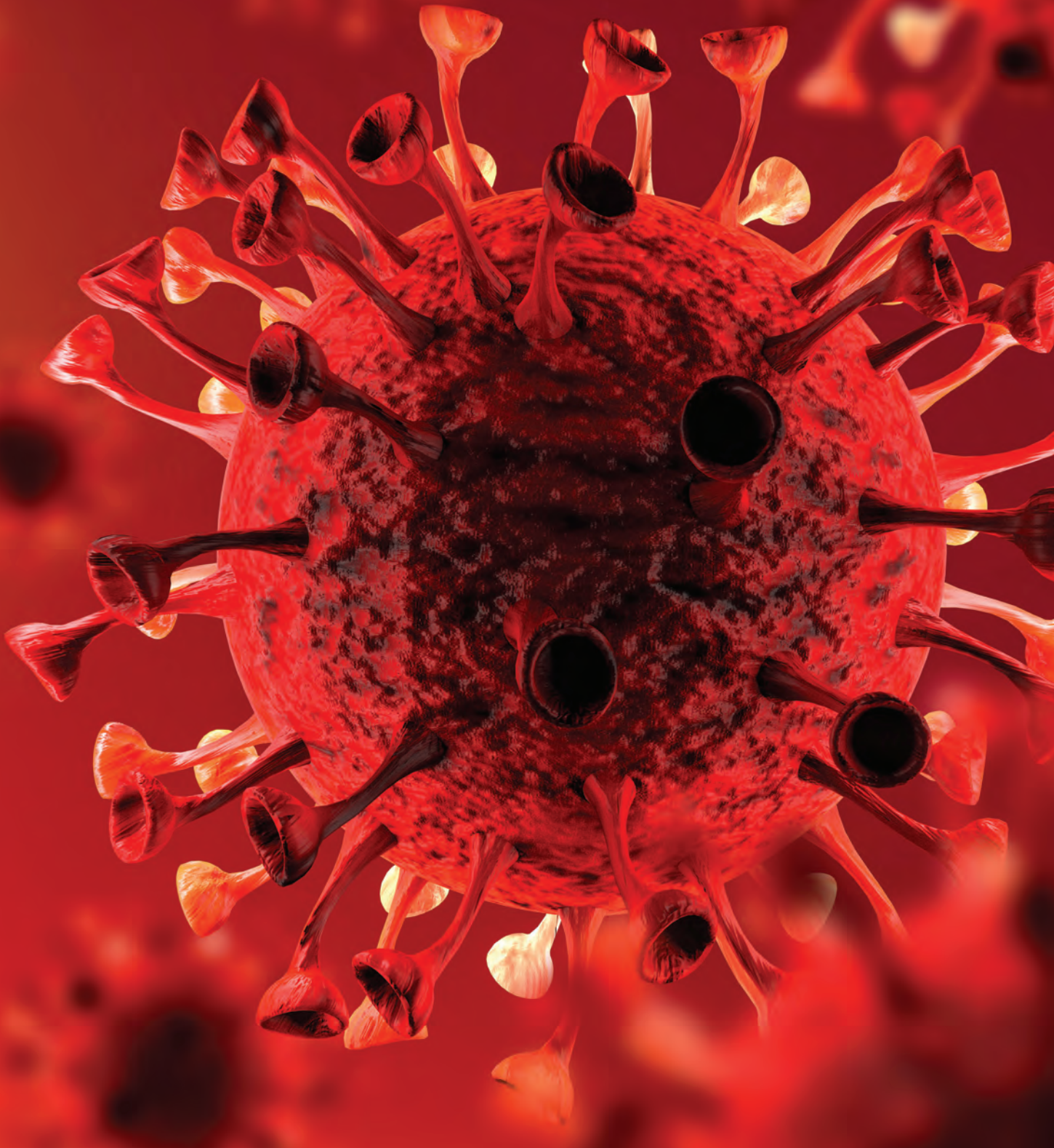


COVID UZARSA...

