



Uzamış COVID-19

Dr. Güven ÇELEBİ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

guvencelebi@yahoo.com

26 Mayıs 2022, Antalya

Sunum Planı

- Tanımlar
- Epidemiyoloji
- Sık görülen semptomlar
- Etkilediği sistemler
- Olası fizyo-patogenez
- Risk faktörleri
- Tanı
- Tedavi-Yönetim



Centers for Disease Control and Prevention

Living guidance for clinical

ARTICLE IN PRESS

Clinical Microbiology and Infection xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at [ScienceDirect](#)



ELSEVIER

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Guidelines

ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID

Dana Yelin ^{1,2}, Charalampos D. Moschopoulos ³, Ili Margalit ^{1,2,4},
Effrossyni Gkrania-Klotsas ⁵, Francesco Landi ⁶, Jean-Paul Stahl ⁷, Dafna Yahav ^{3,4,*}

Tanım

Tanım

- Uzamış COVID-19 (Long COVID-19);
 - akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan,
 - çok sayıda organ ile ilişkili semptom ve bulgularla seyreden,
 - fizyo-patolojik mekanizması tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır.
- Benzer klinik durumlar bir çok viral enfeksiyon sonrasında da görülmektedir.
 - İnfluenza
 - EBV
 - Human Herpes Virüs
 - SARS-CoV-1 (2003)
 - EBOLA Virüs

TANIM

DSÖ

Post-COVID-19 condition (COVID-19-sonrası ortaya çıkan durumlar)

- Akut COVID-19 enfeksiyonundan genellikle **3 ay sonra** ortaya çıkan
- **En 2 ay** devam eden;
- Alternatif başka bir tanı ile açıklanmayan semptom ve bulguların varlığı

CDC

Tanım benzer, zaman farklı!

- Akut COVID-19 enfeksiyonundan **4 hafta sonrasında** mevcut olan semptom/bulgu

NIH (National Institutes of Health)

- «Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection»

TANIM

ESCMID

Long COVID,

- Akut COVID-19 enfeksiyonu tanısından itibaren **12 hafta veya daha fazla süre devam eden (persistan / relaps / rekürrens)** bir veya birden fazla semptom ve/veya bulgu varlığı.
- Bu durumu açıklayan alternatif bir tanı yok!

Long COVID

- Akut COVID-19 enfeksiyonu (0-4 hafta)
- **Post-akut COVID-19** (4-12 hafta)

Diğer terimler

- post-acute COVID-19 syndrome
- post-acute sequelae of COVID-19
- long-haul COVID

International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification **(ICD-10)**:
«unspecified post-COVID conditions» : U09.9

PREVALANS

Uzamış COVID-19 - Prevalans

Literatür verilerine göre;

- Konvalesan dönemdeki COVID-19 olguların **%22-40'ında uzamış COVID-19** semptomları mevcut.
- 39 çalışmanın alındığı bir sistematik derlemde;
 - Akut enfeksiyondan 12 hafta sonra olguların **%57'si hayat kalitesinde azalma** tanımlıyordu.

	Long-COVID Prevalans (%)
İngiltere	1.6 - 71
Almanya	35 -77
İtalya	5 - 51
Danimarka	1
Norveç	61
ABD	16 - 53
Çin	49 - 76
Hindistan	22
Bangladeş	16 - 46
Afrika	68

Long-COVID - Prevalans

Dünyanın farklı ülkelerinden farklı oranlarda epidemiyolojik veri bildirilmektedir.

- Objektif **tanı kriterleri** mevcut değil
- Long-COVID **tanımlamalar** farklı
- **Tanısal algoritmalar** konusunda fikir birliği yok
- Akut enfeksiyon sonrası **izlem süresi** farklı
- Sağlık sistemindeki **kayıt ve raporlama** farklı
- Sağlık **sistemi kapasitesi** farklı
-

Betty Raman. European Heart Journal (2022) 43, 1157–1172

Harry Crook. BMJ 2021;374:n1648

Table 1. Frequency of the main signs and symptoms of acute SARS-CoV-2 infection described in publications with representative cohorts of more than 1000 patients) [5–19].

	Signs and Symptoms	Frequency (<i>n/N</i>)	Percentage	Studies (<i>n</i>)
Respiratory	Cough	107,044/135,767	78.8	15
	Dyspnea	71,604/166,030	43.1	14
	Expectoration	12,383/66,211	18.7	10
	Chest pain	9603/71,793	13.4	6
Constitutional	Fever	123,188/168,346	73.2	16
	Fatigue	60,006/144,955	41.4	12
	Chills/shivers	7244/60,661	11.9	5
	Wheezing	5109/63,937	8.0	2
	Syncope	53/1841	2.9	2
	Edema	30/1968	1.5	2
	Rheumatic *	Myalgia	15,337/76,919	19.9
	Myalgia and/or arthralgia	8277/55,924	14.8	1
	Arthralgia	4619/61,675	7.5	3
Otolaryngological	Sore throat	14,252/123,319	11.6	9
	Dysgeusia	3483/38,484	9.1	5
	Anosmia	4494/56,356	8.0	7
	Rhinorrhea	3519/65,987	5.3	7

Akut COVID-19 enfeksiyonunda SEMPTOMLAR

**Akut COVID-19
enfeksiyonunda
SEMPTOMLAR**

	Signs and Symptoms	Frequency (n/N)	Percentage	
	Nasal congestion	2684/55,924	4.8	1
	Hemoptysis	660/61,775	1.1	6
	Otalgia	631/75,336	0.8	2
Digestive complaints	Anorexia	4084/19,092	21.4	4
	Diarrhea	20,249/153,778	13.2	13
	Nausea or vomiting	17,142/136,902	12.5	13
	Abdominal pain	7421/69,573	10.7	4
Neurological	Confusion/ altered consciousness	18,434/70,032	26.3	2
	Headache	17,734/128,233	13.8	12
Other	Conjunctivitis	782/138,724	0.6	5

Long-COVID Semptomlar	Sıklık (%)
Bitkinlik	31 - 58
Nefes darlığı	24 - 40
Kas-iskelet ağrısı	9 - 19
Koku-Tat kaybı	10 - 22
Kognitif bozukluk	12 - 35
Uyku bozukluğu	11 - 44
Öksürük	7 - 29
Göğüs ağrısı	6 - 17

Table 3. Summary of data from the main studies on symptoms reported as long COVID-19 (>4 w) * [28–34,37,40–44,47].

Uzamiş COVID-19 Semptom ve bugular		Weeks after the First Symptom of Acute COVID-19 Infection		
		4 hafta	8 hafta	12 hafta
Global frequency		13.3%	4.5%	2.3%
Constitutional	Fever	-	0% [37], 3% [29]	-
	Chills	5% [28]	-	-
	Fatigue	35% [28], 45% [29]	30% [30], 53% [31], 77% [32]	16% [33], 55% [34]
Rheumatic manifestations	Arthralgia	10% [37], 15% [28]	16% [37], 27% [31]	-
	Myalgia	15% [29]	6% [31], 13% [30]	16% [34]
Respiratory manifestations	Dyspnea	11% [37], 27% [28], 33% [29]	8% [37], 31% [30], 43% [31], 63% [32]	14% [33]
	Chest pain	20% [28]	22% [31]	11% [34]
	Cough	33% [29], 43% [28]	5% [30], 18% [31], 46% [32]	2% [33], 17% [34]
	Expectoration	-	8% [31]	2% [33]
Otolaryngological manifestations	Rhinorrhea	28% [28]	12% [29], 15% [31]	-
	Sore throat	15% [28]	7% [31], 9% [29]	-
	Anosmia	12% [29], 23% [28], 28% [40], 43% [41], 46% [42], 56% [43]	2% [30], 17% [31], 25% [42]	13% [34], 46% [44]

Table 3. Summary of data from the main studies on symptoms reported as long COVID-19 (>4 w) * [28–34,37,40–44,47].

Uzamiş COVID-19 Semptom ve bugular		Weeks after the First Symptom of Acute COVID-19 Infection		
		4 w	8 w	12 w
Global frequency		13.3%	4.5%	2.3%
Constitutional	Fever	-	0% [37], 3% [29]	-
	Chills	5% [28]	-	-
	Fatigue	35% [28], 45% [29]	30% [30], 53% [31], 77% [32]	16% [33], 55% [34]
Rheumatic manifestations	Arthralgia	10% [37], 15% [28]	16% [37], 27% [31]	-
	Myalgia	15% [29]	6% [31], 13% [30]	16% [34]
Respiratory manifestations	Dyspnea	11% [37], 27% [28], 33% [29]	8% [37], 31% [30], 43% [31], 63% [32]	14% [33]
	Chest pain	20% [28]	22% [31]	11% [34]
	Cough	33% [29], 43% [28]	5% [30], 18% [31], 46% [32]	2% [33], 17% [34]
	Expectoration	-	8% [31]	2% [33]
Otolaryngological manifestations	Rhinorrhea	28% [28]	12% [29], 15% [31]	-
	Sore throat	15% [28]	7% [31], 9% [29]	-
	Anosmia	12% [29], 23% [28], 28% [40], 43% [41], 46% [42], 56% [43]	2% [30], 17% [31], 25% [42]	13% [34], 46% [44]

Uzamış COVID-19 Semptom ve bulgular

Dysgeusia	9% [29], 17% [40], 24% [28], 50% [43]	1% [30], 10% [31]	11% [34], 31% [44]
Anosmia/Dysgeusia	28% [37], 9% [47]	2% [47], 23% [37]	4% [33]

Uzamiş COVID-19 Semptom ve bugular

Weeks after the First Symptom of Acute COVID-19 Infection

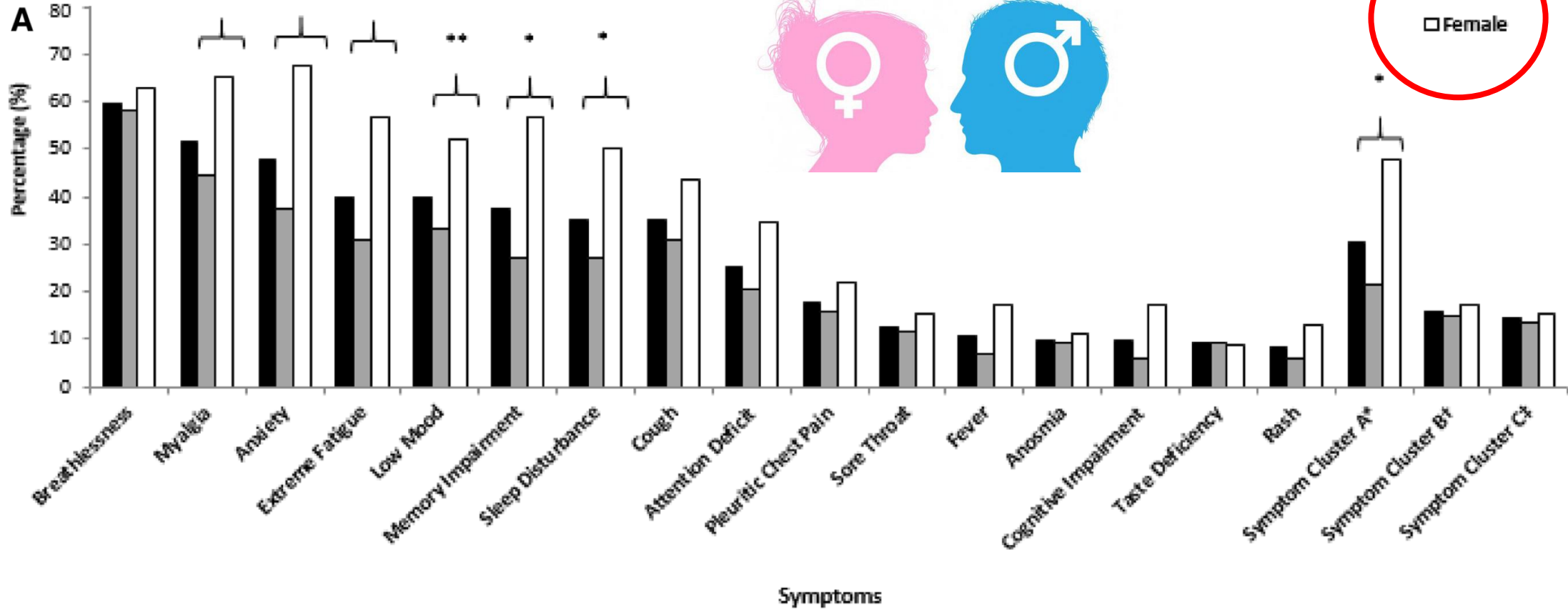
		4 hafta	8 hafta	12 hafta
Digestive complaints	Abdominal pain	15% [28]	3% [29]	-
	Nausea	10% [28]	6% [29]	-
	Vomiting	4% [28]	-	-
	Diarrhea	-	3% [31], 9% [29]	-
	Diarrhea or vomiting	17% [37]	11% [37]	31% [33]
	Anorexia	-	8% [31]	-
	Weight loss >5%	16% [37]	17% [37]	-
Neurological manifestations	Headache	14% [28]	9% [31], 15% [29]	18% [33]
	Behavioral disorder	-	-	27% [34]
	Memory loss	-	-	34% [34]
	Sleep disorders	-	-	31% [34]
	Vertigo/dizziness	-	6% [31]	-
Other manifestations	Dry syndrome	-	16% [31]	-
	Hair loss	-	-	20% [34]
	Conjunctivitis	-	16% [31]	-

