



► 11. TÜRKİYE
EKMUD
BİLİMSEL KONGRESİ



COVID-19'un Uzun Dönem Etkileri Nöropsikiyatrik Etkiler

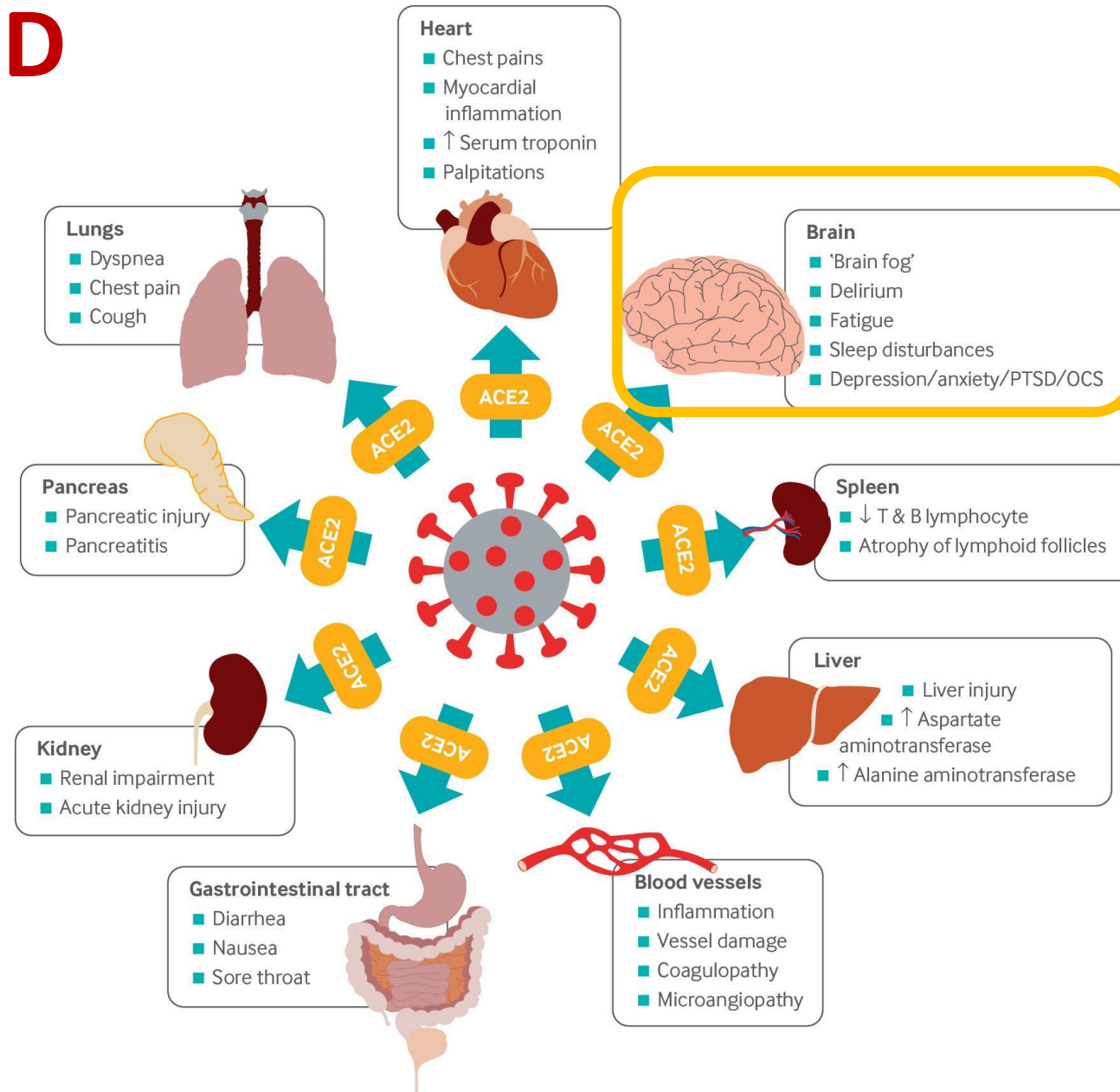
Dr. Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

06.05.2023, 11. EKMUD KONGRESİ

drbican@gmail.com

Long COVID



Long COVID ile ilgili bilinenler...



- ✓ Hastalığın şiddetinden bağımsız herkeste görülebilir
- ✓ Tekrarlayan COVID enfeksiyonları riski daha da artırır
- ✓ COVID testi pozitif olmayabilir
- ✓ Kliniği heterojen
- ✓ Haftalar, aylar, yıllar boyunca devam edebilir
- ✓ Semptomların şiddetinde azalma/artış (relaps/remisyon) görülebilir
- ✓ Fiziksel aktivite, stres, egzersiz, mental aktivite relapsı tetikler

Kimlerde Long COVID Gelişir?

