini hızlandırabilir ve protein sentezini azaltabilir (Huang vd., 2020; Reid & Li, 2001). Kas lifi büyümesine doğrudan katkıda bulunan progenitor hücrelerden olan uydu hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması IL 1b ve TNF-a tarafından baskılanabilir (Broussard vd., 2004; Layne & Farmer, 1999). IL-1b ve IL-6'nın kas fibroblast aktivitesini tetiklemeyle, kas gücü üretimini bozabilecek ve yaranama duyarlılığını arttıracak fibrozise yol açabilir (Madaro vd., 2018). Ek olarak, SARS-CoV-1 hastalarında akut inflamasyonu sınırlamak için yaygın olarak kullanılan kortikosteroidler doğrudan kas atrofisine ve zayıflığa neden olabilir (K. J. Guo vd., 2014). Genel enflamasyonun belirlenmesinde yaygın bir biyobelirteç olarak kullanılan C-reaktif proteininin (CRP), COVID-19'u şiddetli geçiren hastalarda sağlıklı kontrollere göre çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Mao vd., 2020).

“COVID-19'un neden olduğu proinflamatuar moleküller kas iskelet sisteminde harabiyete neden olur”

Sistemik inflamasyon COVID-19 hastalarında kemik ve eklem dokusu fizyolojisinde de rol oynayabilir. SARS-CoV-1'in neden olduğu proenflamatuar moleküller osteoklastogenezin tetiklenmesinde, osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasını azaltmada rol oynamış ve kemik mineral yoğunluğunda (KMY) net bir azalmaya yol açmıştır (Liu vd., 2017). IL-1b, IL-6 ve TNF-a, bazı hastalarda artraljilere veya osteoartritin ilerlemesine neden olabilecek kondrolize yol açabilir (Latourte vd., 2017). Benzer şekilde, IL-1b, IL-17 ve TNF-a'nın tendinopatiyi tetikleyebilir. Ayrıca tenositlerin normal biyolojik aktivitesini bozabileceği düşünüldüğünde, matrisin yeniden modellenmesi ve

dejeneratif tendon bozukluklarının olası alevlenmesi ile sonuçlanabilir (Kou, Momosaki, Miyazaki, Wakabayashi, & Shamoto, 2019).

Kas İskelet Sisteminde Klinik Bulgular

COVID-19 olan semptomatik hastaların %25'inde miyalji ve genel zayıflığın olduğu bildirilmiştir. Bazı veriler kas ağrısının oluşumunun COVID-19 şiddeti ile artmadığını ifade etse de akciğerlerin bilgisayarlı tomografisi (BT) veya radyografik görüntüsü anormal olan hastalarda miyalji, hastalığın şiddeti için önemli bir tahmin edici faktördür (Zhang vd., 2020). Çin Halk Cumhuriyeti Vuhan'da COVID-19 nedeniyle hastanede yatan 214 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların % 9'unda kreatin kinaz (CK) düzeyleri >200 U/L olduğu ve en yüksek değer ise 12.216 U/L olduğu tespit edilmiştir (Mao vd., 2020). Hastaların %36'sında ise motor kontrolü ve kas fonksiyonunu etkileyen kısmi nörolojik semptomların olduğu vurgulanmıştır (Reid & Li, 2001). Benzer şekilde SARS-CoV-1 hastalarında da yaygın miyalji ve kas disfonksiyonu bildirilmiştir (Fang, 2003). Hafif ve orta SARS-CoV-1 hastalarının ortalama CK düzeyi 269 U/L ve hastalık seyrinin ağır olduğu vakalarda ise 609 U/L'ye ulaştığı bildirilmiştir (Lee vd., 2003).

Orta ve şiddetli SARS-CoV-1 hastalarında tedavi sürecinden 2 ay sonra yapılan değerlendirmede kavrama gücünde %32 azalma ve 6 dakika yürüme testi mesafesinde ise %13'lük bir azalma tespit edilmiştir (Lau vd., 2005). Bu durum, SARS-CoV-1 enfeksiyonunun proenflamatuvar etkileri ve iyileşme döneminde ortaya çıkan dekompresyondan dolayı hem kas gücü hem de enduransın olumsuz etkilenmesine neden olduğunu göstermektedir. Hastaların fonksiyonel kapasitelerinin azalması, yaşam kalitesi göstergelerindeki azalmaya da karşılık gelmektedir. Ayrıca bu hastaların %40'ı tedaviden ancak 2-3 ay sonra iş hayatlarına dönebilmişlerdir (Lau vd., 2005).