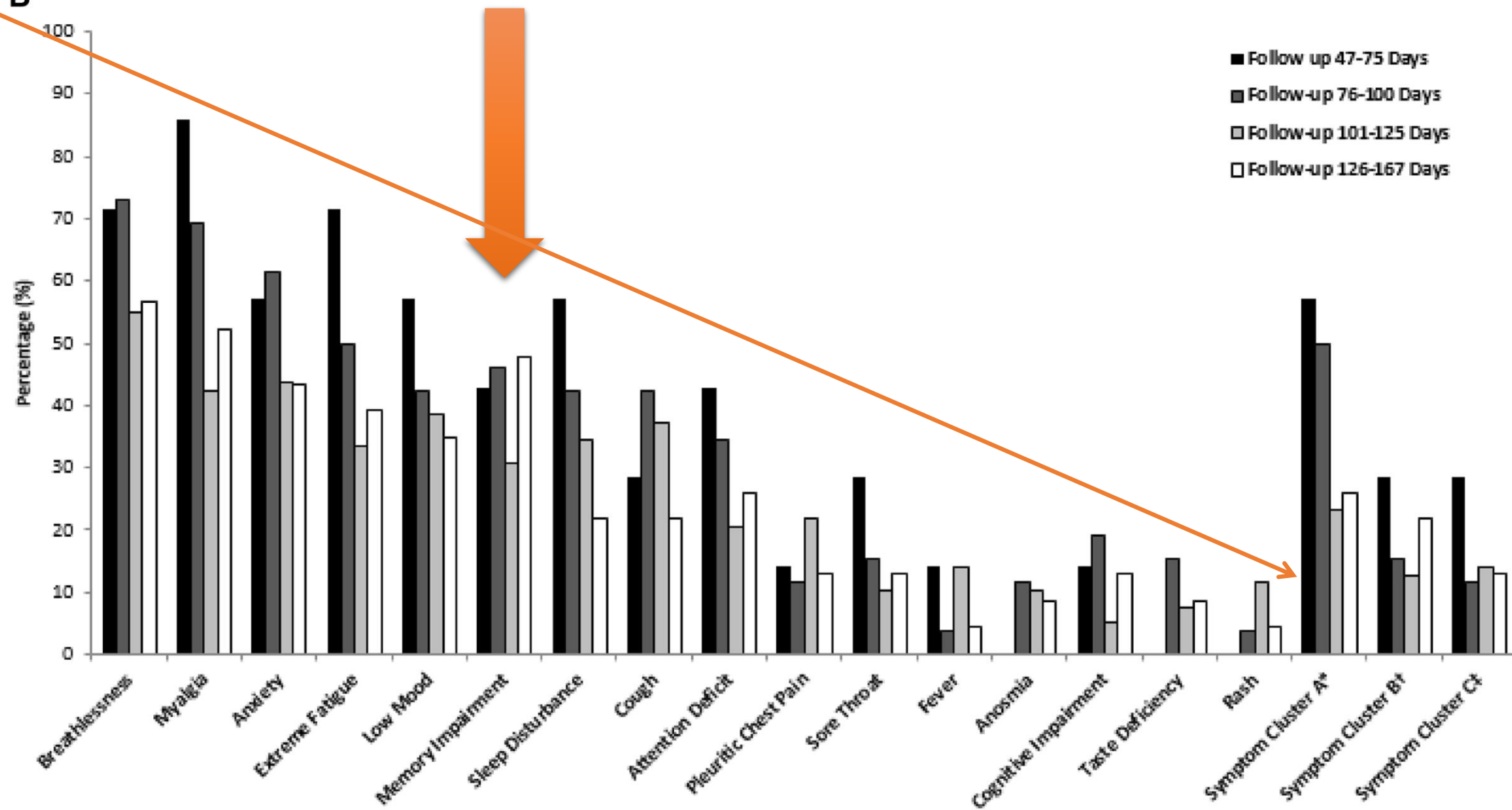
1 - 3 ay**3 - 6 ay****6 – 12 ay****Table 3**
Prevalence of symptoms by time from acute diseases

Symptom		4–12 wk (%), range [27]	3–6 mo (meta-analysis), % (95% CI) [25]	6–12 mo (%), range [28,29,122–124]
General	Fever/feverish	1–51	1.1 (0.2–4.7)	0.7
	Fatigue	5–83	31 (23.9–39)	4–35.8
	Headache	4–36	4.9 (2.3–10)	1.5–5
	Chest pain/tightness	3–35	6.4 (3.2–12.4)	3–7
Musculoskeletal	Joint pain/arthralgia	10–48	9.4 (5.7–15)	0.6–32.5
	Myalgia	1–32	11.3 (6.2–19.8)	0.6–9.2
Respiratory	Dyspnoea	2–64	25 (17.9–34)	1.9–40.8
	Exertional dyspnoea			
	Cough	5–45	8.2 (4.9–13.4)	3.2
Gustatory	Sore throat	1–17	4.7 (2.4–8.9)	2–3
	Ageusia/dysgeusia	1–25	13.5 (9–19.9)	3–15.1
Neuropsychological	Anosmia	2–21	15.2 (10.8–21)	4–20.4
	Loss of appetite	1–9	17.5 (4.1–51)	0.3–3
	Confusion/brain fog	9–14	17.9 (5.3–46.3)	0.6
	Depression		8 (4.1–15.1)	—
Cardiovascular	Sleep disorder	10–69	18.2 (9.5–31.6)	1.5–43.3
	Posttraumatic stress disorder	—	9.1 (3.7–21)	7
	Palpitations	2–11	9.7 (6–15.3)	0.6–9
Skin	Rash	8–15	2.8 (1–8.2)	4

Long COVID Semptomlar

Lung



B

RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA

DOI: 10.4274/mjima.galenos.2021.2021.16

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2022;11:16

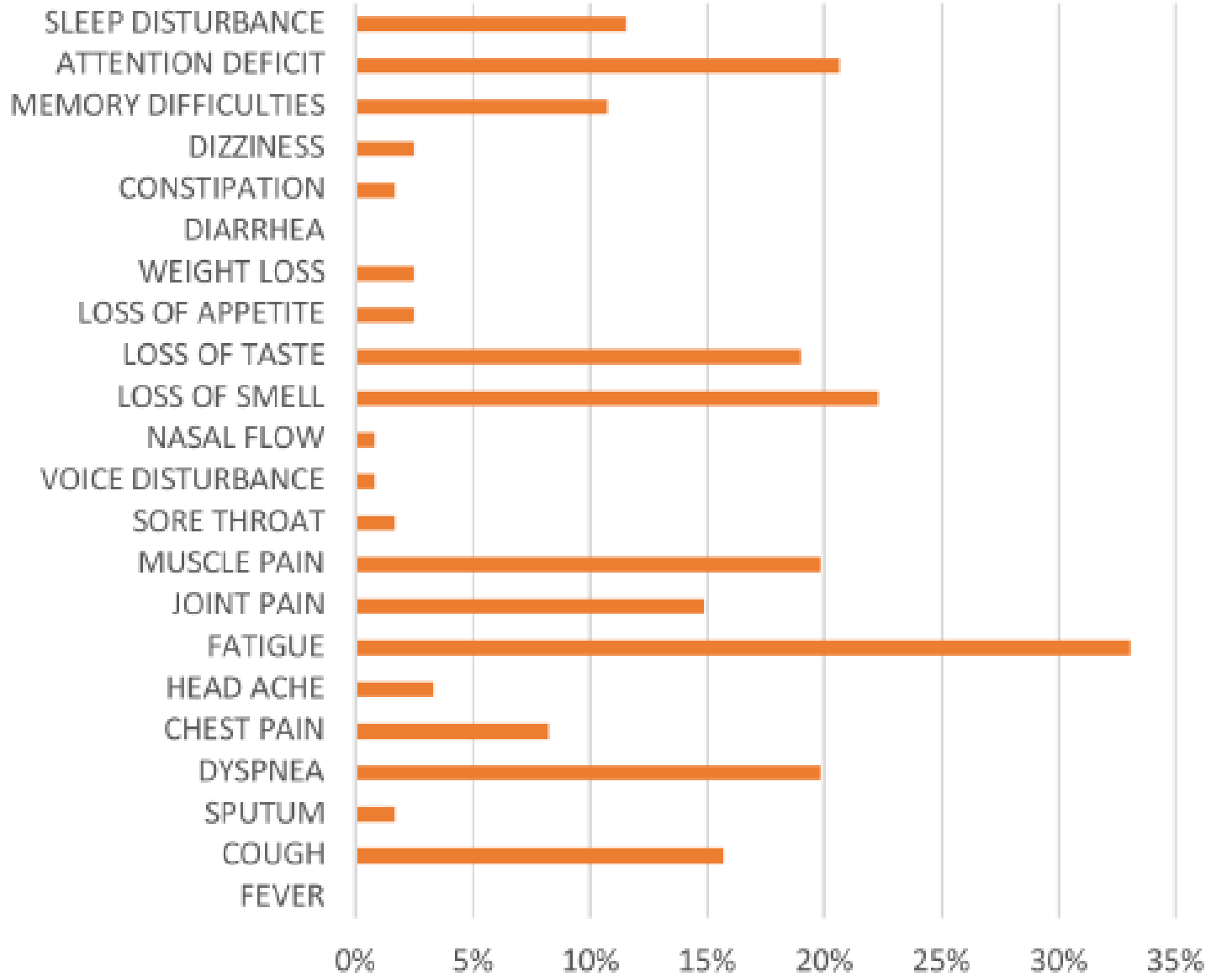
Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2021.2>

Post-Coronavirus Disease COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren Sağl İncelenmesi