- Altta yatan komorbiditesi olanlar (örn. DM, HT, astım)
- İleri yaşta kişiler (>50 yaş)
- Obezler
- Kadınlar
- Akut semptom yükü (COVID'in ilk haftasında ≥ 5 semptom)
- Hospitalizasyon gerektiren enfeksiyon

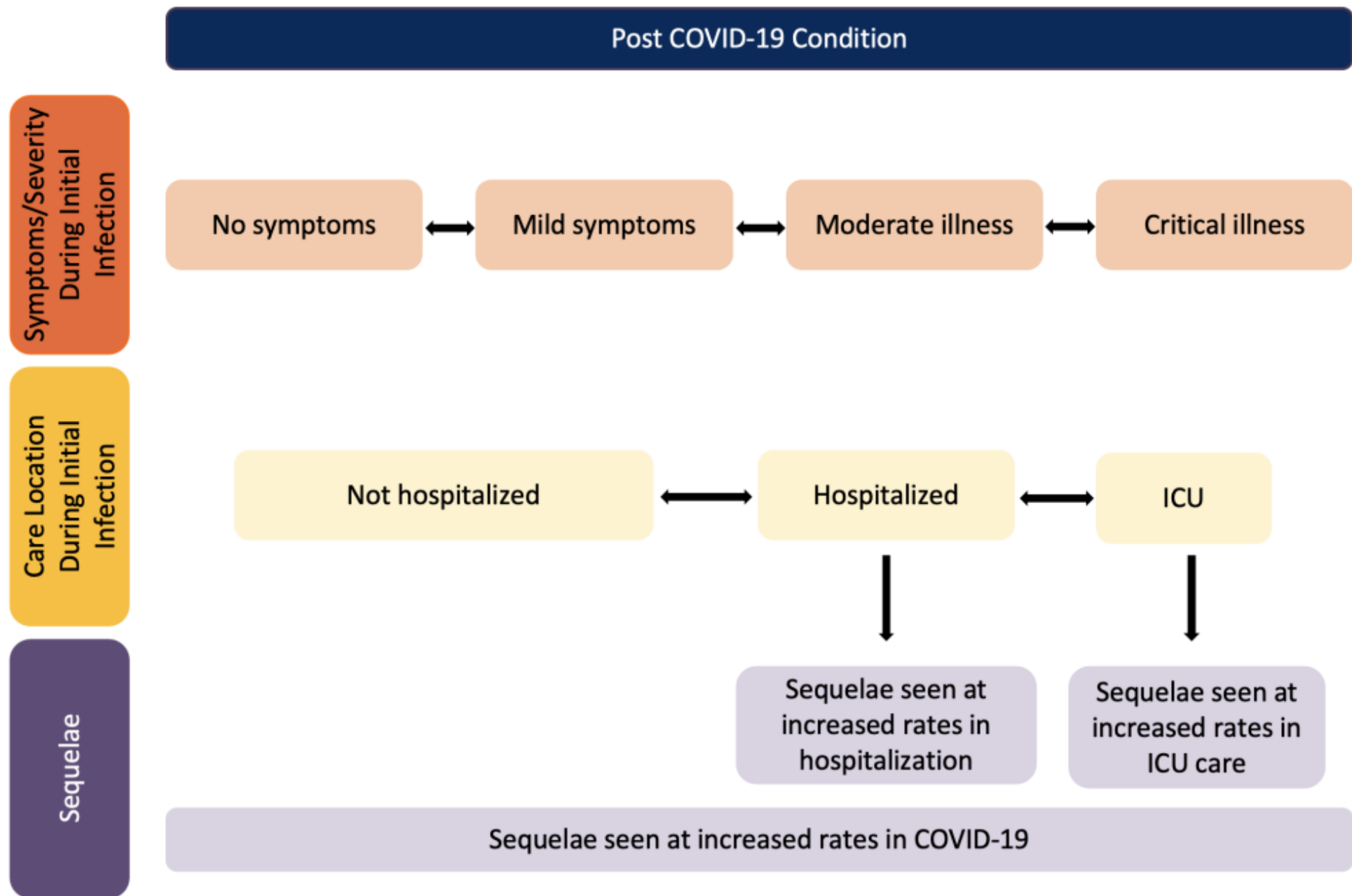
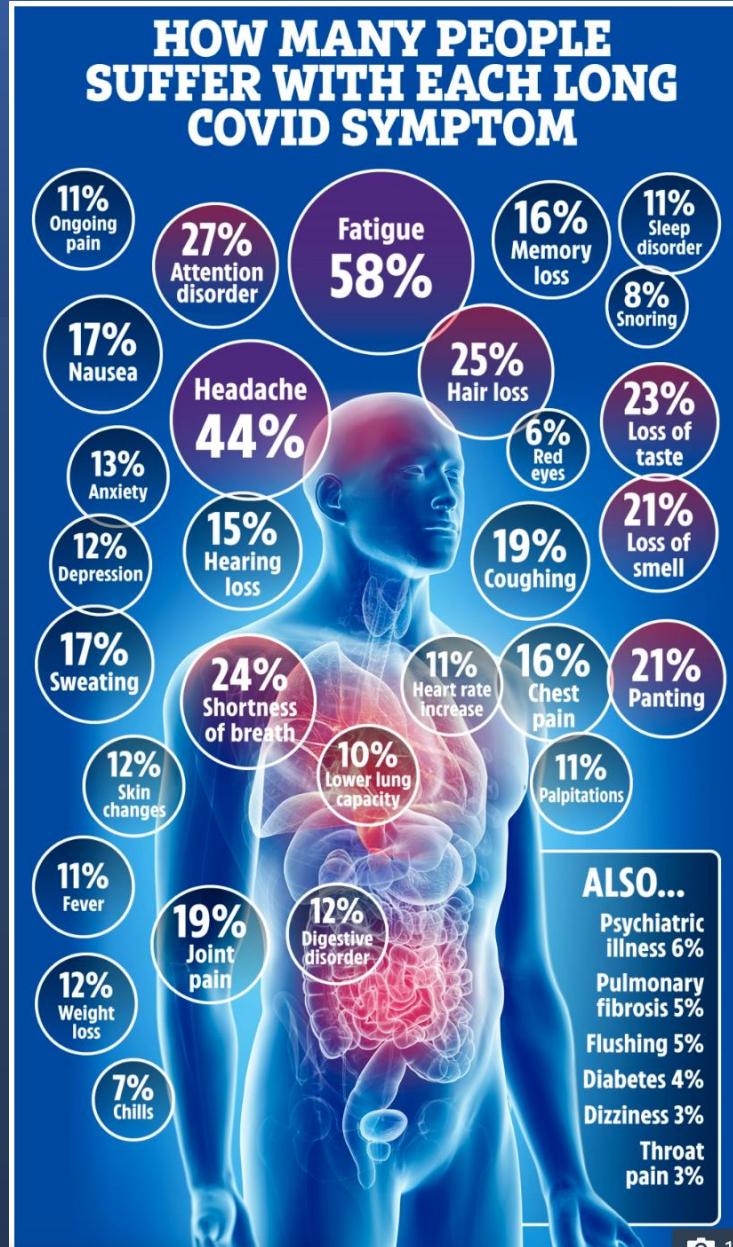