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

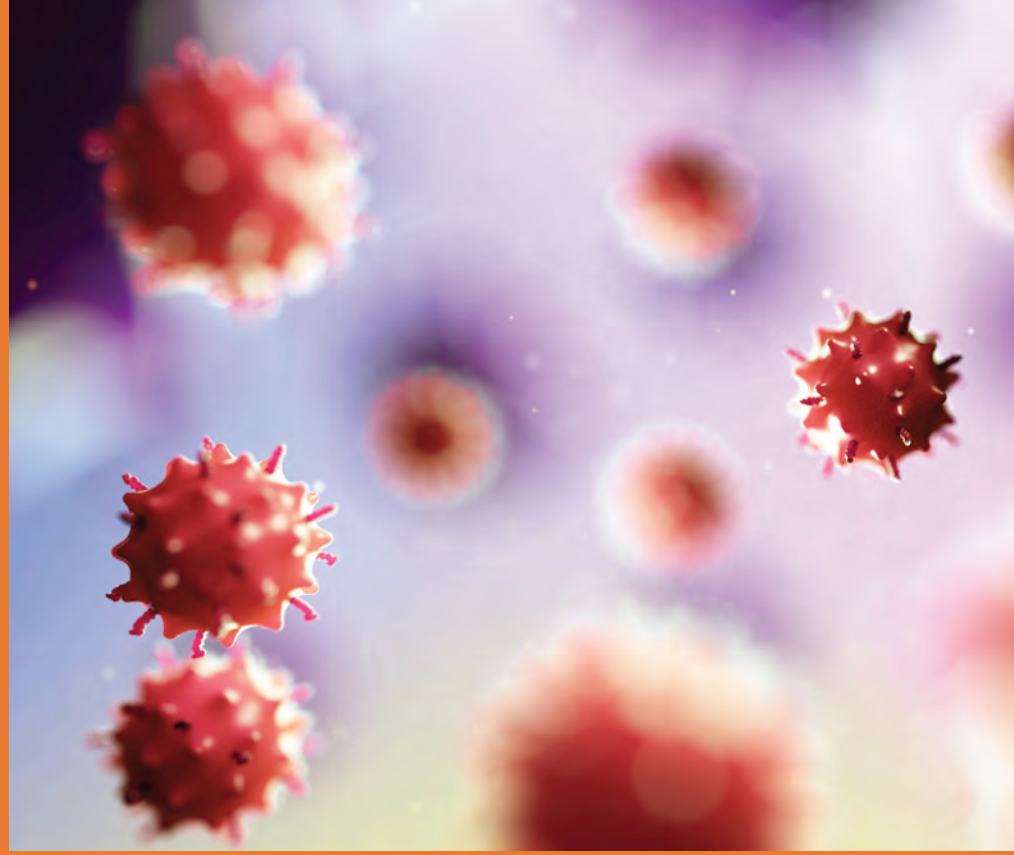
Son bir buçuk yıldır hayatımızda olan SARS-CoV-2 enfeksiyonu (COVID-19), dünya çapında önemli oranda hastalık ve can kaybı ile sonuçlanan büyük bir pandemi hâline geldi.

Hafif SARS-CoV-2 enfeksiyonunda iyileşme, genellikle semptomların başlamasından sonraki 7-10 gün içinde gerçekleşiyor, enfeksiyonu ağır geçirenlerde ise iyileşme 3-6 hafta sürebiliyor. Bununla birlikte, iyileşen hastaların takibi, bir veya daha fazla semptomun, haftalar hatta aylar sonra bile, insanların önemli bir kısmında devam ettiğini gösterdi. Açık olan şu ki pandemi kontrol altına alındıktan sonra bile milyonlarca insan iş hayatlarını ve günlük yaşam kalitelerini olumsuz etkileyen kalıcı semptomlarla baş başa kalacak. Birleşik Krallık Ulusal İstatistik Ofisine (ONS) göre, Birleşik Krallık'ta bir milyondan fazla insan "uzun COVID" (long COVID) ile yaşıyor. Küresel rakamlar değişmekle birlikte, COVID-19'a yakalanan insanların yaklaşık %14'ünün -bu da dünya çapında yaklaşık 29 milyon kişi demek- kalıcı semptomlarla karşı karşıya kaldığı düşünülüyor.



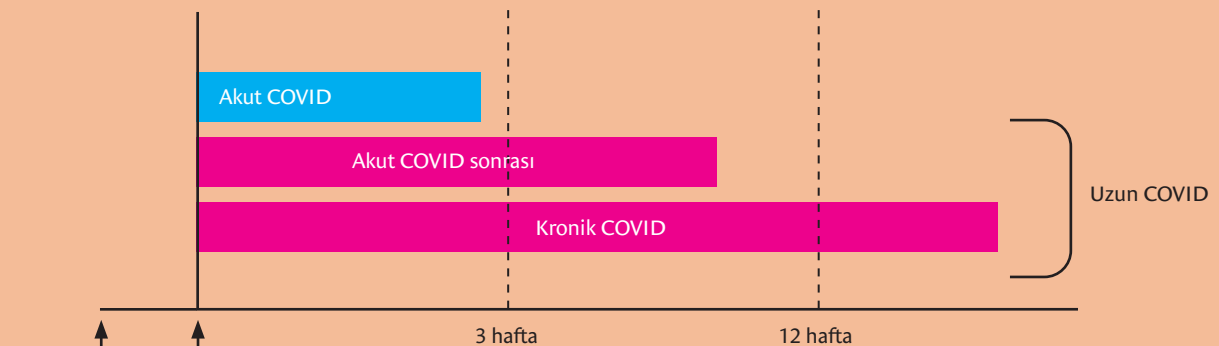
COVID-19 pandemisinden çıkan en endişe verici hikâyelerden biri SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra kalıcı ve henüz bilinen mekanizmalarla tam olarak açıklanmayan bir dizi semptomun artan sayıdaki hastada görülmesi. Uzun COVID, viral durumdan bağımsız olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunu atlattıktan haftalar hatta aylar sonra bile çeşitli semptomların varlığını tanımlamak için kullanılan bir terim. COVID sonrası sendromları devam eden kişilerin çoğunun, mikrobiyolojik enfeksiyonu gösteren PCR testinin sonucu negatif çıkıyor. Başka bir deyişle, COVID sonrası sendromu, mikrobiyolojik iyileşme ile klinik iyileşme arasındaki zaman aralığı. Semptomların süresine bağlı olarak, uzun COVID, semptomların 3-12 hafta sürdüğü akut COVID ve semptomların 12 haftayı aştığı kronik COVID olmak üzere iki aşamaya ayrılabilir.