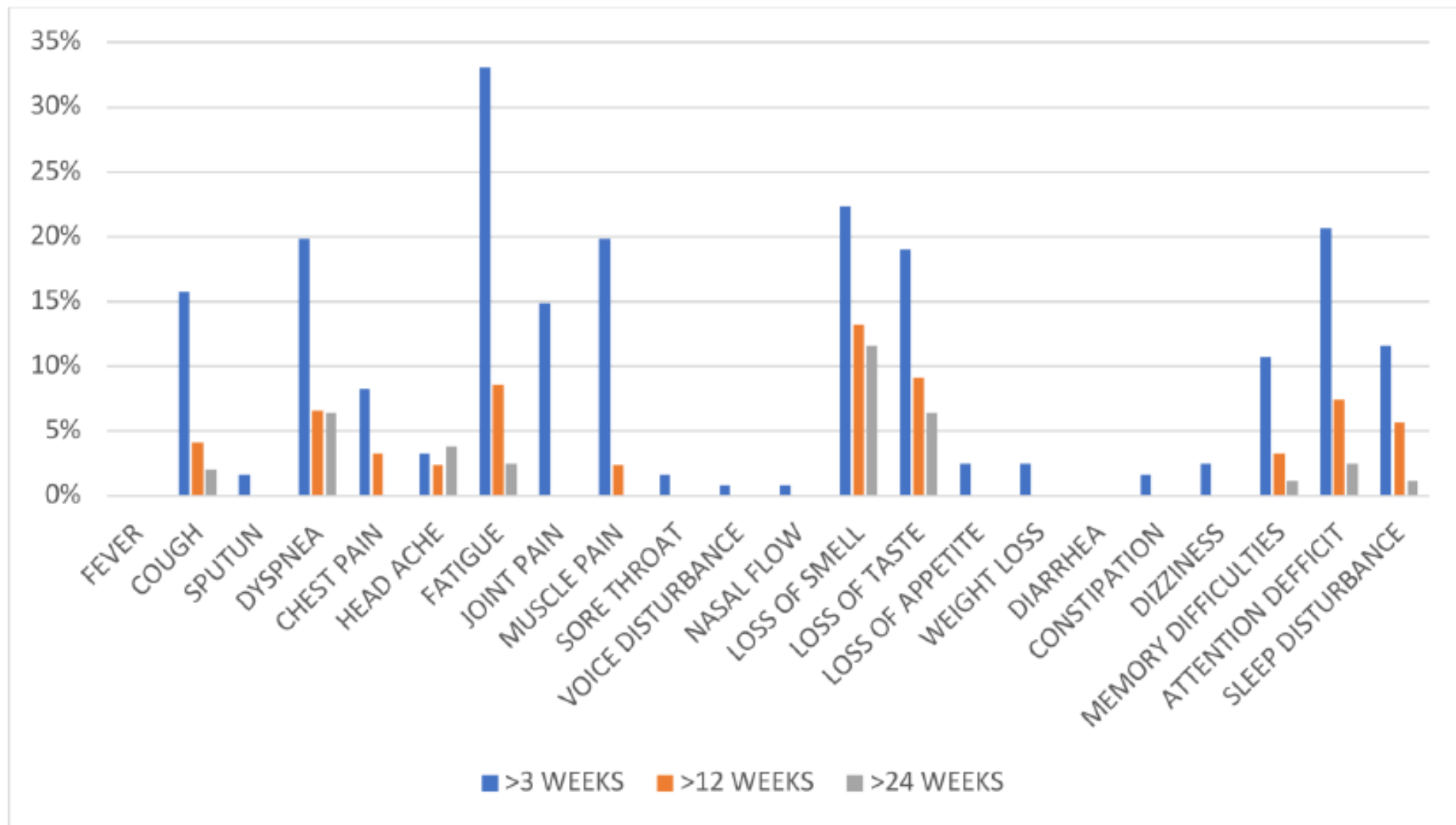
© Merve KAPLAN, © Ayşegül AKKOL ÇAMURCU, ©

University of Health Sciences Turkey, Haydarpaşa Training
İstanbul, Turkey

tanı üzerinden en az 12 haf
dahil



Graphic 1. Distribution of the persistent symptoms



Graphic 2. Distribution of persistent symptoms by duration

RISK FAKTÖRLERİ

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu hastaneye yatış gereksinimi ve fatalite açısından risk faktörleri

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- Obezite
- Kardiyovasküler hastalık
- Kronik akciğer hastalığı
- Hipertansiyon
- DM
- Bedensel/Zihinsel engelli birey

....

Long COVID - Risk Faktörleri

- Kadın cinsiyet (%23 vs. %20.7)
- Yaş grubu
 - 35-49 -----%26.8
 - 50-69 -----%26.1
 - 70+ -----%18

Long-COVID gelişme riski ile;

- erkek cinsiyet,
- yaş,
- obezite,
- DM,
- kardiyovasküler hastalık

arasında bir ilişki saptanmadı

Long-COVID Risk Faktörleri - Hastalık Şiddeti

Akut COVID-19 enfeksiyonu;

- Asemptomatik seyirli
- Subklinik seyirli
- Ayaktan tedavi
- Hastanede yatan
- YBÜ'de yatan hastalarda

Long-COVID gelişebilir.

- Akut dönemde şiddetli hastalık ----- post-COVID dönemde şiddetli semptom?
- Hastanede yatan ve ayaktan tedavi edilen hastalarda insidans arasında minimal fark mevcut *****
- Klinikte yatan ve YBÜ'de yatan hastalarda Long-COVID insidansı benzerdir
 - Sadece nasal oksijen tedavisi
 - Sürekli pozitif basınçlı O2 tedavisi
 - İnvaziv mekanik ventilasyon alanlarda Long-COVID insidansı benzerdir

Risk faktörleri

Yayınlarda bildirilen oranlara farklı olmakla birlikte, çok sayıda yayında risk faktörü olarak;

- Kadın cinsiyet
- İleri yaş
- Astım varlığı
- Genel sağlığın bozuk olması
- Pandemi öncesi mental sağlığın bozuk olması
- Zayıf sosyo ekonomik durum

- Prospektif bir çalışmada ([Thompson et al. n:6907, yas: 19 – 63](#));
 - fazla kilolu veya obez olanlarda %25 daha fazla long-COVID saptandı

[Betty Raman. European Heart Journal \(2022\) 43, 1157–1172](#)

Risk Faktörleri

Ciddi hastalık nedeniyle **YBÜ'de tedavi gören COVID-19 hastalarında** gelişen Long-COVID semptomları;

- COVID-19 enfeksiyona mı bağlı gelişti?
- YBÜ'de yatmaya mı bağlı gelişti?

Bu ayrımı yapmak kolay değil!

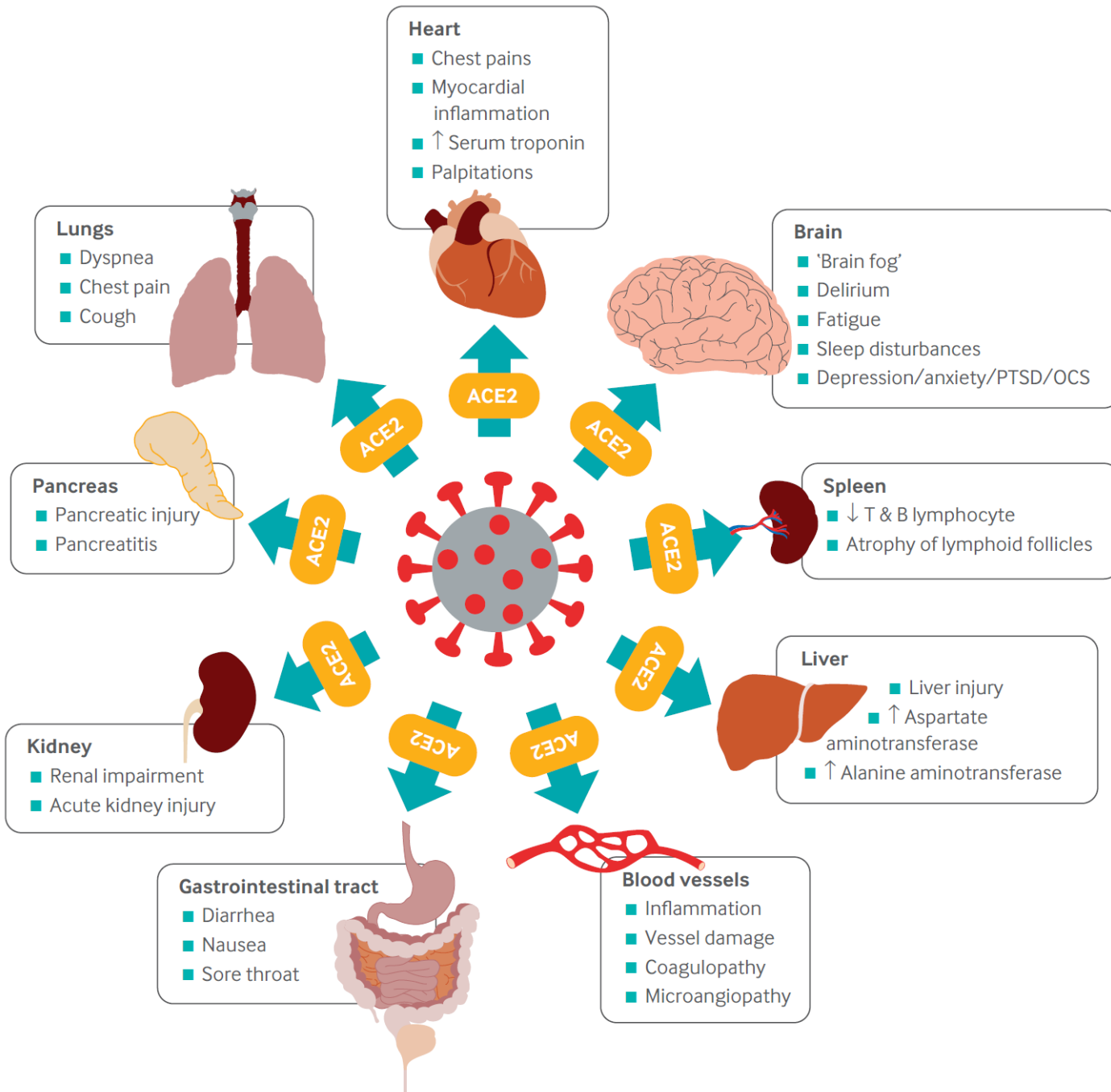
Belirgin olarak ortaya çıkan 2 risk faktörü mevcut

- Kadın cinsiyet
- Ciddi seyreden akut enfeksiyon dönemi

Diğer risk faktörleri (yaş, komorbidite, obezite vb) konusunda çelişkili veriler mevcut

Kadınlarda yaklaşık iki kat daha fazla (OD: 1.3 – 5.0)

İnsan vücudunda ACE-2 reseptörleri



- Oral ve nazal mukoza
- Akciğerler
- Kalp
- GIS
- Karaciğer
- Böbrekler
- Dalak
- Beyin
- Arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde bulunur.