Figure 1. General Overview of Post COVID-19 Condition

Long-COVID: Çok geniş bir yelpaze

- Yatağa bağımlı olanlardan günlük aktivitelerini sürdürmekte hafif güçlük çekene kadar uzayan bir liste

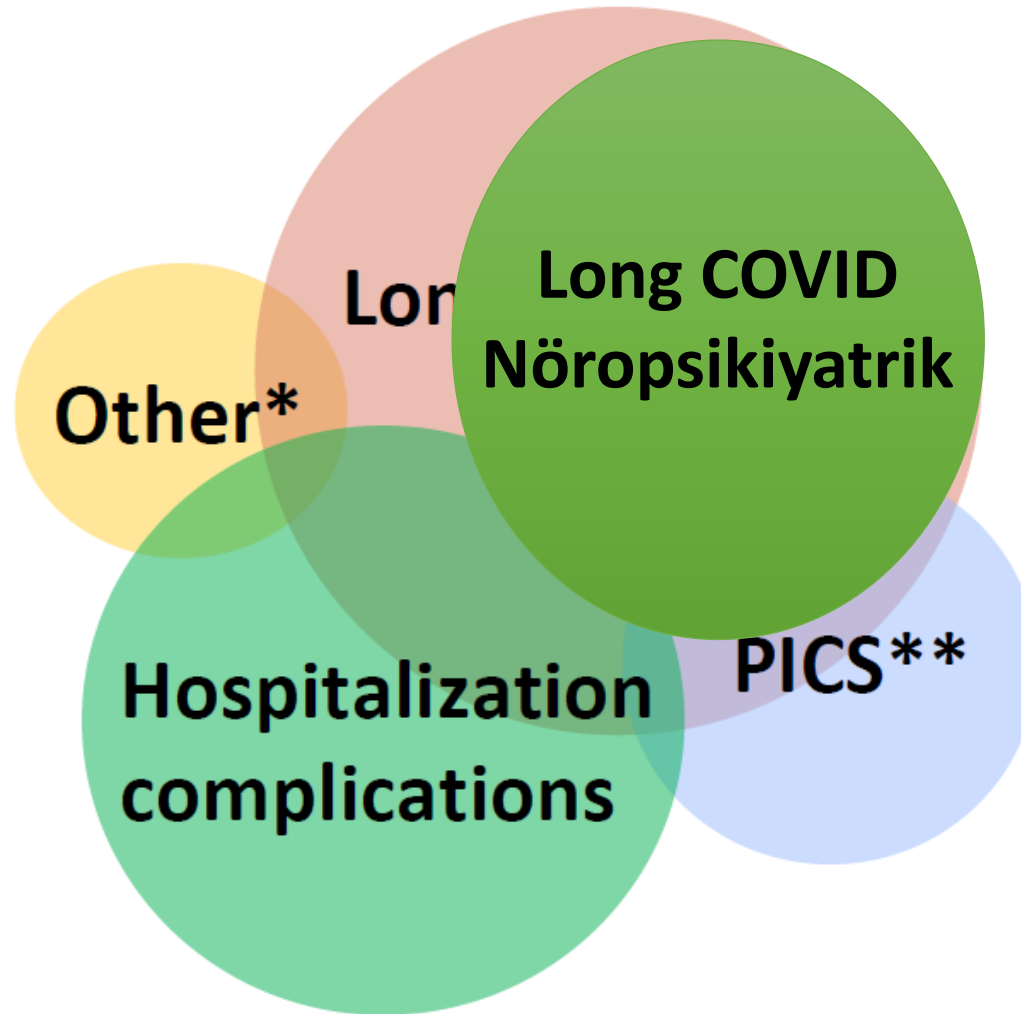


Nöropsikiyatrik semptomlar ön planda....

Long COVID'de Nöropsikiyatrik

- Long COVID tanım: Akut hastalıktan sonra 4 haftadan daha uzun süre devam eden şiddetli yorgunluk, baş ağrısı, subjektif kognitif bozukluk ("beyin sisi"), duygudurum bozuklukları, uyku bozuklukları ile karakterize....

Long COVID may overlap with other complications of acute COVID-19 illness making it **hard to define**.



*Multisystem inflammatory disorder, Guillain-Barre, among others
**Post-Intensive Care Syndrome

Long COVID Nörokognitif Disfonksiyon

- Hastalığın şiddetinden bağımsız, **hastalar sayısız nörokognitif semptom** ile prezente olabilir
- Kadınlarda daha sık (%70'e kadar)
- Hastalığın **her evresinde** nörolojik tutulum görülebilir
 - ✓ Akut enfeksiyon
 - ✓ Uzamış semptomatik dönem
 - ✓ Post-COVID