Birmingham Üniversitesi tarafından yönetilen “Uzun COVID için Tedaviler (TLC) Çalışma Grubu” tarafından yapılan inceleme uzun COVID’in



semptom oranı, komplikasyonları ve tedavisi hakkında mevcut araştırmaları özetliyor. İncelemede toplanan veriler, uzun COVID’in en yaygın 10 semptomunu vurguluyor. Bunlar yorgunluk, nefes darlığı, kas ağrısı, öksürük, baş ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, ishal, koku ve tat duygusunda değişiklik.

Araştırmacılar, uzun COVID’in semptomlarını iki ana gruba ayırdı: yalnızca yorgunluk, baş ağrısı ve üst solunum yolu şikayetlerinden oluşanlar ile devam eden ateş ve gastroenterolojik semptomlar dâhil olmak üzere çoklu sistem şikayetleri olanlar. Araştırma ekibinden Dr. Olalekan Lee Aiyegbusi, şiddeti ne



Uzun COVID'in aşamaları

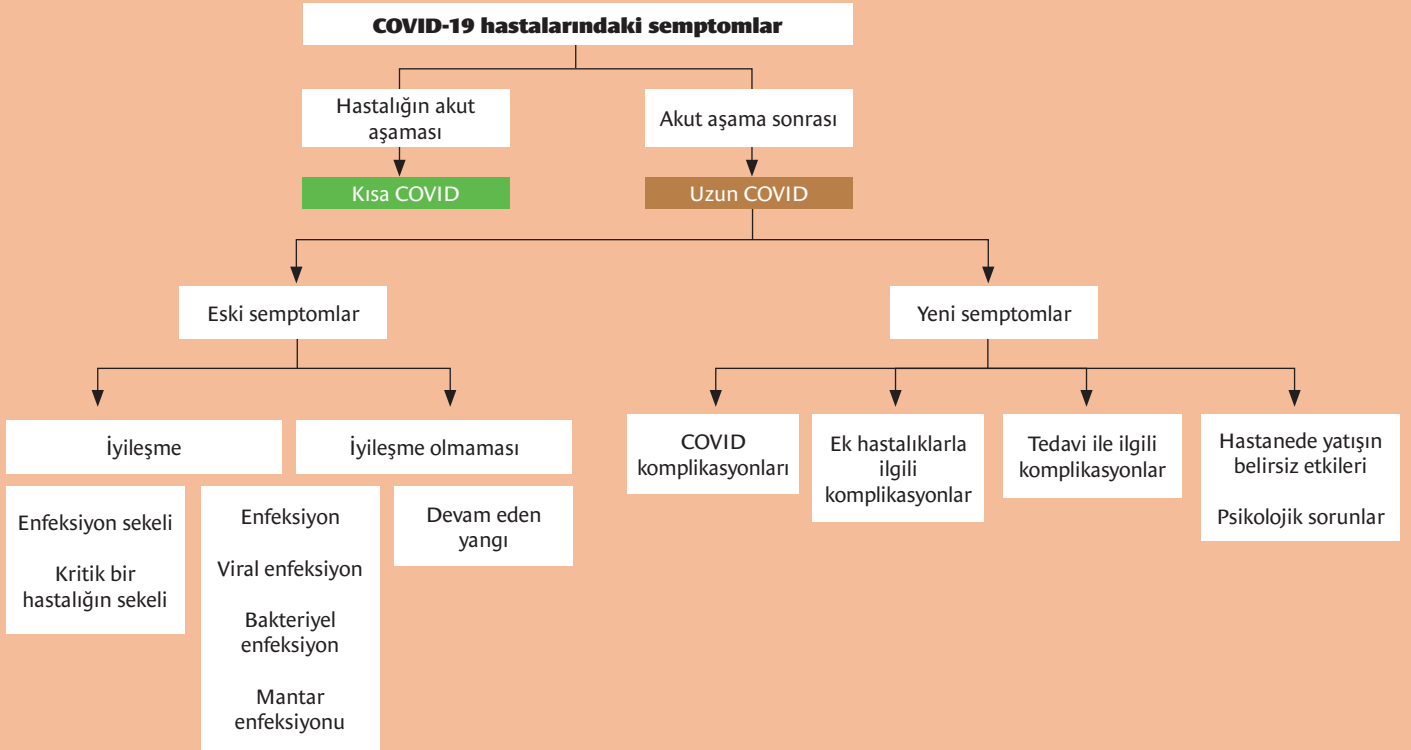


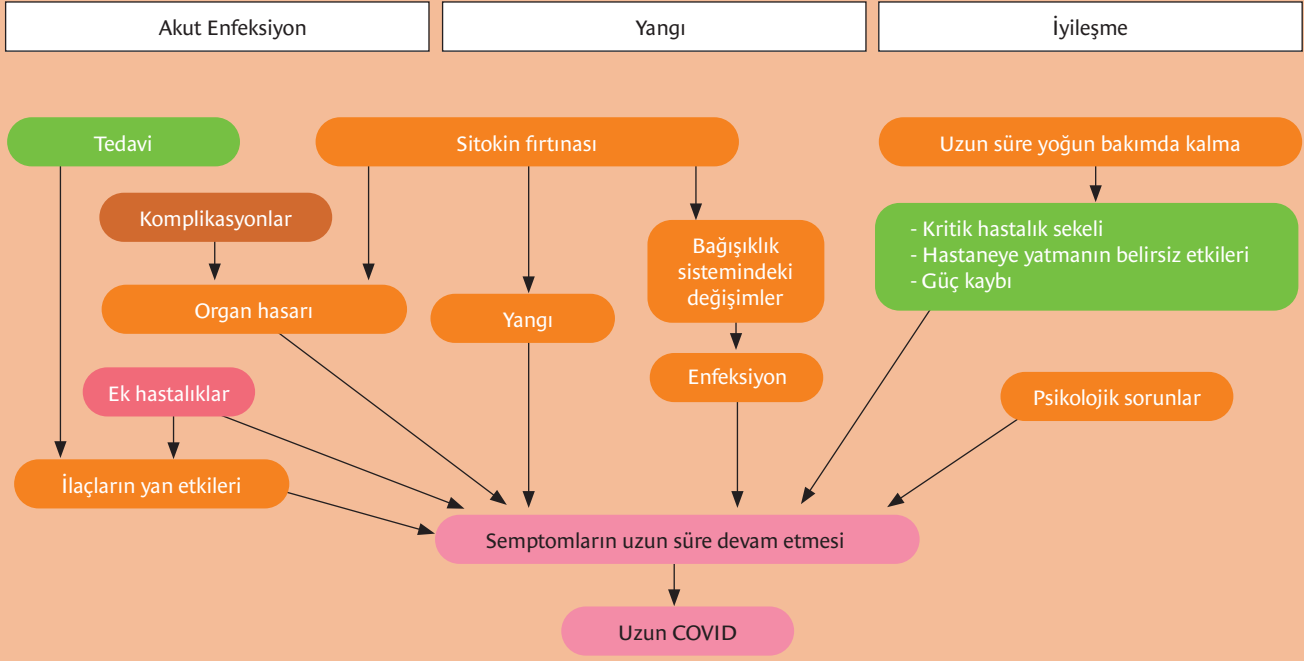
olursa olsun akut COVID-19'un hastalar üzerindeki etkisinin, en ağır vakalarda hastaneye yatmanın ötesinde, yaşam kalitesi ve ruh sağlığının bozulması ile istihdam sorunlarına kadar uzandığına dair kanıtlar olduğunu belirtiyor.