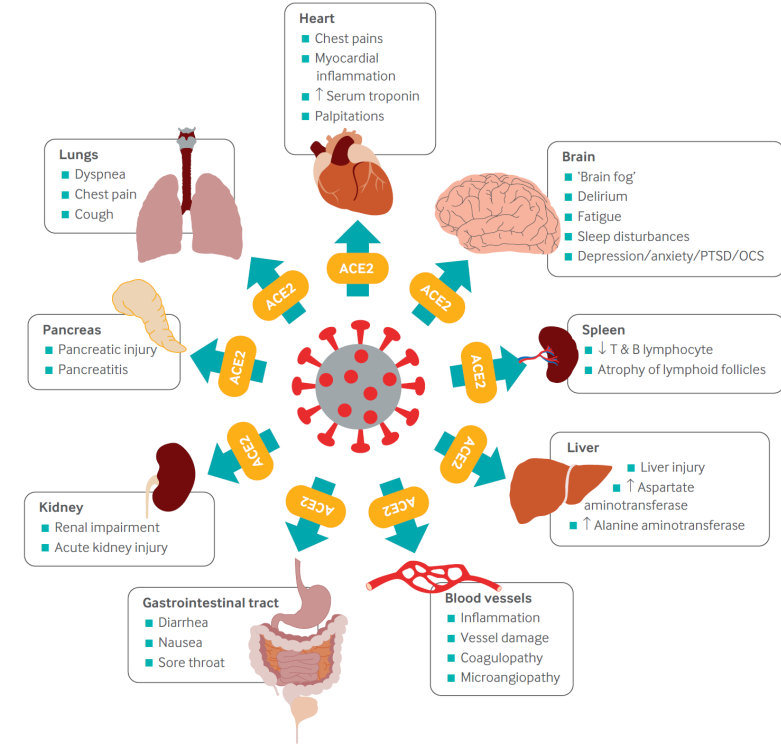
Harry Crook. BMJ 2021;374:n1648

Fizyo-patolojik mekanizma

Tam olarak bilinmiyor. Mevcut veriler;

- SAR-CoV-2 multi-sistemik tutulum
- Direkt viral invazyon (ACE-2)
- Endotel hasarı
- Hiperkoagülasyon - tromboz
- İmmün disregülasyon
- Oto-immünite
- Nöro-tropizm

2003 yılında SARS-CoV-1 pandemisinde de akut hastalık sonrası uzun dönemde benzer belirti ve bulgular görüldü



Harry Crook. BMJ 2021;374:n1648

D. Yelin et al. / Clinical Microbiology and Infection

Amar D. Desai. Am J Physiol Cell Physiol. 2022 Jan 1; 322(1): C1–C11



DISPNE

Post-COVID sonrası sık görülen semptomlardan birisi %22.9 - %53 (2 ay sonra)

Taburculuk sonrası **oksijen bağımlılığı %6.6'ya** ulaşan oranlarda bildirildi

Akut enfeksiyonun şiddeti ile ilişkisi

Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu döneminde;

- Akciğer hasarı gelişen hastalarda görülebilir.
- Hiç solunumsal semptomu olmayan hastalarda
- Hafif seyirli hastalık geçiren hastalarda da ortaya çıkabilir

Hangi hastalarda daha sık?

- İleri yaş
- Kronik akciğer hastalığı
- ARDS gelişen hastalar
- Uzun hastane yatış süresi
- Akciğer fibrozisi gelişme açısından yatkın bireyler

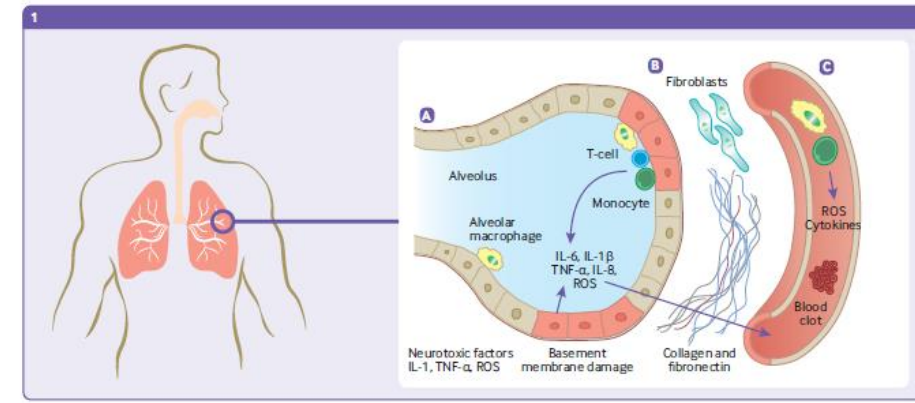


Table 6

Studies addressing assessment of long COVID—Chest imaging

Systematic review identification	Imaging type	Timing	Severity of acute COVID-19	Abnormal pattern	Ground-glass opacity	Fibrosis
Jennings et al., 2021 [27]	Mix ^a	>12 wk	Variable	28% ± 17%	24% ± 26%	7% ± 9%
Sanchez-Ramirez et al., 2021 [26]	CT	3–6 mo	Variable	59% (44%–73%)	39% (26%–52%)	31% (17%–44%)
Other studies						
Huang et al., 2021 (Late follow up) [29]	CT	12 mo	Hospitalized	65/118 (55%)	54/118 (46%)	—
D'Cruz et al., 2021 [53]	Chest x-ray	6–8 wk	Severe and critical patients	Most patients (up to 87%) showed improvement to complete resolution of follow-up chest x-ray related to disease severity, but no correlation to ongoing symptoms		
Mallia et al., 2021 [52] van den Borst et al., 2020 [51]				60% detected abnormalities		
Raman et al., 2021 [63]	Chest MRI	2–3 mo	Moderate to severe	60% detected abnormalities		
Dennis et al., 2021 [71]	Chest MRI	3–4 mo	Low risk	11% detected abnormalities		

Akciğer grafisi	• Ağır seyirli hastalarda 6-8 hafta sonra düzelme mevcut (%87)
BT	• Hastanede yatan hastalarda 12 ay sonra %55 patolojik bulgu
MR	• Hafif seyirli olgular: 3-4 ay sonra %11 anormal bulgu • Orta-ağır seyirli olgular: 2-3 ay sonra %60 patolojik bulgu

Akciğer Grafisi

- Gözlemsel bir çalışmada; ciddi COVID-19 enfeksiyonunun 6-8 haftasında çekilen akciğer grafisinde %87 oranında düzelme mevcut.
 - İyileşme göstergesi olarak duyarlı bir yöntem değil.
 - Başka gözlemsel çalışma sonuçları birbiriyle uyumlu değil.
 - Bir çalışmada 8-12 hafta aralığında %61 buzlu cam opasiteleri rapor edilmiş.
 - İki ayrı çalışmada bu oranlar %7 ve %12
 - Daha uzun izlem verileri henüz mevcut değil
-
- Ciddi seyirli SARS-CoV-1 ve MERS enfeksiyonlarının 3-6 ayında 2/3 hastada akciğer grafilerinde redidüel lezyonlar mevcuttu

Toraks

Bilgisayarlı Tomografi – Manyetik Rezonans Görüntüleme

- Hastalığın **3. ayında** Toraks BT de **%60-75** oranında lezyonlar mevcut.
- Bir sistemik derlemede Hastalığın **3-6 ayında %59** oranında lezyonlar bildirildi.
- Hastalığın **6. ayında** (n:500) **%60** parankimal bulgu mevcut
- Hastalığın **12. ayında %55** lezyon mevcut
 - Buzlu cam opasiteler
 - Konsolidasyon
 - Fibrotik değişiklikler

BT bulguları;

- İleri yaş
- Ağır seyirli akut enfeksiyon geçirenlerde daha fazla
- **Devam eden semptom skoru ile korelasyon göstermiyor**

Fizyopatoloji

- Pnömositlerin SARS-CoV-2 ile invazyonu
- Sitotoksik T hücre yanıtı
- Sitokin yanıtı
- Vasküler yatakta mikro trombus oluşumu
- Parankim hasarı
- Fibroblast proliferasyonu ve fibrozis

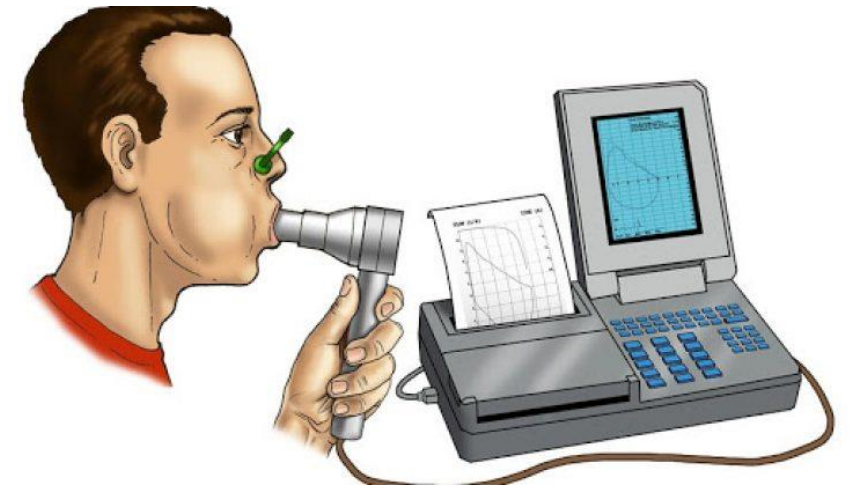
Table 5
Studies addressing assessment of long COVID—Pulmonary function tests

Systematic review identification	Timing of testing after COVID-19	Severity of acute COVID-19	FEV ^a <80% predicted	FVC <80% predicted	FEV ^b /FVC <0.7	DLCO <80% predicted	TLC <80%	AMSTAR quality assessment
Jennings et al., 2021 [27]	>12 wk	Variable	11% ± 6%	11% ± 9%	7% ± 1%	32% ± 11%	—	Low
Guo et al., 2021 [141]	3–6 mo	Hospitalized	33% (23%–44%)	10% (2%–18%)	—	33% (23%–44%)	—	Critically low
Guo et al., 2021 [141]	>6 mo	Hospitalized	43% (22%–65%)	13% (8%–18%)	—	43% (22%–65%)	—	Critically low
Long et al., 2021 [24]	2–6 mo after admission (hospitalized patients)	Hospitalized	7% (5%–9%)	12% (1%–23%)	20% (15%–26%)	47% (32%–61%)	14% (9%–18%)	Low
Sanchez-Ramirez et al., 2021 [26]	3–6 mo	Variable	—	Obstructive pattern abnormalities: 8% (6%–9%)	—	Diffusion pattern abnormalities: 31% (24%–38%)	Restrictive pattern abnormalities: 12% (8%–17%)	Critically low

AMSTAR, A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews; DLCO, carbon monoxide diffusing capacity; FEV; forced expiratory volume; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity.

^a Pooled prevalence (standard deviation).

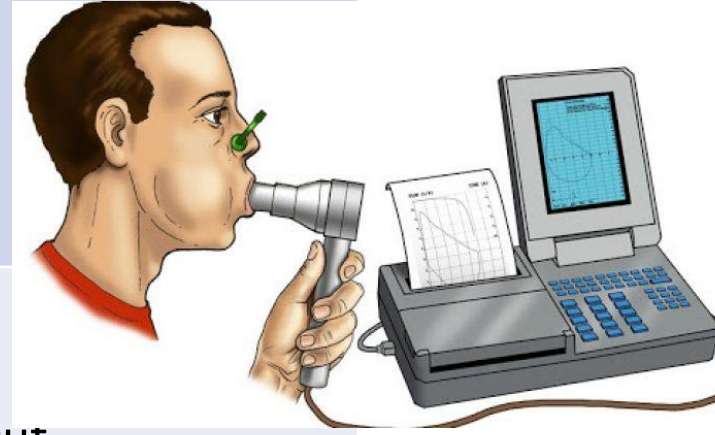
^b Pooled prevalence (95% CI).