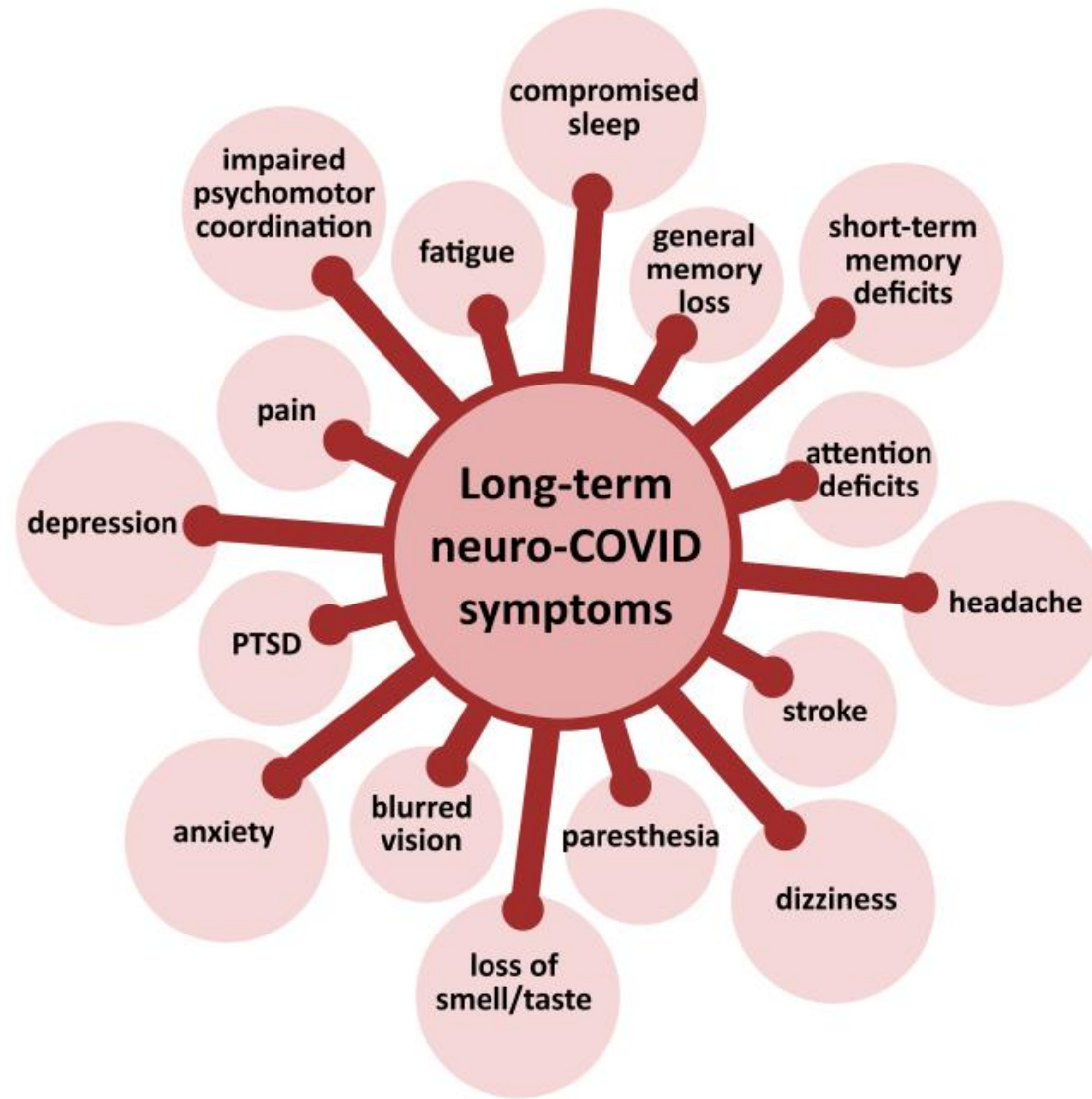


Fig. 1. Common neuropsychiatric symptoms of long COVID. PTSD – Post traumatic stress disorder.

COVID-19 Nörolojik Tutulum

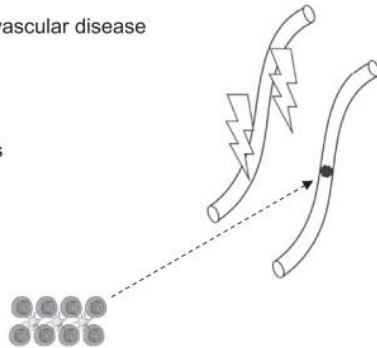
K.S. Hingorani, S. Bhadola and A.M. Cervantes-Arslanian

Trends in Cardiovascular Medicine 32 (2022) 323–330

Serebrovasküler hastalıklar..

Cerebrovascular disease
Stroke
CVS
CVST
PRES
Vasculitis

Dysregulated thrombogenesis



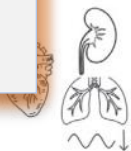
Sequelae

- Long COVID