Semptomların devam etmesinin altında COVID-19 enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar veya kullanılan ilaçların yan etkileri ile birlikte, organ hasarı, kronik yangı, bağışıklık yanıtı, nadiren olsa da virüsün vücutta kalması ve yoğun bakım sonrası sendromu gibi pek çok neden yatıyor olabilir.

Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Araştırmaları Enstitüsünden (NIHR) Dr. David Oliver'ın da yer aldığı bir grup uzmanın hazırladığı ve

mart ayında yayınlanan raporda, uzun COVID hastaları dört grupta sınıflandırıldı: yoğun bakımda kalıp ventilasyonun yan etkilerini yaşayanlar, virüsün neden olduğu organ hasarı bulunanlar, virüs enfeksiyonu sonrası yorgunluk sendromu olanlar ve uzun COVID sendromu olanlar. NIHR raporunun yazarları dördüncü kategori olan uzun COVID sendromunu, diğer kategorilere uymadığı hâlde devam eden sağlık sorunları bulunan COVID geçirmiş tüm hastalar için kullanıyor. Nedeni ise yorgunluk, nefes darlığı ve konsantrasyon güçlüğü ya da bilişsel fonksiyonların azaldığı bilinç bulanıklığının yanı sıra ciltte döküntüler, kalp çarpıntısı veya bağırsak sorunları gibi söz konusu semptomların çok çeşitli olması.





Uzun COVID'in farklı patofizyolojik mekanizmaları

Kimler Risk altında?