Solunum Fonksiyon Testi

DLCO
(diffusion capacity
for carbon
monoxide)

- Solunum fonksiyon testinde en sık;
karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalma



- YBÜ de yatan COVID-19 hastalarında;
 - **Taburculukta** %80
 - **3 ay sonra** %50-70 patolojik DLCO bulguları mevcut

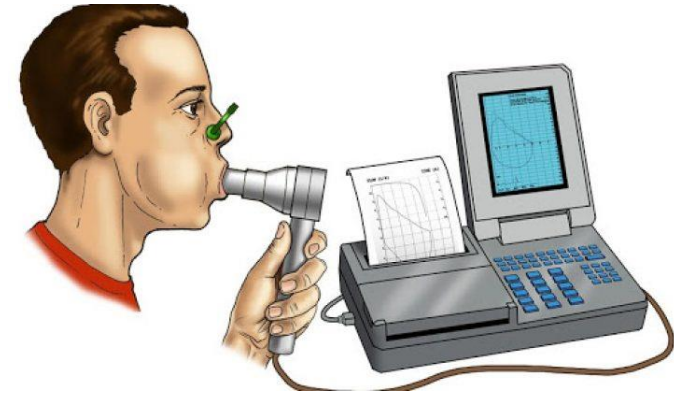
- **Hafif-orta seyirli hastalarda yaklaşık %10 patolojik değer mevcut**

- Aynı hastalarda **3 ay ve 6 ay** bulguları karşılaştırıldığında;
Hafif bir düzelme var ama oran halen yüksek
 - Ciddi seyirli akut enfeksiyon geçiren hastalarda %29
 - Kritik seyirli akut enfeksiyon geçiren hastalarda %58

- 243 hastanın **12 ay izlem** sonunda (Huang et al.);
 - Ciddi seyirli akut enfeksiyon: %23
 - Kritik seyirli akut enfeksiyon: %54

Solunum Fonksiyon Testi

- Akut enfeksiyon döneminde ;
 - BT bulgu skoru yüksek olanlarda
 - ARDS gelişenlerde DLCO skorları kötü
- **Ciddi seyirli COVID-19 geçirenlerin tamamına 3 ay sonra rutin SFT önerilir.**





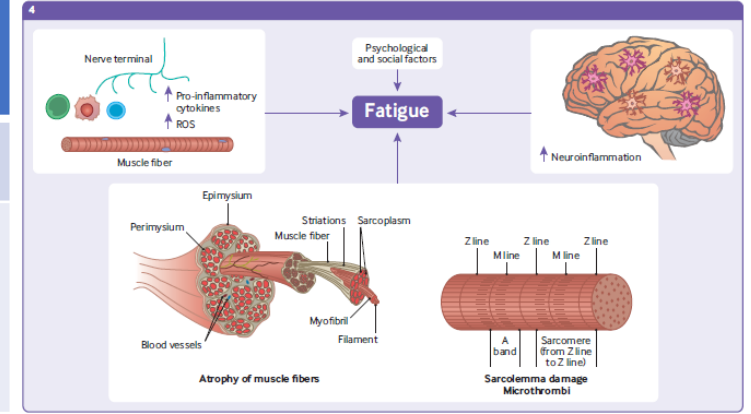
Bitkinlik/Yorgunluk

- Bir çok viral enfeksiyon sonrasında görülebilir
- Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu döneminde en sık görülen ekstra-pulmoner semptom
- Uzamış COVID döneminde en sık görülen semptom.
- Akut enfeksiyondan;
 - 4 hafta sonra %35–45
 - 8 hafta sonra %30–77
 - 12 hafta sonra %16–55%

Olası mekanizmalar

- İnflamatuvar yolaklarda hata?
 - *Bir çalışmada pro-inflamatuvar belirteçler ile post-COVID semptomlar arasında ilişki saptanmadı*

(Harry Crook. BMJ 2021;374:n1648)

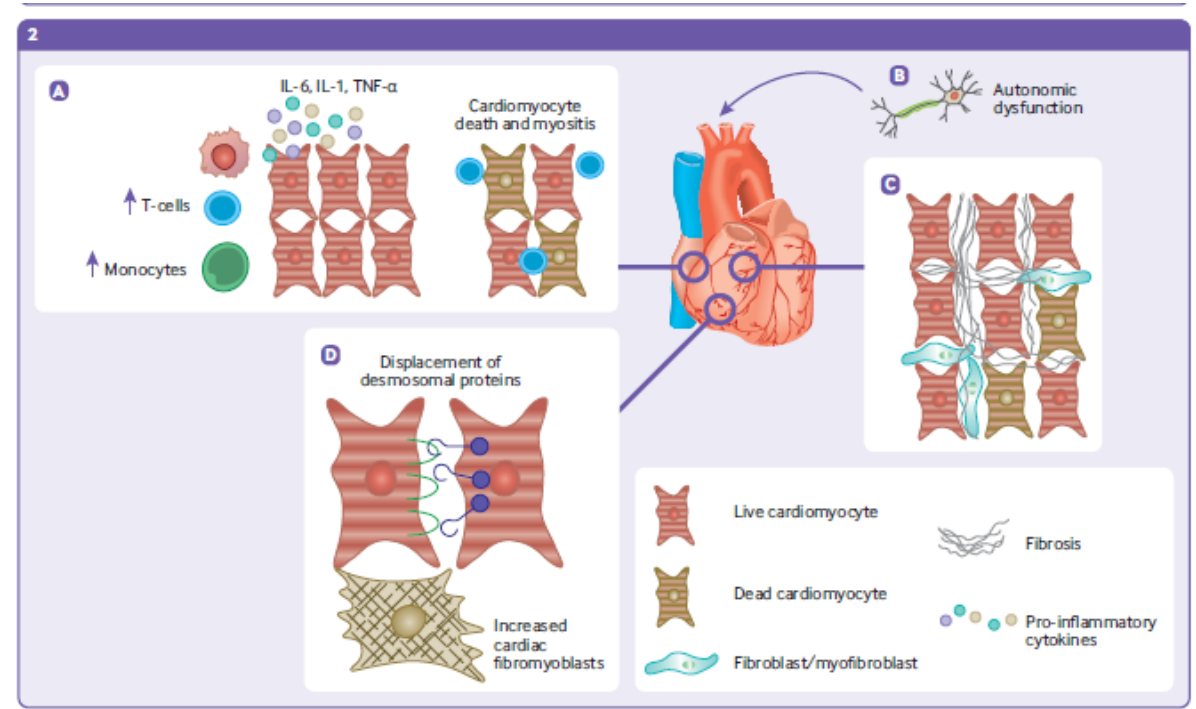


Kardiyo-Vasküler Anormallikler

- Akut COVID-19 enfeksiyonu esnasında gelişen kardiyak hasar ve yüksek Troponin seviyesi mortalite ile ilişkili bulunmuştur
- Bir kohort çalışmada; Akut enfeksiyon sonrası **70. günde** çok sayıda hastada devam eden **miyokardiyal inflamasyon** ve **yüksek troponin** seviyeleri saptandı.
- Bir çalışmada; semptom başlangıcından **60 gün sonra** 143 hastanın **%22'si göğüs ağrısı** tanımlıyordu
- Bir çalışmada akut enfeksiyon sonrası **60. gün** kontrollerinde; olguların **%9'unda çarpıntı** mevcuttu
- Akut enfeksiyon geçiren ve iyileşen **genç atletlerin % 2.3'ünde** sonraki kontrollerinde rezidü miyokardit saptandı.
- Son zamanlarda Post-COVID-19 döneminde ortaya çıkan, otonomik disfonksiyona bağlı **«postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS)»** trendinde bir artış dikkat çekmektedir

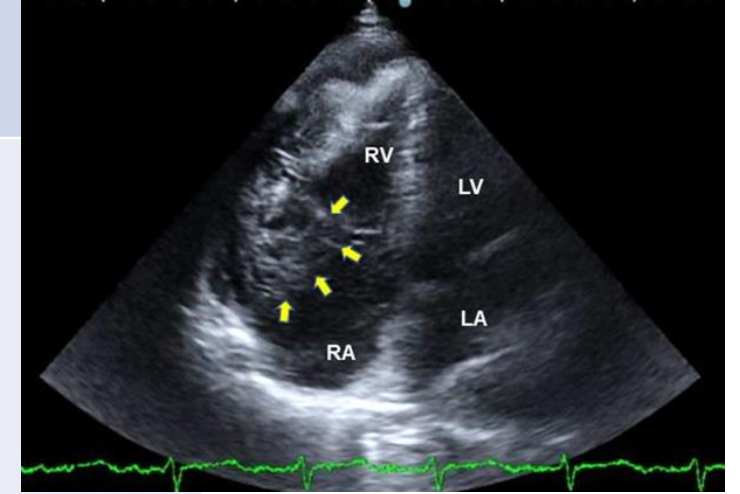
Fizyopatoloji

- RNA sekanslama yöntemiyle bir çalışmada kalp kas hücrelerinin %7.5 ACE-2 eksprese ettiği gösterildi.
- Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu ex olgular– otopside;
 - %61.5 olgunun kalp kasında viral RNA gösterildi.
- İntersitisiyel inflamatuvar infiltrasyon
- Miyokardiyal hipertrofi
- Miyokardiyal nekroz



Ekokardiyografi

- **Akut enfeksiyon** döneminde 1216 hastanın %55'inde ekoda patolojik bulgular saptandı
 - Bu hastalardan **öncesinde bilinen kardiyak hastalığı olmayanlarda %46** oranında patolojik bulgu saptandı (n:901) .
 - Hastalık sonrası izlem verileri henüz mevcut değil
- **Hafif-orta hastalık, 3 ay sonra** kontrol TTE: **%25 patolojik bulgu** (n:150)
 - Ejeksiyon fraksiyonunda azalma
 - Pulmoner arter basıncında artma
 - Diyastolik disfonksiyon
 - Sol ventrikül hipertrofisi
 - Perikardiyumda kalınlaşma



Asemptomatik COVID-19 olguları, **1-3 ay sonra** TTE:

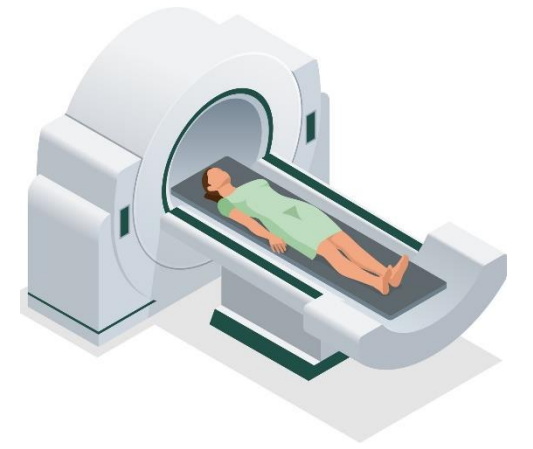
- Sol ventrikül genişleme kapasitesinde azalma
- Diyastolik disfonksiyon
- Pulmoner hipertansiyon

Kardiyak MRG

- **Post akut dönemde** kardiyak MRG'de patolojik bulgu yaygın
 - Miyokardit
 - Perikardit
 - Miyokardiyal infarkt
- Hafif seyirli atletlerde %20
- Ciddi seyirli olgularda %70'e varan oranlarda patolojik bulgu mevcut
- Kardiyak MRG bulguları ile semptom korelasyonu yok.
- Çoğunlukla 6 ay sonunda rezolüsyon.