- Brain fog – neurocognitive vs degenerative
- Psychiatric disorders
- Post-infectious encephalitis?

Sekel değişiklikler...
Long COVID, beyin sisi

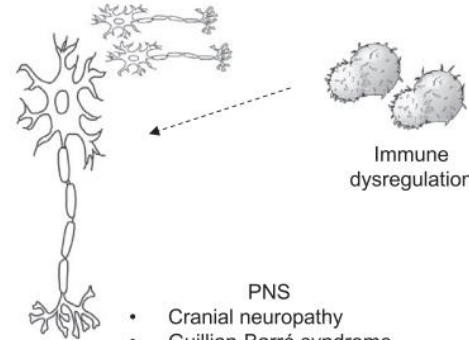
Multisistemik tutulum, sinir sistemi tutulumu

Multisystem failure and critical illness



CNS

- Seizures
- Meningitis
- Encephalitis
- Encephalopathy



PNS

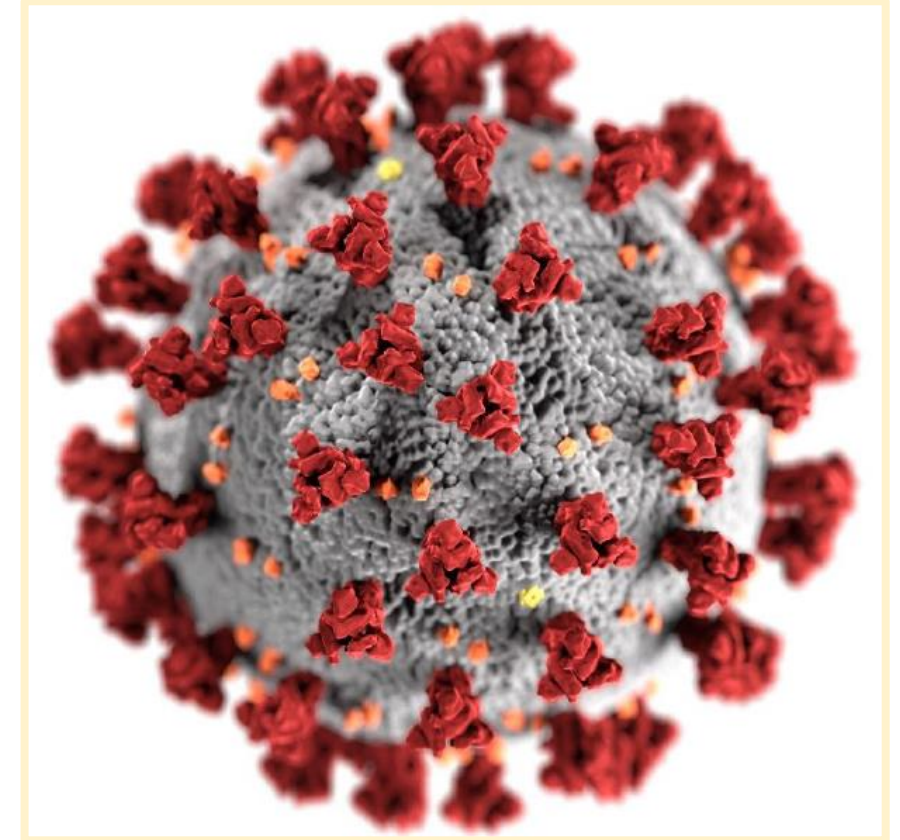
- Cranial neuropathy
- Guillian-Barré syndrome
- Transverse Myelitis
- Myositis

Periferik tutulum...