Uzun COVID araştırmalarının çoğu, hastaneye kaldırılan ve uzun süreli sağlık sorunları yaşama olasılığı daha yüksek olan kişilere odaklanmış durumda. Enfeksiyondan iki ay sonra en az bir semptom bildiren kişi sayısı tahminleri %50 ile %89 arasında değişiyor. İngiltere, Loughborough'daki Koruma Tıbbi Rehabilitasyon Merkezinden Oliver O'Sullivan, bunun özellikle yaşlı insanlarda beklendiğini söylüyor. Enfeksiyondan sonra ne kadar zaman geçtiğine bağlı olarak tahminler değişse de hastaneye yatması gerekmeyen kişilerde uzun COVID daha az görülüyor. Ancak O'Sullivan, başlangıçta sadece

hafif bir şekilde etkilenen kişilerin aylar sonra hâlâ hastalık belirtisi göstermelerinin mümkün olduğunu söylüyor.

İtalya'da hazırlanan bir rapor, iyileşen ve hastanelerden taburcu edilen kişilerin %87'sinin 60 gün sonrasında bile en az bir semptom gösterdiğini söylüyor. Bunların %32'sinde bir veya iki semptom bulunurken, %55'inde üç veya daha fazla semptom var. Yaygın olarak bildirilen sorunlar yorgunluk (%53,1), düşen yaşam kalitesi (%44,1), nefes darlığı (%43,4), eklem ağrısı (%27,3) ve göğüs ağrısı (%21,7). Diğer semptomlar ise öksürük, ciltte döküntüler, çarpıntı, baş ağrısı, ishal ve uyuşma hissi. Hastalar ayrıca kaygı bozukluğu, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu gibi ruh

sağlığı sorunlarına ek olarak rutin günlük aktiviteleri yapamadıklarını bildirdiler.

COVID'den iyileşen hastaların takibinde, yaygın olarak uzun COVID gelişimi ile ilişkili birkaç faktör de tanımlandı. Örneğin uzun COVID riskinin kadınlarda erkeklere kıyasla iki kat daha yaygın olduğu gözlemlendi. Artan yaşın da diğer bir risk faktörü olduğu ve uzun COVID'li hastaların, yaklaşık dört yaş daha büyük olduğu görüldü. *Journal of the Royal Society of Medicine*'de yayınlanan yeni bir incelemeye göre ise enfeksiyonun ilk haftasında beşten fazla COVID-19 semptomunun varlığı, yaş veya cinsiyetten bağımsız olarak uzun süreli COVID-19 gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili.

Tek Uzun Hastalık COVID-19 Değil

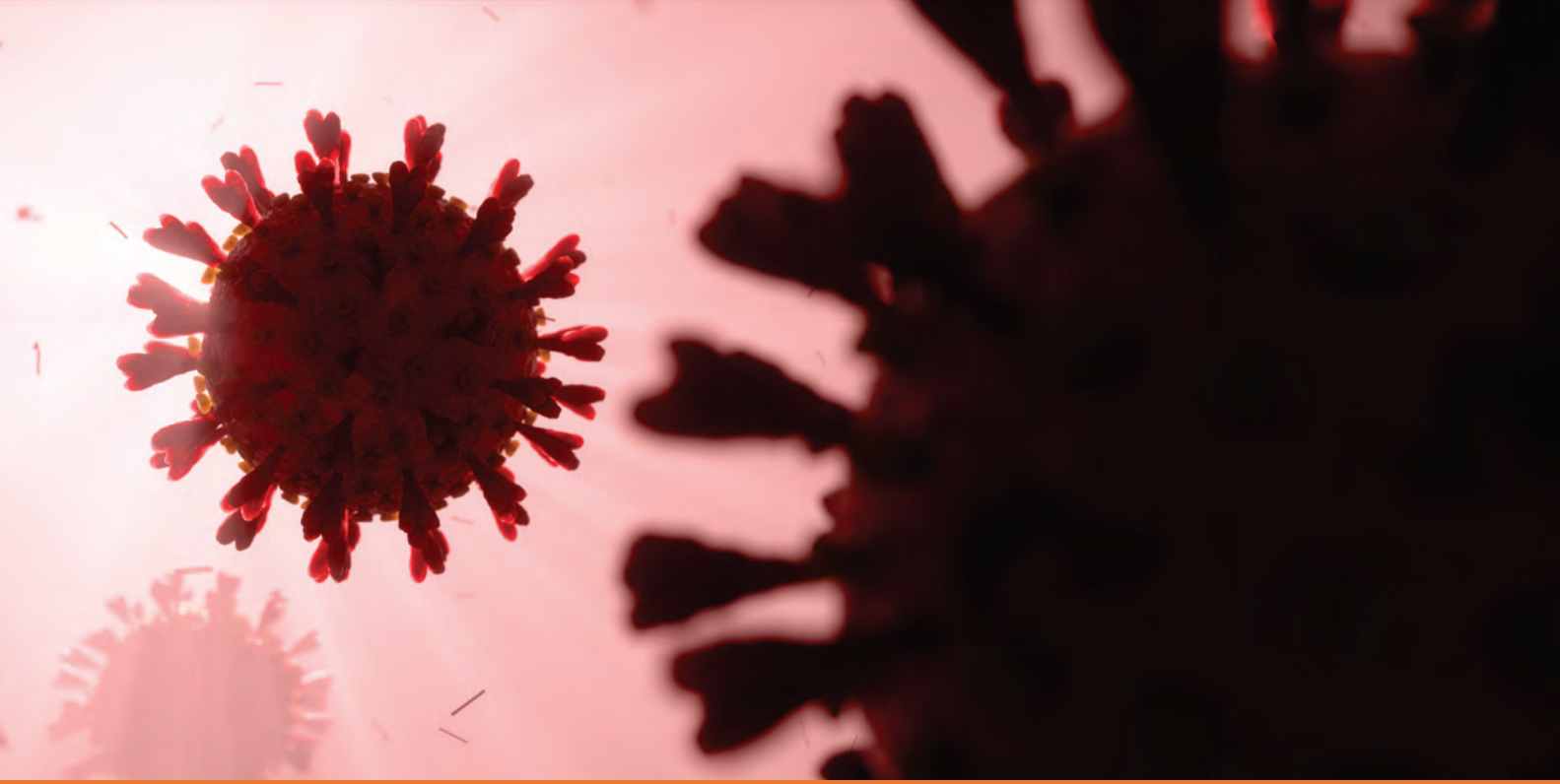
COVID-19 pandemisinin nüfus üzerindeki etkilerini anlamak, toplam enfeksiyon ve ölüm sayısından fazlasını bilmek anlamına geliyor. Birçok hastalıkta olduğu gibi, akut enfeksiyon geçtikten sonra, sekel (bir hastalığın sonrasında ve ikincil olarak ortaya çıkan anormal durum) olarak bilinen bir dizi semptomun devam etmesi mümkün. Ancak bilim insanları SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akut sonrası sekellerini anlamanın henüz erken aşamalarında