Akut enfeksiyondan **1-4 ay sonra** %19 – 71 oranında patolojik bulgular mevcut

- Hafif seyirli enfeksiyon geçiren sağlık çalışanlarında **6 ay sonra**; bulgular normal



	Who (severity of acute COVID-19)	When	Findings
Cardiac Echocardiogram	Mild to moderate	2–3 mo	Evidence is variable. Different rates of abnormal findings (diastolic dysfunction, systolic dysfunction, elevated pulmonary artery pressure with or without pericardial disease). Rates are higher in patients hospitalized for analysis or referred to cardiology for ongoing cardiac symptoms (25%–27.5% overall abnormal findings). In one study, EF was normal in a cohort of 215 patients, but left ventricular global longitudinal strain was reduced in 29%.
		6 mo	A study in health care workers found no difference between mild recovering patients and healthy controls.
	Severe	3–4 mo	High rates of diastolic dysfunction (55%). Lower rates of pericardial disease and pulmonary arterial hypertension and reduced left ventricular EF
Cardiac MRI	Mixed patient population	Mixed follow-up (23–104 d)	Systematic review reporting reduced left ventricular EF in 0%–16%; left ventricular hypertrophy in 0%–0.5%; diastolic dysfunction in 0%–55%; pulmonary hypertension in 0%–10%; and pericardial effusion in 0%–6%. Abnormal MRI myocardial findings are common in the postacute period.
	Asymptomatic to mild	Postacute period	A study of athletes showed abnormalities in 5 of 26 asymptomatic patients after mild disease (20%). In severe cases, abnormalities may be found in up to 70% of patients. No correlation was shown with ongoing symptoms.
	Severe one third	2–3 mo	Cardiac involvement in 78%, with ongoing myocardial inflammation in 60%
	Moderate to severe	3–4 mo	Findings suggestive of myocarditis (late gadolinium enhancement) in recovered patients were common in 26%–29% (13/50; 13/44)
	Mild	6 mo	Study of health care workers at 6 mo showing complete resolution of cardiac MRI findings in all patients



COVID-19 öncesi

Sistemik Hastalık ve Kognisyon

- Ciddi hastalık, ARDS, uzun süreli mekanik ventilasyon sonrası kognitif fonksiyonlarda bozulma görülmektedir.
- **COVID-19 öncesi retrospektif bir çalışmada;**
 - sok, solunum yetmezliği vb nedenlerle
 - YBÜ'de yatan 1040 hastanın %71'inde
 - taburculuk sonrası **yaklaşık 4 ay süren deliryum benzeri** tablolar saptandı
- Başka bir çalışmada; **YBÜ'den taburculuk sonrası 3. ayda;**
 - hastaların %40'ında kognisyon skorları travmatik beyin hasarı olan olgular ile benzer bulundu.

Harry Crook. BMJ 2021;374:n1648

COVID-19 sonrası Nöro-psikiyatrik komplikasyon ve sekel

- En sık görülen nöro-psikiyatrik semptom bitkinlik, kaslarda güçsüzlük, uyku bozukluğu, miyaji, baş ağrısı
- Tat ve koku kaybı diğer viral enfeksiyonlarda da görülenden daha fazla görüldü.
- Post-COVID-19 dönemde gelişen psikoklojik sorun insidansı benzer viral hastalıklar ile kıyaslandığında daha fazla
- ABD’de yapılan geniş bir kohortta;
COVID-19 dışı hastalıklara (solunum yolu hastalıkları, cilt enfeksiyonu, kemik kırıkları vb) kıyaslandığına; SARS-CoV-2 enfeksiyonunun takiben (14-90 gün) daha yüksek oranda yeni psikiyatrik hastalık tanısı aldı
- Hastaneden taburcu, **2 ay sonu izlem:** %23 hastada anksiyete ve depresyon saptandı
- Hastaneden taburcu (n:402), **1 ay sonu izlem:**
 - %28 post travmatik distres sendromu
 - %31 depresyon
 - %42anksiyete
 - %40 insomnia



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Review Article

Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis

Lavienraj Premraj^{a,b}, Nivedha V. Kannapadi^c, Jack Briggs^a, Stella M. Seal^d,
Denise Battaglini^{e,f}, Jonathon Fanning^{b,g,h,i}, Jacky Suen^{b,g}, Chiara Robba^{e,j}, John Fraser^{b,g,h},
Sung-Min Cho^{c,*}



COVID-19 sonrası orta ve uzun dönemde gelişen nörolojik ve nöro-psikiyatrik bozukluklar. Meta-Analiz

18 çalışma, toplam 10.530 hasta

Hastanede yatanların yaş ortalaması 57, ataktan izlenenlerin: 46

Table 1

Descriptive statistics for overall study population, n (%), stratified by hospitalisation.

		Ayaktan Tedavi	Hastanede Tedavi
	All Patients (N=10,530)	Non-hospitalised (N= 4,747)	Hospitalised (N=5,783)
Neurological symptoms of post-COVID-19 syndrome			
Anosmia	357/3164 (11)	93/505 (18)	264/2659 (10)
Attention Disorder	271/1207 (22)	73/130 (56)	198/1077 (18)
Brain Fog ^e	1557/4329 (36)	1515/3914 (39)	42/415 (10)
Confusion ^e	95/949 (10)	74/152 (49)	21/797 (3)
Dysgeusia	246/2703 (9)	86/505 (17)	160/2198 (7)
Fatigue	3197/7173 (45)	2430/4747 (51)	767/2426 (32)
Headache	1502/7437 (20)	1398/4267 (33)	104/3170 (3)
Memory Issues ^e	1584/5033 (29)	1311/3892 (34)	273/1141 (24)
Movement Disorder	28/857 (3)	-	28/857 (3)
Myalgia	1373/7555 (18)	1159/4267 (27)	214/3288 (7)
Pain	582/2086 (28)	107/350 (31)	475/1736 (27)
Paraesthesia	78/1218 (6)	-	78/1218 (6)
Neuropsychiatric symptoms of post-COVID-19 syndrome			
Anxiety	598/3104 (20)	198/632 (31)	400/2472 (16)
Depression	480/3104 (15)	173/632 (27)	307/2472 (12)
PTSD	135/964 (14)	35/130	100/834 (12)
Sleep disturbance	2411/7993 (30)	1411/3892 (36)	1000/4101 (24)

Hastanede yatanlarda semptom görülme oranı daha az!!!

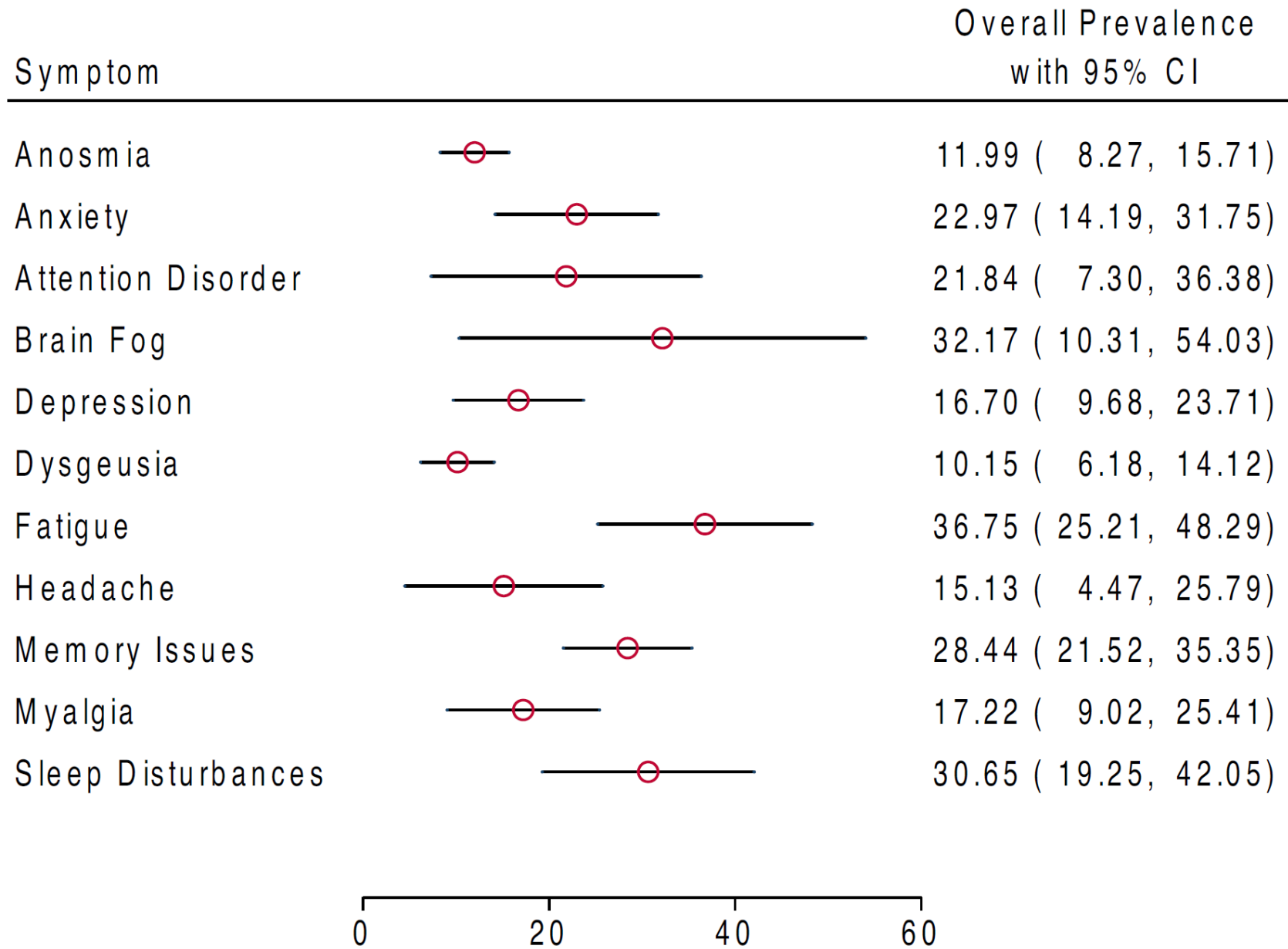
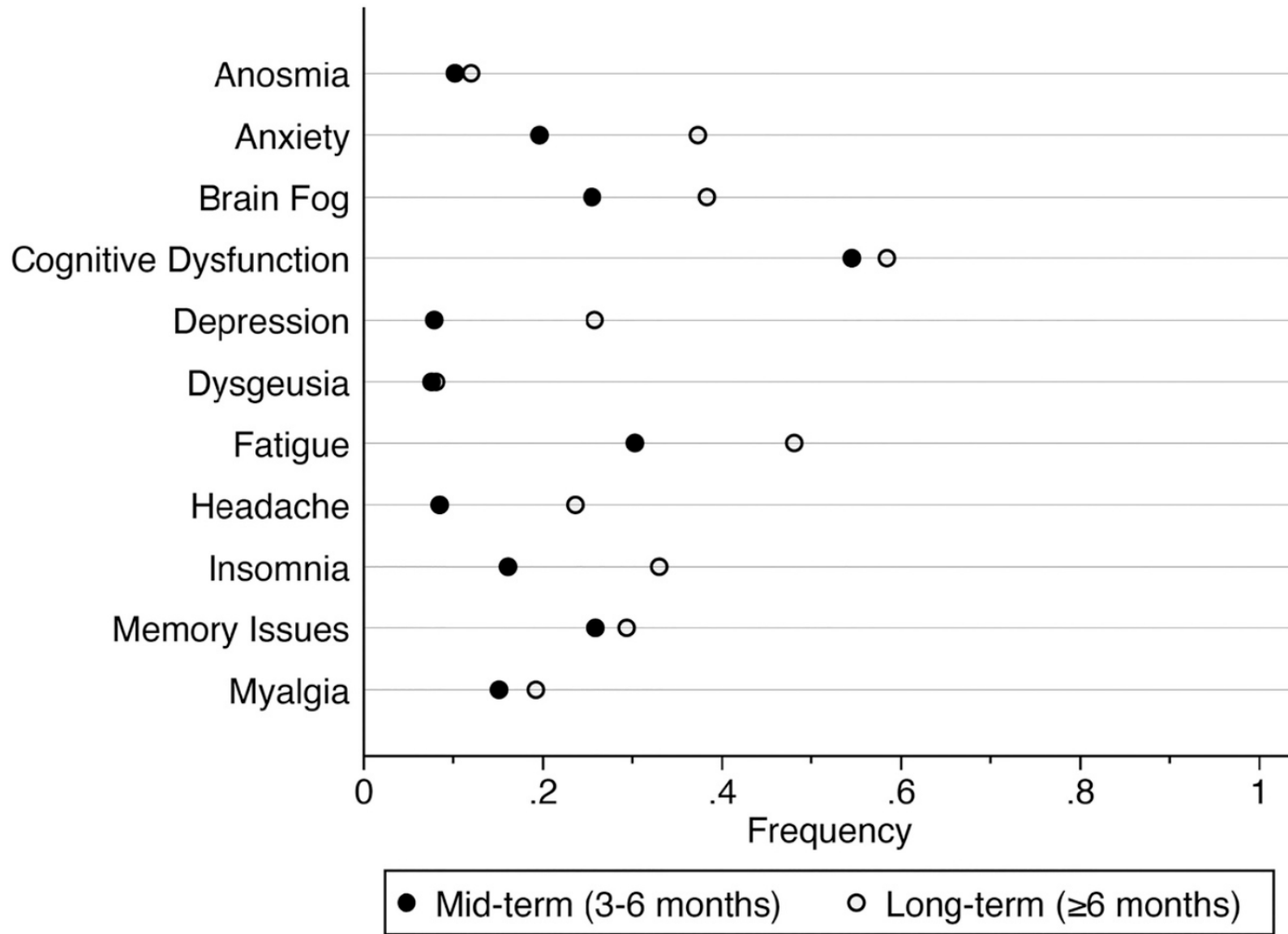