Fig. 1. This schematic demonstrates the spectrum of neurologic complications which have been associated with SARS-CoV-2 infections. The pathologic manifestations are wide ranging from vascular manifestations (hemorrhagic and ischemic strokes, PRES, CVST), generalized CNS disorders (seizures, meningitis, encephalitis), to peripheral neuropathies (GBS, cranial neuropathies) and post-infectious sequelae (long COVID). The proposed mechanisms behind these injuries include immune dysregulation, aberrant thrombogenesis and multi-organ failure in the setting of critical illness. Please refer to [table 1](#) for a more comprehensive list.

Nörolojik Disfonksiyon Patogenezi

- **SSS'nin direk nöronal invazyonu**
 - ✓ ACE-2, nöropilin-1
 - ✓ SARS-CoV-2'nin beyni direk enfekte etmesi (nörotropizm)
- **Kan-beyin bariyeri hasarı**
 - ✓ Endotelyal disfonksiyon
- **Trombus gelişimi**
 - ✓ Sepsis-induced koagülopatiyeye benzer, ancak eş değil
 - ✓ İskemik nöronal hasarı artırıyor
- **İndirek nörolojik hasar**
 - ✓ Hipoksi
 - ✓ Multiorgan yetmezliği
 - ✓ Sepsis, septik şok
 - ✓ Sitokin fırtınası
 - ✓ Otoantikolarlar



Long COVID

Nörokognitif Disfonksiyon Patogenezi

- Nöroinvaziv hastalığı destekleyen yeterli kanıt **YOK**
- SARS-CoV-2 ensefaliti vakası az
- Semptomlar ve ACE-2 reseptörlerinin uzaysal boyutu karşılaştırıldığında semptomlar **ACE-2 açısından zengin bölgelerin disfonksiyonu** ile örtüşüyor
- PET çalışmaları da bu bölgelerin hipometabolik aktivitesini gösteriyor