olduklarını düşünüyor. Bununla birlikte, COVID-19 uzun süreli semptomlarla sonuçlanan tek bulaşıcı hastalık değil. Diğer enfeksiyon sonrası sekel örneklerinden edinilecek bilgiler, bu yeni tanımlanan kronik hastalığı ve onunla ilişkili semptomları anlamaya yardımcı olabilir.

Enfeksiyona neden olan ajanların (virüsler, bakteriler, parazitler, mantarlar) konakçıya doğrudan veya dolaylı olarak uzun vadeli zarar vermesinin sayısız yolu var. Örneğin, ilk enfeksiyondan kaynaklanan hasar, akut enfeksiyon düzeldikten sonra bile sağlık sorunuyla sonuçlanan bir dizi bağışıklık yanıtına neden olabilir. Buna hastalığın “vur kaç” mekanizması denir.

Çünkü bulaşıcı ajan genellikle enfeksiyon sonrası hasar oluşuncaya kadar ortadan kalkar. Bazı durumlarda ise, mikroplar kişiyi enfekte ettikten sonra gizli ancak aktif bir enfeksiyon aylar, hatta yıllar boyunca vücutta kalabilir. Bu enfeksiyonlar, doku tahribatına yol açan yangıyı tetiklemek veya stres zamanlarında yeniden çoğalmaya başlayan gizli bir patojenin yeniden aktif hâle gelmesi de dâhil olmak üzere birkaç farklı yolla uzun süreli hasara neden olabilir. Böyle bir durumun da sonuçlarının önemli risk oluşturması mümkün. Örneğin bazı mikroorganizmaların neden olduğu uzun süreli enfeksiyonlar kanserle sonuçlanabilir. Bunun ortaya çıkması için, virüslerin genetik özelliklerinin bir kısmının konakçının genomunun bir parçası hâline gelmesi ve enfekte hücrelerdeki temel işlevleri kesintiye uğratması gerekir. İnsan papilloma virüsü (HPV) bu duruma iyi bir örnektir, çünkü kendini farklı şekillerde gösterebilir ya tamamen asemptomatik enfeksiyonlara ya genital siğillere neden olan hafif enfeksiyonlara veya kanserle sonuçlanan ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Neyse ki HPV'nin yalnızca birkaç türü kansere neden oluyor ve HPV aşısı sayesinde en yaygın HPV-16 ile HPV-18 türlerine karşı koruma sağlanabiliyor. Virüsün (E6 ve E7 diye bilinen) iki geni konak kromozomuna





entegre olduğunda, konağın tümör baskılayıcı proteinlerinin çalışmasına müdahale ederek kendi gen ifadelerini arttırmalar. Dolayısıyla konakçı hücreleri daha sonra kontrolsüz çoğalabilir ve bu durum sıklıkla kansere neden olabilir.

Diğer yandan, bir enfeksiyonun uzun vadeli tek ciddi sonucu kanser değildir. Boğaz ağrısına ve kızıl hastalığına neden olan *Streptococcus pyogenes* bakterisi özellikle kalpte hasara neden olabilir. Tedavi edilmeyen bir enfeksiyon, ilk enfeksiyondan haftalar sonra tipik olarak ateş ve artrit ile kendini gösteren “akut romatizmal ateş” adı verilen bir duruma yol açabilir.