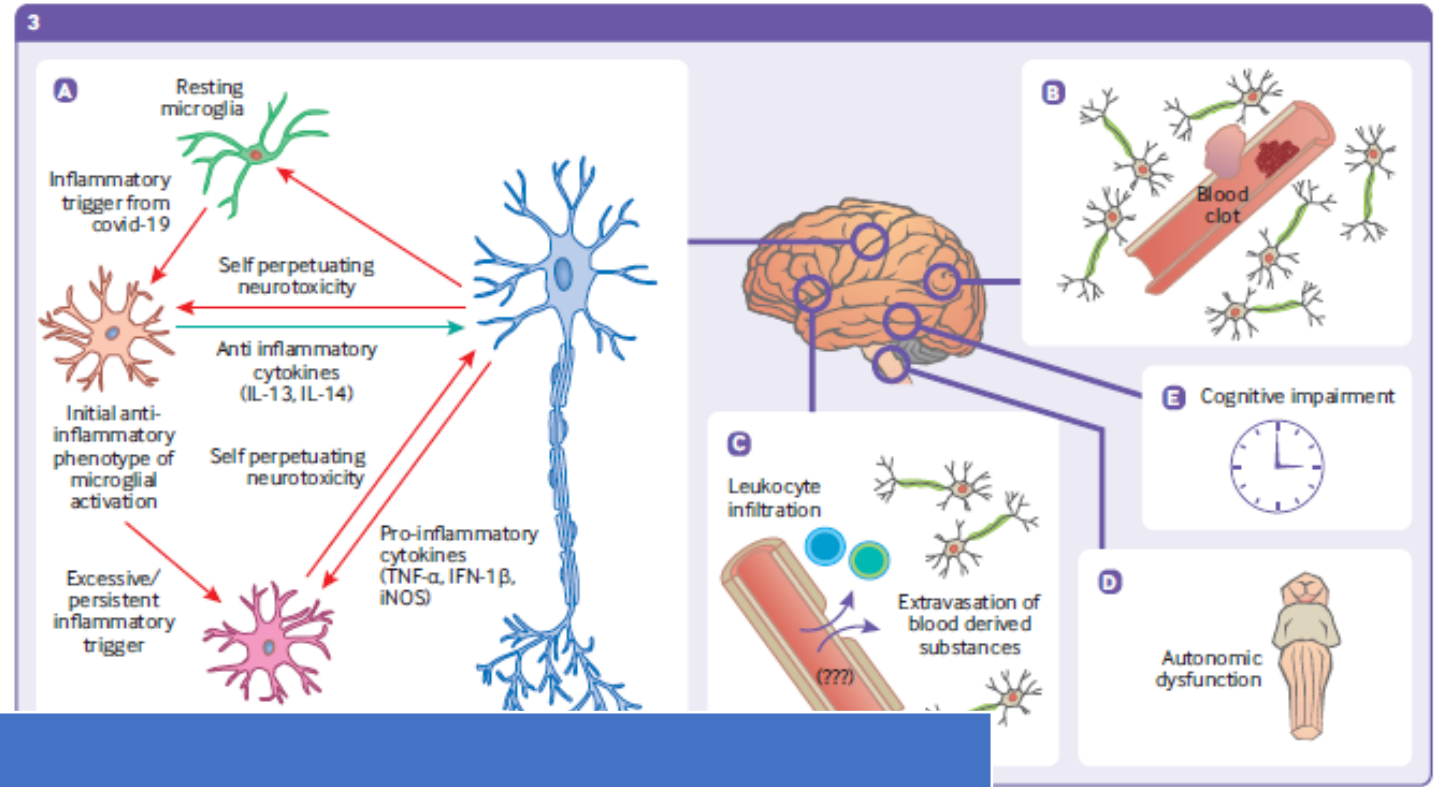
Fig. 2. Weighted prevalence of neurological and neuropsychiatric symptoms (95% CI) reported in post-COVID-19 syndrome



Fizyopatoloji

Long-COVID beyin hasarına yol açan olası mekanizmalar:

- Beyin dokusunun SARS-CoV-2 ile invazyonu
- Sistemik inflamasyon
- Periferik organ hasarı
- Serovro-vaküler değişiklikler



- Otopsi çalışmalarında beyinde **SARS-CoV-1 (2003)** genomu saptandı
- **Beyin dokusunda SARS-CoV-2** varlığı henüz rapor edilmedi (!)**
- **BOS'da SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği** konusunda sınırlı sayıda bildirim mevcut.
- **Mevcut bulgular semtomalar beyinde direkt virüs invazyonuna bağlı değil,**
- **Sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı oluşan beyin hasarı**

Koku ve Tat Duyusunda Kayıp

İnsidans

- 5 hafta sonunda;
 - Koku kaybı %7.9
 - Tat kaybı %8.2

Semptomların kaybolma süresi

- Retrospektif bir çalışmada (n:3737), **6 hafta sonra**;
 - Koku kaybı % 68
 - Tat kaybı %73 olguda düzeldi
[Laviensraj Premraj. Journal of the Neurological Sciences 434 \(2022\) 120162](#)
- Başka bir kohortta;
 - Akut enfeksiyon sonrası **2. ay sonra**;
 - Olguların %11-13'ünde tat koku kaybı devam ediyor.

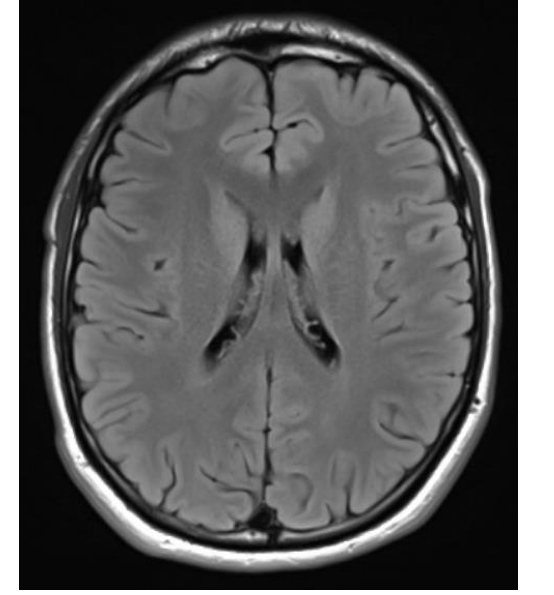
Olası mekanizma

- Olfaktör sinir çevresinde ACE-2 reseptörleri taşıyan;
 - destek hücreler, kök hücre ve perivasküler hücrelerin SARS-CoV-2 ile invazyonu?
- ACE-2 reseptörleri oral kavitede ve dil üzerinde mevcut (invazyon ve disfonksiyon)?

[Laviensraj Premraj. Journal of the Neurological Sciences 434 \(2022\) 120162](#)

Beyin Görüntüleme Bulguları

- Akut enfeksiyondan **ortalama 90 gün sonra** PET/CT (n:35):
 - Yaş ve cinsiyet açısından benzer non-COVID olguları ile kıyaslama
- Belli bölgelerde **hipo metobizma** mevcut. Bu gölgeler;
 - Hipozmi, anozmi,
 - Hafıza kaybı
 - Kognitve bozulma
 - İnsomnia semptomları ile ilişkili alanlar.



SHORT COMMENTARY

Long COVID: cognitive complaints (brain of the cingulate cortex)

Jacques Hugon^{1,4} · Eva-Flore Msika⁴ · Mathieu Queneau² · Ka

1 nolu olgu
Daha ciddi seyirli

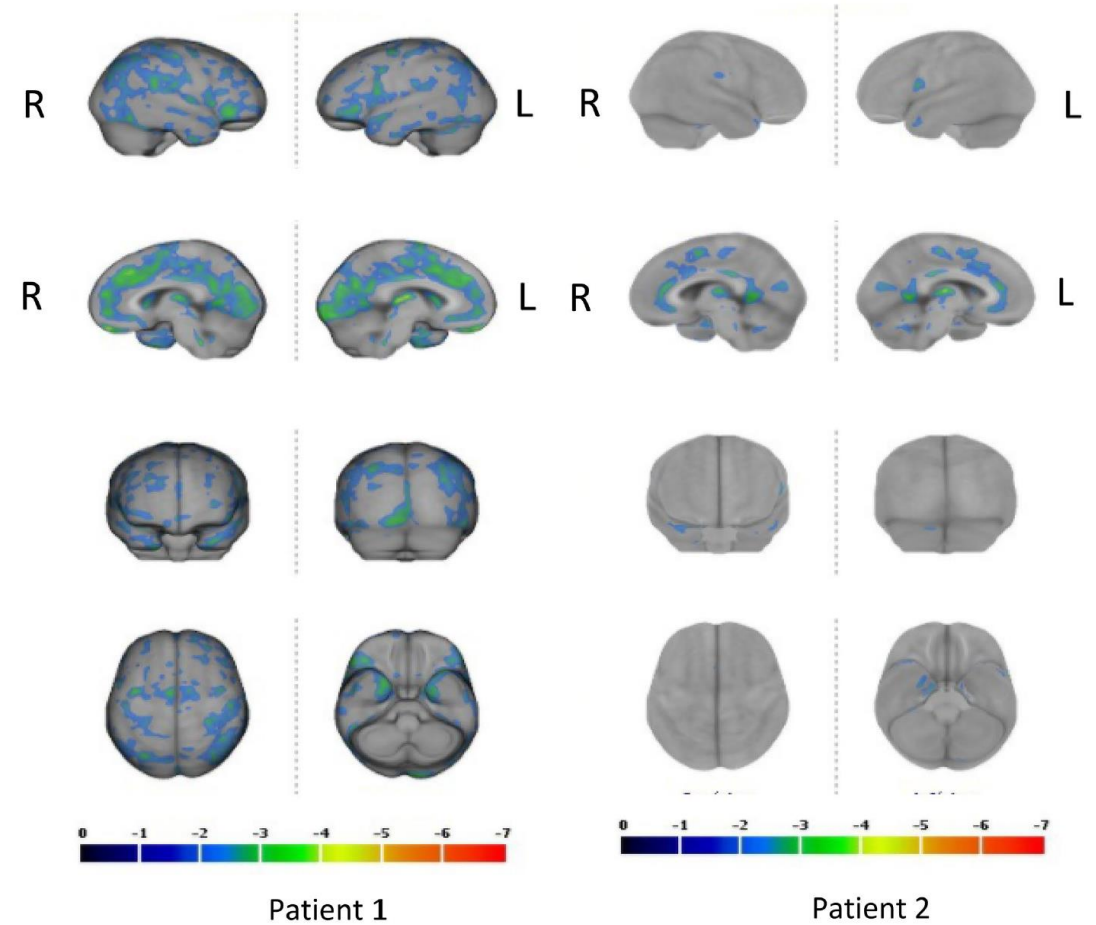


Fig. 1 The cerebral Fluorodeoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET) of patients 1 and 2. In patient 1, the posterior cingulate cortex and the precuneus are the most hypometabolic regions. In patient 2, anterior and posterior cingulate cortex are involved (more than 2SD)