COVID-19'lu hastalarda kemik ve eklem dokusu hakkında kas dokusuna nazaran daha az bilgi bulunmaktadır. Artralji, COVID-19'lu hastalarda yaygın olarak bildirilmiştir, ancak sıklıkla miyalji ile birleştirildiği için artralji prevalansını spesifik olarak tanımlamayı zorlaştırmaktadır. SARS-CoV-1 hastalarında artralji ve azalmış KMY olduğu bildirilmiştir. SARS-CoV-1 hastalarında gözlenen azalmış KMY'nin büyük ölçüde kortikosteroid tedavisi kapsamında geliştiği düşünülmektedir (Griffith, 2011). Şiddetli SARS-CoV-1 hastalarında osteonekroz %5 ila %58 arasındadır (Griffith, 2011; Hong & Du, 2004). Diz, humerus başı, talus, kalkaneus ve diğer anatomik bölgelerde osteonekroz gelişimi daha az saptanırken, femur başında oldukça yoğundur (Griffith, 2011).

"COVID-19'un tedavisinde kullanılan kortikosteroidler kas iskelet sistemini olumsuz etkiler"

COVID-19'un kas iskelet sistemi bulgularının tedavisini içeren yeterli çalışma bulunmamaktadır, ancak SARS-CoV-1 hastalarında fonksiyonel iyileşmeyi arttıran konservatif rehabilitasyon programları literatürde yerini almıştır (Kou vd., 2019; Lau vd., 2005). Yüz otuz üç hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışma, 60 ila 90 dakikalık seanslardan oluşan haftada 4 ila 5 kez, 6 haftalık aşamalı aerobik ve direnç egzersiz programının kuvvet ve fonksiyonun artmasında etkili olduğunu göstermiştir

(Lau vd., 2005). Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, programı tamamlayan hastaların VO2max değerinde %10 artış, kavrama kuvvetinde %17 ve omuz fleksiyon kuvvetinde %38'lik artış saptanmıştır (Lau vd., 2005). Yorgunluğu azaltmak ve kuvveti arttırmak için hem aerobik hem de direnç eğitiminin kullanıldığı benzer rehabilitasyon programları, COVID-19 hastalarında da kas, kemik, eklem, bağ dokusunun iyileşmesinde yararlı olacaktır.

"Egzersiz tedavisi COVID-19 sürecinde kas, kemik, eklem, bağ dokusunun iyileşmesinde yararlı olacaktır"

Sonuç ve Öneriler

Bu derlemede COVID-19 hastalığı ile ilişkili kas-iskelet sistemi problemleri tanımlanmıştır. Ayrıca, SARS-CoV-1 salgınının görüldüğü 2002-2004 yılları arasında elde edilen epidemiyolojik veriler ve SARS-CoV-1 ile SARSCoV-2 arasındaki genetik ve patolojik benzerliklerden dolayı orta ve şiddetli COVID-19'lu hastalarda kısa ve uzun vadeli kas-iskelet sistemi komplikasyonları öngörülebilmektedir (Gumucio vd., 2019).

COVID-19'un tedavi sürecinde kullanılan kortikosteroidlerin kas ve kemikler üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, kortikosteroid tedavisi gören hastalar kas-iskelet sistemi semptomları açısından izlenmelidir. Ayrıca iyileşen hastaların kas-iskelet sistemi sağlığı üzerine odaklanan kohort çalışmaları, bu yıkıcı hastalığın uzun dönem sonuçlarının daha net belirlenmesinde önemli katkı sağlayacaktır.

Alana Katkı

Kısa sürede pandemiye dönüşen SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19'un kas iskelet sistemi üzerine etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu derleme ile SARS-CoV-1 ile SARS-CoV-2 arasındaki yüksek genetik ve patolojik benzerlikler göz önüne alınarak, COVID-19'un neden olabileceği uzun vadeli kas iskelet sistemi komplikasyonları incelenmiş ve tedavisine yönelik rehabilitasyon programı önerileri sunulmuştur.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Broussard, S. R., McCusker, R. H., Novakofski, J. E., Strle, K., Shen, W. H., Johnson, R. W., et al. (2004). IL-1beta impairs insulin-like growth factor i-induced differentiation and downstream activation signals of the insulin-like growth factor i receptor in myoblasts. *The Journal of Immunology*, 172(12), 7713-7720.
- Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G. Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536-544.
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192.
- Ding, Y., Wang, H., Shen, H., Li, Z., Geng, J., Han, H., et al. (2003). The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *The Journal of Pathology*, 200(3), 282-289.
- Disser, N. P., De Micheli, A. J., Schonk, M. M., Konnaris, M. A., Piacentini, A. N., Edon, D. L., et al. (2020). Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 00(e1), 1-8.