Bu semptomlar genellikle birkaç hafta içinde düzelerken, romatizmal ateş hastalarının yaklaşık yarısında kardit (kalbin herhangi bir bölgesini etkileyebilen ve potansiyel olarak kalıcı hasara yol açabilen iltihaplanma) görülebilir.

Çocuklarda Uzun COVID

Yetişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da uzun COVID oranı tahminleri değişiklik gösteriyor.





Örneğin, ABD, Kosta Rika, Kanada ve İspanya'daki çocuklar üzerinde devam eden bir çalışmanın sonuçları, COVID-19'a yakalanan çocukların %6'sının semptomlarının devam ettiğini ve hastaneye yatan çocuklarda bu oranın yaklaşık %10'a yükseldiğini gösteriyor. Avustralya'nın Melbourne kentinde 151 çocuk üzerinde yapılan bir başka araştırma, çocukların yaklaşık %8'inde, ilk enfeksiyondan sonra üç ila sekiz hafta süren, çoğunlukla öksürük ve yorgunluk olmak üzere kalıcı semptomlar olduğunu söylüyor. Mart 2021'deki bir incelemede, takip edilen 151 çocuğun tamamı tamamen iyileşti. İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise COVID-19 testi

pozitif çıkan bir grup çocuğun yaklaşık %4,4'ünün semptomları 28 günden fazla devam etti. UCL Great Ormond Street Çocuk Sağlığı Enstitüsünden Terence Stephenson, dünya çapında yayınlanan en büyük araştırmalarda, COVID-19 geçiren çocukların yaklaşık %5'inde üç ay sonra bile semptomların sürdüğünü belirtiyor.

İngiltere'de ONS'den alınan son rakamlar, 2 Mayıs itibarıyla 2 ila 16 yaşları arasında uzun COVID ile yaşayan yaklaşık 30.000 çocuğun olduğunu söylüyor. Bunlardan yaklaşık 14.000'i uzun COVID nedeniyle günlük aktivitelerinin biraz, 3000'i ise günlük aktivitelerinin çok fazla kısıtlandığını bildirdi.

Roma, Gemelli Üniversitesi Hastanesinden çocuk doktoru Danilo Buonsenso ve meslektaşları, Mart ila Kasım 2020'de COVID-19 teşhisi konan 6-16 yaşları arası 129 çocukla görüştü. Ocak 2021'de hazırladıkları raporun ön baskısında, çocukların üçte birinden fazlasında enfeksiyondan dört ay veya daha uzun süre sonra bir-iki kalıcı semptom, dörtte birinde ise üç veya daha fazla kalıcı semptom olduğunu bildirdiler. Ayrıca yetişkinlerde görülen uykusuzluk, yorgunluk, kas ağrısı ve kalıcı soğuk algınlığı şikayetlerine benzer şikayetlerin çocuklarda da yaygın olduğu gözlemlendi. Buonsenso, başlangıçta hafif semptomları olan veya asemptomatik olan çocukların bile uzun süren bu etkilerden kurtulamadığını söylüyor.

İngiltere Ulusal İstatistik Ofisi tarafından şubat ayında yayınlanan ve nisan ayında güncellenen veriler de endişe yarattı. 2-11 yaşları arasındaki çocukların %9,8'inin, 12-16 yaşındakilerin ise %13'ünün pozitif tanıdan beş hafta sonra en az bir kalıcı semptom bildirdiğini gösterdiler. Nisan ayında yayınlanan bir başka raporda, Rusya'da COVID-19 sonrası hastaneden taburcu edildikten sonra ankete katılan çocukların dörtte birinde beş aydan daha uzun bir süre geçmesine rağmen semptomlarının devam ettiği ortaya çıktı.

Yine de çocuklar için telaffuz edilen rakamların yetişkinler kadar yüksek olmaması işin umut verici tarafı. Örneğin İngiltere Ulusal İstatistik Ofisi verileri, 35-69 yaşındakilerin yaklaşık %25'inde semptomların 5 hafta daha devam ettiğini gösterdi. Almanya Dresden Teknoloji Üniversitesinde çocuk doktoru olan Jakob Armann'a göre, çocuklarda şiddetli COVID-19 yetişkinlere göre çok daha nadir görüldüğünden çoğu çocuğun uzun COVID'in etkilerini yaşamadığı varsayıldı. Armann hastalığın ilk şiddetine bakılmaksızın çocukların %10'u veya %15'inde uzun vadeli semptomların görülmesinin aslında gerçek bir sorun olduğunu ve üzerinde çalışılması gerektiğini söylüyor. Bununla birlikte, sayıların o kadar yüksek olmayabileceğini de belirtiyor. Diğer yandan, uzun COVID semptomları arasında yer alan yorgunluk, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve uykusuzluk gibi semptomların çevrim içi eğitim, aile bireylerinden bazılarının COVID-19'a yakalanması ve sosyal mesafe gibi zor koşullar yüzünden de ortaya çıkabileceğini vurguluyor. Enfeksiyonla ilgili gerçek verilere ulaşmak için bir kontrol grubuna ihtiyaç duyulduğunu vurgulayan Armann ve meslektaşları, enfeksiyon oranlarını izlemek için Mayıs 2020'den beri Dresden'deki ortaokul çocuklarından kan örnekleri alıyorlar ve anket yapıyorlar. Bu yılın mayıs ayında,