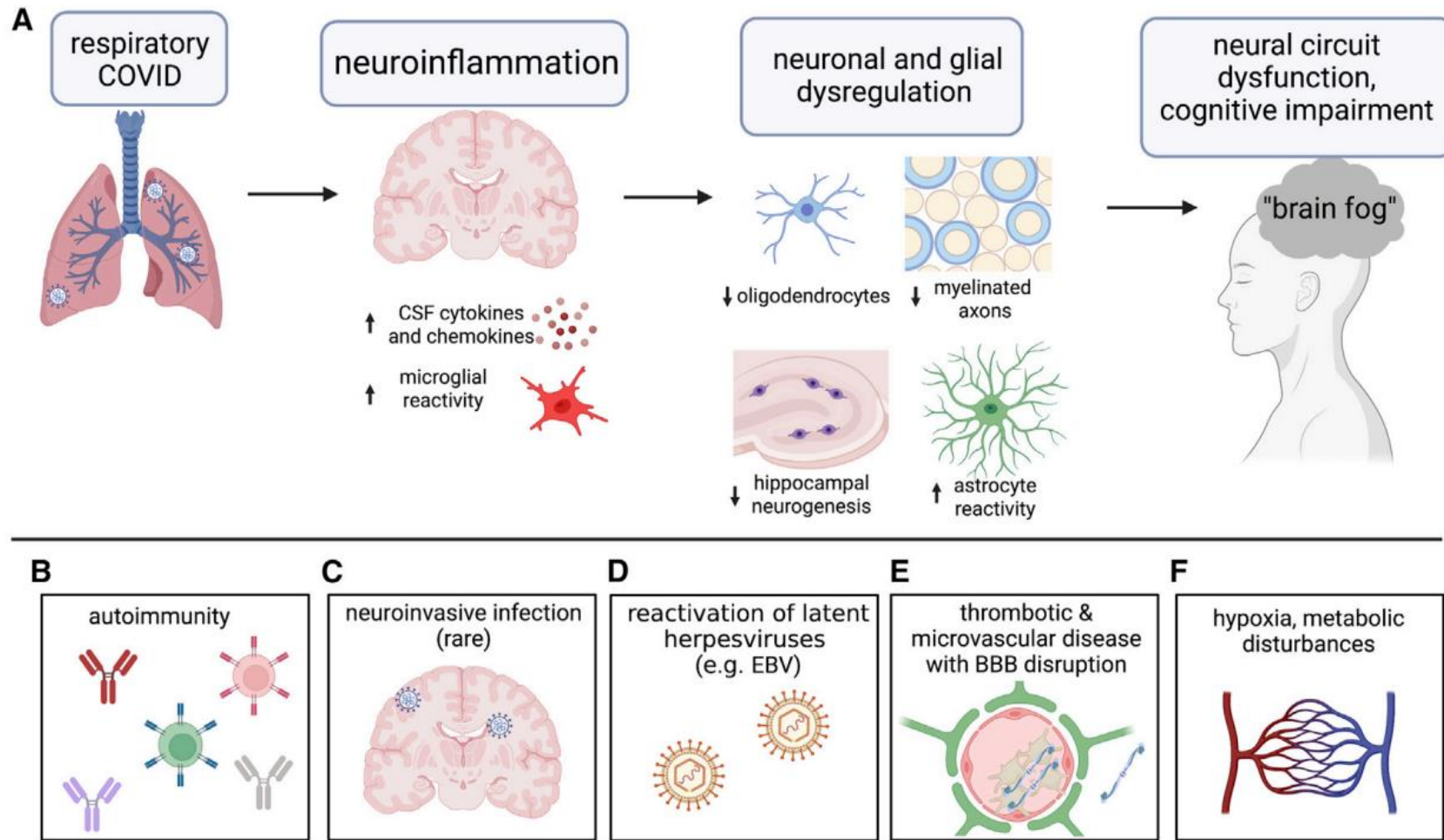


Figure 1. Possible mechanisms contributing to COVID-19-related cognitive impairment

- **Otoimmünite ve inflamasyon**

- ✓ Daha çok suçlanan mekanizma
- ✓ Kadınlarda sık olması, multisistemik olması..

Long COVID

Nörokognitif Disfonksiyon Patogenezi

- **Antigenic imprinting:**
 - ✓ Antijenik damgalama/iz bırakma
 - ✓ >60 yıl önce 'ilk antijenik günah' olarak tanımlanmış
 - ✓ Bağışıklık sistemi, bir patojen ailesinden ilk karşılaşılan virüsten bir antijen ile damgalandığında, sonraki tüm antikor yanıtlarını yönetir.
 - ✓ SARS-CoV-2'den ziyade daha önceki koronavirüslere yönelik gelişen antikor yanıtı nörocovid vakalarını açıklayabilir

Nörokognitif Disfonksiyon Yeni mi?

- Daha önceki pandemilerde de bildirilmiş
 - ✓ 1889-1892 influenza pandemileri
 - ✓ 1918-1919 İspanyol gribi pandemisi
- Ensefalit, letarji, miyaljik ensefalomiyelit (kronik yorgunluk sendromu veya viral yorgunluk sendromu)
- İnfluenza gibi sistemik semptomlara da neden olan viral enfeksiyonlarda dikkat dağınıklığı gibi kognitif semptomlar g.b

Nörokognitif Disfonksiyon Yeni mi?

- **SARS-CoV ve MERS-CoV** 12. ayda
 - ✓ Kalıcı anksiyete veya depresyon: 1/3
 - ✓ Post-travmatik stress bozukluğu: %39
- Akut konfüzyon, mani, psikoz ve rezidü depresyon, anksiyete, uykusuzluk, hafıza güçlüğü, posttravmatik stres bozukluğu ve yorgunluk tarif edilmiş, çoğu hastada zamanla iyileşme görülmüş

Long COVID: Nöropsikiyatrik Belirtiler

Santral Sinir Sistemi

- Yorgunluk
- Beyin sisi (brain fog)
- Kognitif bozukluk
- Uyku bozuklukları
- Baş ağrısı
- Emosyonel/duygudurum bozukluğu
- Baş dönmesi
- Disotonomi

Periferik Sinir Sistemi


- Kas güçsüzlüğü
- Miyalji
- Tat azalması
- Koku azalması
- İşitme kaybı/tinnitus
- Sensorimotor defisit (hipoestezi, dizestezi, tremor)

Long COVID Nöropsikiyatrik Etkiler Prevelans

- **Çalışmalar çok değişken**
 - ✓ Farklı popülasyonlar (hospitalize, YBÜ, toplum bazlı..)
 - ✓ Farklı sürelerde (1. aydan sonra, 3. ayda, 6.ayda..)
 - ✓ Semptomlar çok çeşitli, yaygınlıkları değişken...
 - ✓ Kullanılan yöntem
- **Tanı standardizasyonunda sorunlar**
- **Subjektif semptomlar**
- **COVID suşu...**

Prevelans ??

Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19

Bircan Kayaaslan¹ | Fatma Eser¹ | Ayse K. Kalem¹ | Gamze Kaya² |
Betul Kaplan² | Duygu Kacar² | Imran Hasanoglu¹  | Belgin Coskun² |
Rahmet Guner¹

- 1007 hastada akut COVID-19 (ayaktan/yatan, hafif/orta/ağır)
- Hastalığın 3. ayından sonra
- %47.5'unda semptomlar persiste ediyor
- Nöropsikiyatrik bozukluklar %24.5
- Yorgunluk/tükenmişlik, konsantrasyon/hafıza sorunları, uyku problemleri en sık persiste eden semptomlar...