- Disser, N. P., Ghahramani, G. C., Swanson, J. B., Wada, S., Chao, M. L., Rodeo, S. A., et al. (2020). Widespread diversity in the transcriptomes of functionally divergent limb tendons. *The Journal of Physiology*, 598(8), 1537-1550.
- Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., et al. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 117(17), 9490-9496.
- Fang, D. (2003). SARS: facts and considerations for the orthopaedic community. *Journal of Orthopaedic Surgery (Hong Kong)*, 11(1), 3-5.
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*, 1282, 1-23.
- Griffith, J. F. (2011). Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin Musculoskeletal Radiol*, 15(5), 554-560.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., . . . China Medical Treatment Expert Group for, C. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Gumucio, J. P., Qasawa, A. H., Ferrara, P. J., Malik, A. N., Funai, K., McDonagh, B., & Mendias, C. L. (2019). Reduced mitochondrial lipid oxidation leads to fat accumulation in myosteatosis. *The FASEB Journal*, 33(7), 7863-7881.
- Guo, K. J., Zhao, F. C., Guo, Y., Li, F. L., Zhu, L., & Zheng, W. (2014). The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: a retrospective study. *The Bone & Joint Journal*, 96-B(2), 259-262.
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., et al. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.
- Guzzi, P. H., Mercatelli, D., Ceraolo, C., & Giorgi, F. M. (2020). Master Regulator Analysis of the SARS-CoV-2/Human Interactome. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4).
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280 e278.
- Hong, N., & Du, X. K. (2004). Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. *Clinical Radiology*, 59(7), 602-608.
- Hsiao, C. H., Chang, M. F., Hsueh, P. R., & Su, I. J. (2005). Immunohistochemical study of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus in tissue sections of patients. *Journal of the Formosan Medical Association*, 104(3), 150-156.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506.
- Kou, K., Momosaki, R., Miyazaki, S., Wakabayashi, H., & Shamoto, H. (2019). Impact of Nutrition Therapy and Rehabilitation on Acute and Critical Illness: A Systematic Review. *Journal of UOEH*, 41(3), 303-315.
- Latourte, A., Cherifi, C., Maillet, J., Ea, H. K., Bouaziz, W., Funck-Brentano, T., et al. (2017). Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(4), 748-755. d
- Lau, H. M., Lee, E. W., Wong, C. N., Ng, G. Y., Jones, A. Y., & Hui, D. S. (2005). The impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(6), 1134-1140.
- Lau, H. M., Ng, G. Y., Jones, A. Y., Lee, E. W., Siu, E. H., & Hui, D. S. (2005). A randomised controlled trial of the effectiveness of an exercise training program in patients recovering from severe acute respiratory syndrome. *Australian Journal of Physiotherapy*, 51(4), 213-219.
- Layne, M. D., & Farmer, S. R. (1999). Tumor necrosis factor-alpha and basic fibroblast growth factor differentially inhibit the insulin-like growth factor-I induced expression of myogenin in C2C12 myoblasts. *Experimental Cell Research*, 249(1), 177-187.
- Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G. M., et al. (2003). A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 1986-1994.
- Liu, P., Lee, S., Knoll, J., Rauch, A., Ostermay, S., Luther, J., et al. (2017). Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis. *Cell Death & Differentiation*, 24(4), 672-682.
- Madaro, L., Passafaro, M., Sala, D., Etxaniz, U., Lugarini, F., Proietti, D., et al. (2018). Denervation-activated STAT3-IL-6 signalling in fibroadipogenic progenitors promotes myofibres atrophy and fibrosis. *Nature Cell Biology*, 20(8), 917-927.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., et al. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*.
- McCray, P. B., Jr., Pewe, L., Wohlford-Lenane, C., Hickey, M., Manzel, L., Shi, L., et al. (2007). Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Virology*, 81(2), 813-821.
- Mendias, C. L., Roche, S. M., Harning, J. A., Davis, M. E., Lynch, E. B., Sibilsky Enselman, E. R., et al. (2015). Reduced muscle fiber force production and disrupted myofibril architecture in patients with chronic rotator cuff tears. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 24(1), 111-119.
- Rahmati-Ahmadabad, S., & Hosseini, F. (2020). Exercise against SARS-CoV-2 (COVID-19): Does workout intensity matter? (A mini review of some indirect evidence related to obesity). *Obesity Medicine*, 100245.
- Reid, M. B., & Li, Y. P. (2001). Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respiratory Research*, 2(5), 269-272.
- Srinivasan, S., Cui, H., Gao, Z., Liu, M., Lu, S., Mkandawire, W., et al. (2020). Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. *Viruses*, 12(4).
- World Health Organization. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Retrieved from https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw2a32BRBXEiwAUcugiLkHuVUSXotOHRiKIM8uQmuDwm3TFhE0DjAFCAo5355Jt-HaVAwfMRoCQeQQAvD_BwE
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*.
- Zhang, X., Cai, H., Hu, J., Lian, J., Gu, J., Zhang, S., et al. (2020). Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 81-87.