Armann'ın grubu hazırladıkları raporun ön baskısında, çocuklarda uzun süreli COVID'in görülme sıklığının bazı çalışmalarda gösterilenden muhtemelen daha düşük olduğunu öne sürüyor. Bu durum, çocuklarda uzun süreli COVID'in yaşanmadığı anlamına gelmiyor ancak bu sayının muhtemelen %10'un altında olduğunu düşündürüyor. Armann gerçek rakamın %1 kadar düşük olabileceğini söylüyor.

Aşının Uzun COVID'e Etkisi

Aşıların uzun COVID problemi yaşayan çoğu kişide semptomların şiddetini azalttığına dair kanıtlar var, diğer yandan azınlık da olsa semptomları daha da kötüleşen kişiler de mevcut. Bu konuda farklı çalışmalar devam ederken, şimdiye kadar uzun COVID ve aşı arasındaki ilişkiye dair yayınlanmış neredeyse hiçbir akademik kanıt yok. Bu ilişkiyi araştırmak için İngiltere Ulusal Sağlık Hizmetlerinden gelen verileri kullanan Oxford Üniversitesinden Annika Jödicke, aşının uzun COVID'i ne ölçüde önleyebileceğini henüz bilmediklerini belirtiyor. Londra, King's College'dan bir ekip, devam eden bir çalışmanın ilk bulgularını yayınladı. Çalışma kapsamında bireyler uzun COVID semptomlarını bir uygulama aracılığıyla araştırmacılara



bildiriyor. Araştırma lideri Tim Spector'a göre, aşı uzun COVID riskini 20 kat azaltıyor. Spector, bu sonucu aşılamanın enfeksiyon kapma riskini ilk aşamada 10 kat azaltmasına ve aşı olmasına rağmen enfekte olanlarda da riskin yarıya inmesine bağlıyor. Dolayısıyla uzun COVID için aşı yardımcı olabilir gibi görünüyor. En az dört hafta ve çoğu durumda üç aydan uzun süren semptomların ardından aşılanan 900 kişiyle yapılan bir ankette ise katılımcıların yaklaşık %60'ı semptomlarında genel bir iyileşme, %20'si fark olmadığını, geri kalan %20'si ise semptomlarının kötüleştiğini bildirdi. İngiltere'de uzun COVID problemi yaşayan kişilere destek için bir kampanya organize eden LongCovidSOS isimli kuruluştan Ondine Sherwood yürüttükleri çalışmanın bu konuda şu ana kadar yapılan



en büyük araştırma olduğunu belirterek önemli kanıtlar elde ettiklerini vurguluyor. Sherwood ve meslektaşları değerlendirdikleri üç aşıdan Moderna'nın, ortalama semptom şiddeti puanını %31 azaltarak en faydalı olduğunu, Pfizer/BioNTech için bu oranı %4, Oxford/AstraZeneca için ise %23 olarak tespit etti. Sherwood ve ekibi, semptomların ne kadar sürdüğünü ve ikinci bir dozun etkisinin nasıl olacağını görmek için bir takip çalışması da yapmak istiyor.

Bilim insanlarına göre aşının uzun COVID üzerindeki farklı etkileri, vücudun bazı bölgelerinde uzun COVID'e neden olabilecek kalıcı enfeksiyonlar ya da geçmiş enfeksiyonlardan kaynaklı doku hasarı ve bağışıklık sisteminin işlevinin bozulması gibi birçok farklı mekanizma göz önüne alındığında anlam kazanıyor.

COVID-19 geçirip iyileşen kişilerde çeşitli semptomların devam etmesi asluna bakılırsa dünya çapında

önemli bir sağlık sorunu. COVID-19'un yeni bir hastalık olması nedeniyle uzun vadeli etkilerini bilmek için henüz çok erken. O nedenle uzmanlar ancak uygun klinik değerlendirme ile uzun COVID'in nedenlerini ve tedavisini özelleştirmenin mümkün olacağını düşünüyor. Bu noktada hızlı hareket etmek ve ilerleme kaydetmek büyük önem taşıyor. ■

Kaynaklar

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900333-9>

Raveendran, A.V. ve ark., "Long COVID: An overview", *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, cilt: 15, sayı: 3, s.869-875, 2021.

<https://www.newscientist.com/article/mg25033403-600-long-covid-do-i-have-it-how-long-will-it-last-and-can-we-treat-it/#ixzz6zkBStpNe>

<https://www.scientificamerican.com/article/kids-get-long-covid-too/>

<https://www.eurekalert.org/news-releases/648230>

<https://www.newscientist.com/article/mg25133473-500-covid-19-vaccines-everything-you-need-to-know-about-the-leading-shots>