Brain imaging

PET CT

Any severity

3 mo

Increased number of functional complaints was correlated with hypometabolism of the brainstem and cerebellum cluster

Brain MRI

Moderate to severe

2–3 mo

Higher rates vs. control group of higher T2 signal on susceptibility-weighted imaging in left and right thalamus; increased mean diffusivity in left posterior thalamic radiation and left and right averaged sagittal stratum. Compared with controls, volumetric and microstructural abnormalities were detected mainly in central olfactory cortices, partial white matter in right hemisphere

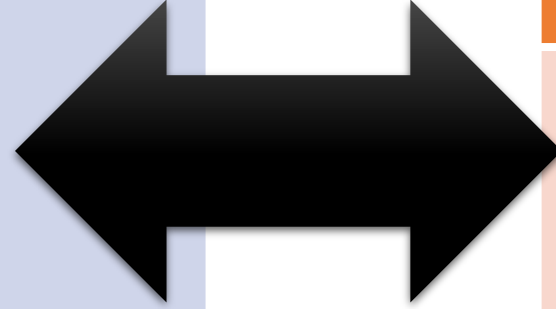
**Kontrol grup ile karşılaştırıldığında
talamusta ve olfaktor bölgelerde
daha fazla tutulum**



Uzamiş COVID-19

En sık görülen semptomlar

- Nefes darlığı
- Bitkinlik
- Atralji
- Miyalji
- Uyku bozukluğu



Sistemik otoimmün romatizmal hastalık

Systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs)

- rheumatoid arthritis (RA),
- connective tissue disease (CTD),
- idiopathic inflammatory myositis (IIM)
- fibromyalgia (FM)
- chronic fatigue syndrome (CFS),

- Uzamiş COVID-19?
- Romatizmal hastalık alevlenmesi ?

Otoantikolarlar

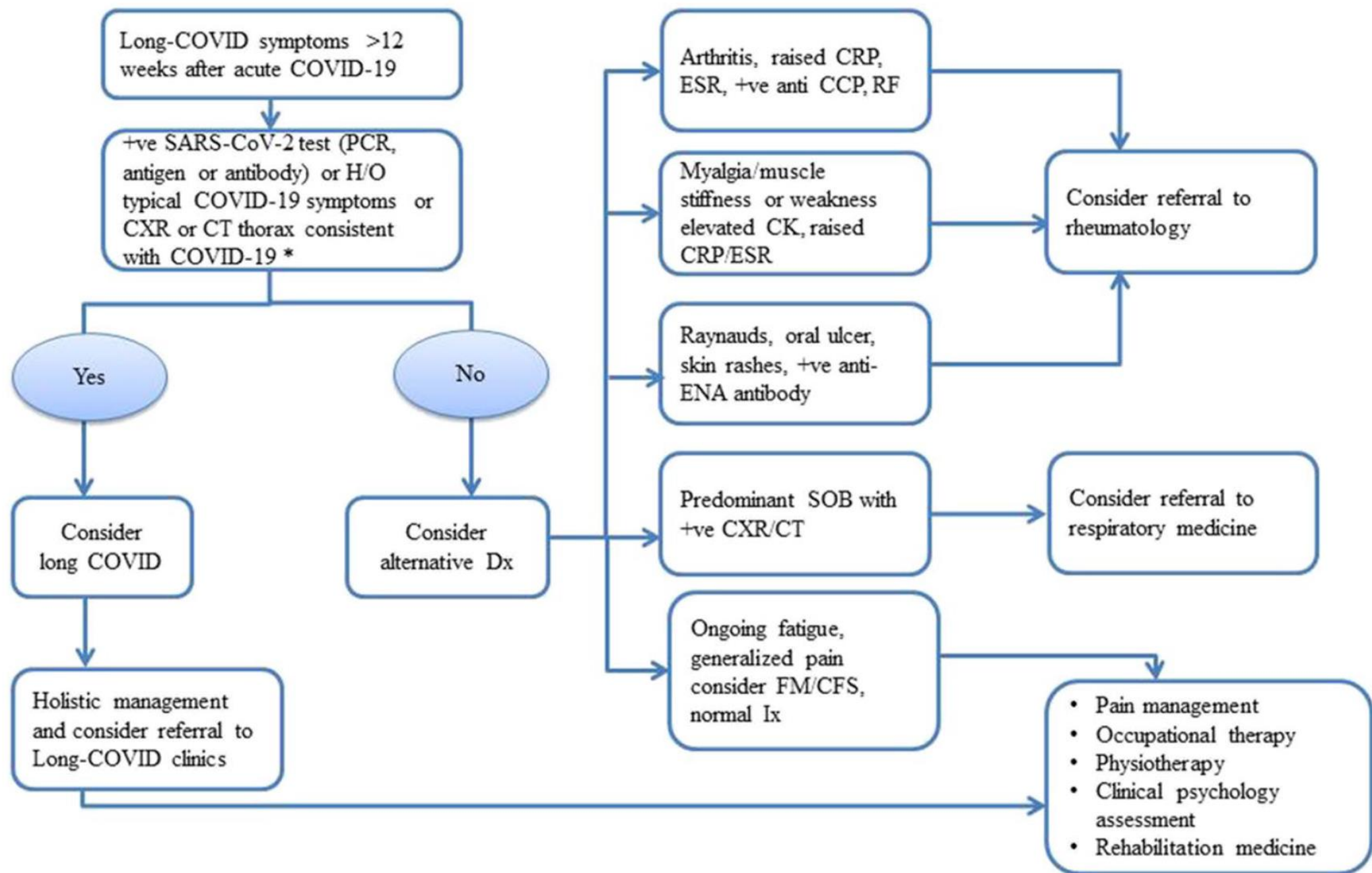
- Romatizmal hastalıkta oto-antikolarlar çoğunlukla pozitiftir.
- Uzmuş COVID-19 seyrinde otoantikolarlar gelişebilir ancak genellikle zayıf pozitiflik görülür (ANA: 1/320)
 - Bir çalışmada (n:29) % 69 olguda otoantikor saptandı:
 - ANA
 - aCL
 - anti- β 2GP

Atralji - Artrit

- Solunum yolu enfeksiyonu sonrası Romatoid Artrit semptomları **alevlenebilir**
- Viral enfeksiyonlar sonrasında **reaktif artrit** ortaya çıkabilir (Deng, Parvovirüs, Rubelle vb)
- SARS-CoV-2 de reaktif artrite neden olabilir

Miyalji

- Miyalji; Long-COVID-19 ve bağ doku hastalığının ortak semptomudur.
- **Bağ doku hastalıklarında miyalji yanında;**
 - **Reyno fenomeni,**
 - **döküntü,**
 - **oto-antikor pozitifliği gibi bulgular da mevcuttur**



Tedavi

Yönetim

İlk değerlendirme

- Geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonun doğrulanması
- Ayırıcı tanıda yer alabilecek diğer hastalıklar için tetkik ve konsültasyonların planlanması
 - **Multidisipliner yaklaşım !!!**
- Semptom şiddeti ve yaşam kalitesine olan etkisi

Laboratuvar bulguları tanı için yararlı mı	<ul style="list-style-type: none">• Akut COVID-19 döneminde patolojik olan kan testlerinin çoğunluğu birkaç ay içinde normale döner.
İlk değerlendirmede hangi laboratuvar testleri istenmeli?	<ul style="list-style-type: none">• C-reaktif protein• tam kan sayımı,• karaciğer fonk testleri,• böbrek fonk testleri,• kardiyak biyokimyasal testler (Troponin, CK-MB)• tiroid fonk testleri• D dimer (solunumsal semptomu olan hastalarda)• Akciğer grafisi
	Semptom ve bulgulara göre diğer testler (BT, MR, Kardiyak EKO vb)

Long COVID – YÖNETİM ve TEDAVİ

Long-COVID kaynaklı bitkinlik ile
«miyaljik ensefalomiyelitik kronik yorgunluk sendromu» karışabilir!

Bitkinlik

- Bilişsel davranışsal terapi (BDT)
- Kademeli egzersiz tedavisi

Kognisyon Bozukluğu

- Grup terapisi
- Pacing tedavisi

Nöropsikiyatrik Semptomlar

- Antidepresan
- ...

- Pandemi öncesinde; randomize kontrolü çalışmalarda BDT'nin kronik yorgunluk sendromu tedavisinde etkili olduğu gösterildi.
- Ancak bir makalede Long-COVID tedavisinde olguların sadece %10'u fayda gördüğü bildirildi.
- İlaç tedavisi olarak; methylphenidate, donepezil, modafinil ve memantine vb kullanılmaktadır

Long COVID – YÖNETİM ve TEDAVİ

Nefes Darlığı

- Hafif düzeydeki nefes darlığı:
 - Bireysel önlemler ile nefes darlığını arttıran sebeplerden kaçınma;
 - Sigara bırakma
 - Tozlu ortamdan kaçınma
 - Aşırı soğuk/sıcaktan kaçınma
 - Düzenli egzersiz
- Kronik seyirli nefes daha ileri tetkik ve tedavi gereksinimi mevcut

Klinik araştırmaları devam eden tedavi adayları

- Hiperbarik Oksijen
- Montelukast (solunumsal semptomlar)
- Deupirfenidone (solunumsal semptomlar)
- Solunum egzersizi ve řarkı söyleme
- Fiziksel egzersiz (8 hafta)
- Yüksek doz C vitamini
- Probiyotik desteęi
- Nikotinamid ribozid (nutrisyon desteęi)
- Lorenlimab (monoklonal antikor – CCL-5 bloker)
- Melatonin (anti-oksidan, anti-inflamtuar)

Çocuklar ve adolesan	<ul style="list-style-type: none">• Çocuklar ve adolesan konusunda veriler sınırlı.• Semptom görülme oranı erişkinlere göre olarak daha düşük. Retrospektif bir çalışmada;<ul style="list-style-type: none">• Yorgunluk (%3)• Konsantrasyon bozukluğu (%2)
COVID-19 aşısı	<ul style="list-style-type: none">• Gözlemsel verilere göre;<ul style="list-style-type: none">• Long COVID döneminde yapılan SARS-CoV-2 aşısı bulguları arttırmıyor.• Bazı olgularda aşı sonrası iyileşme bildirilmiş
Beklenen iyileşme süresi	<ul style="list-style-type: none">• Genel olarak hafif hastalıkta bir ay içinde,• Daha ciddi hastalıkta olguların çoğunluğunda 2-3 ay içinde düzelme bekleniyor

Yeniden hastaneye yatış riski

30-60 gün içinde %10-20 yeniden hastaneye yatış

- İngiltere (50.000 bin hasta) %30 re-admission
- ABD (100.000 hasta,) %9 re-admission

Uzamiş COVID-19'dan korunma

- Korunmada en etkili yöntem:
 - SARS-COV-2 enfeksiyonundan korunmak (**Aşı, Maske, Mesafe, El Hijyeni**)
- Aşılan bireylerde, aşılanmayanlara göre;
 - Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu prevalansı ve şiddeti daha az.
 - Uzamiş COVID-19 sıklığı ve semptom şiddeti de daha az

Özet

- Uzamış-COVID-19 halen **sınırlı miktarda kanıta dayalı bilgi** birikimi mevcuttur.
- En sık görülen semptomlar **bitkinlik, nefes darlığı ve mental fonksiyonlarda bozulmadır**
- **Kadınlarda** daha yüksek oranda görülmektedir
- Olguların çoğunluğu birkaç ay içinde düzelmektedir
- Uzun vadeli (5-10 yıl) etkileri henüz belirsizdir
- Tanı, tetkik ve tedavi planı **multidisipliner bir yaklaşım** ile yönetilmelidir.

İlginiz için teşekkürler