Percentage of Persistent Symptoms on COVID-19 Survivors



FIGURE 1 Percentage of persistent symptoms on coronavirus disease 2019 survivors

Popülasyon bazlı çalışmalar...

Comparative Study > Lancet Psychiatry. 2021 May;8(5):416-427.

doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5. Epub 2021 Apr 6.

6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records

Maxime Taquet¹, John R Geddes¹, Masud Husain², Sierra Luciano³, Paul J Harrison⁴

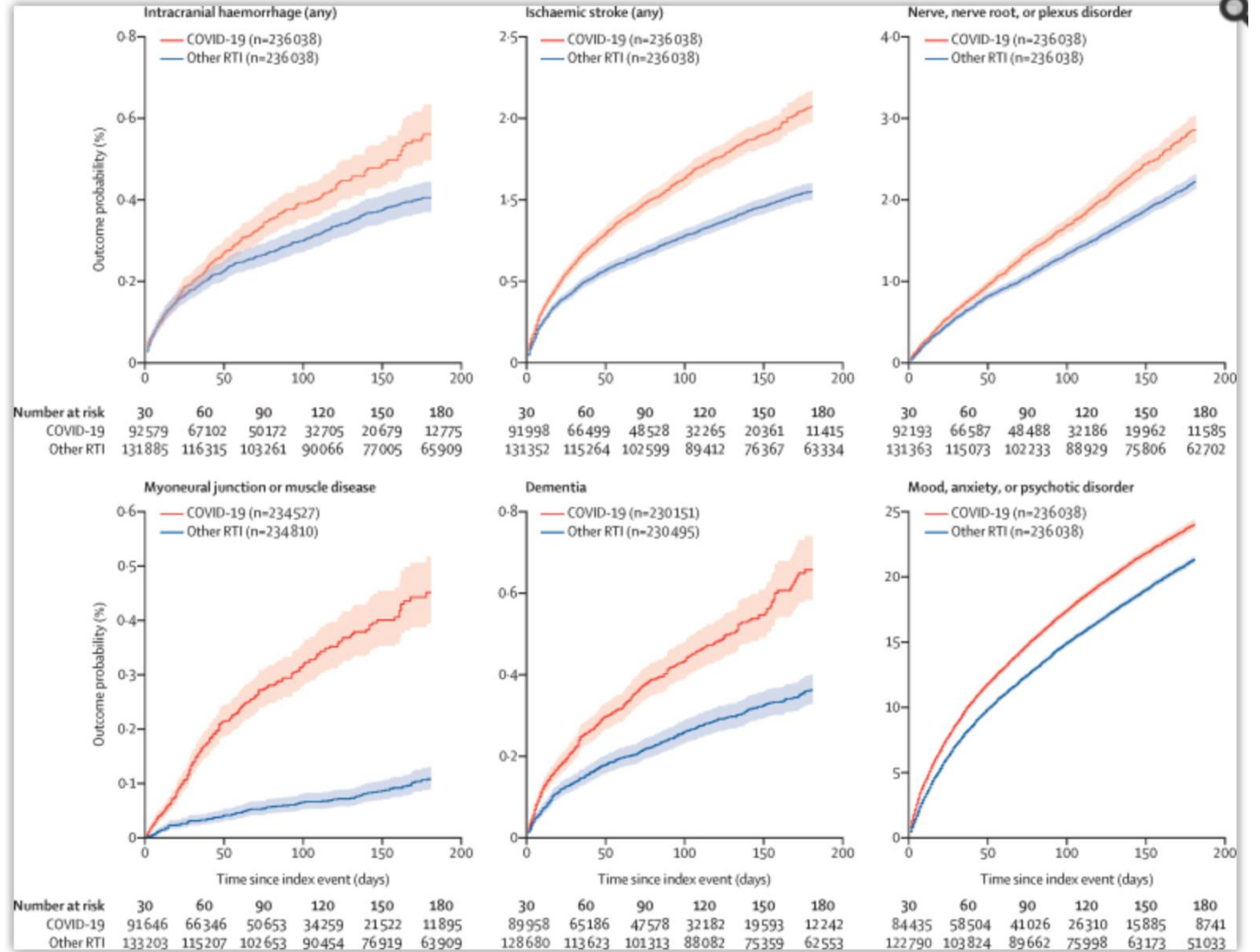
Geniş veri tabanlı bir kohort çalışması: YBÜ hastalarında biberbir eşleştirilmiş kohort

- ✓ COVID
- ✓ İnfluenza
- ✓ İnfluenza dahil herhangi bir solunum yolu virüsü ile enfekte olan

- **236.379 COVID enfeksiyonu**

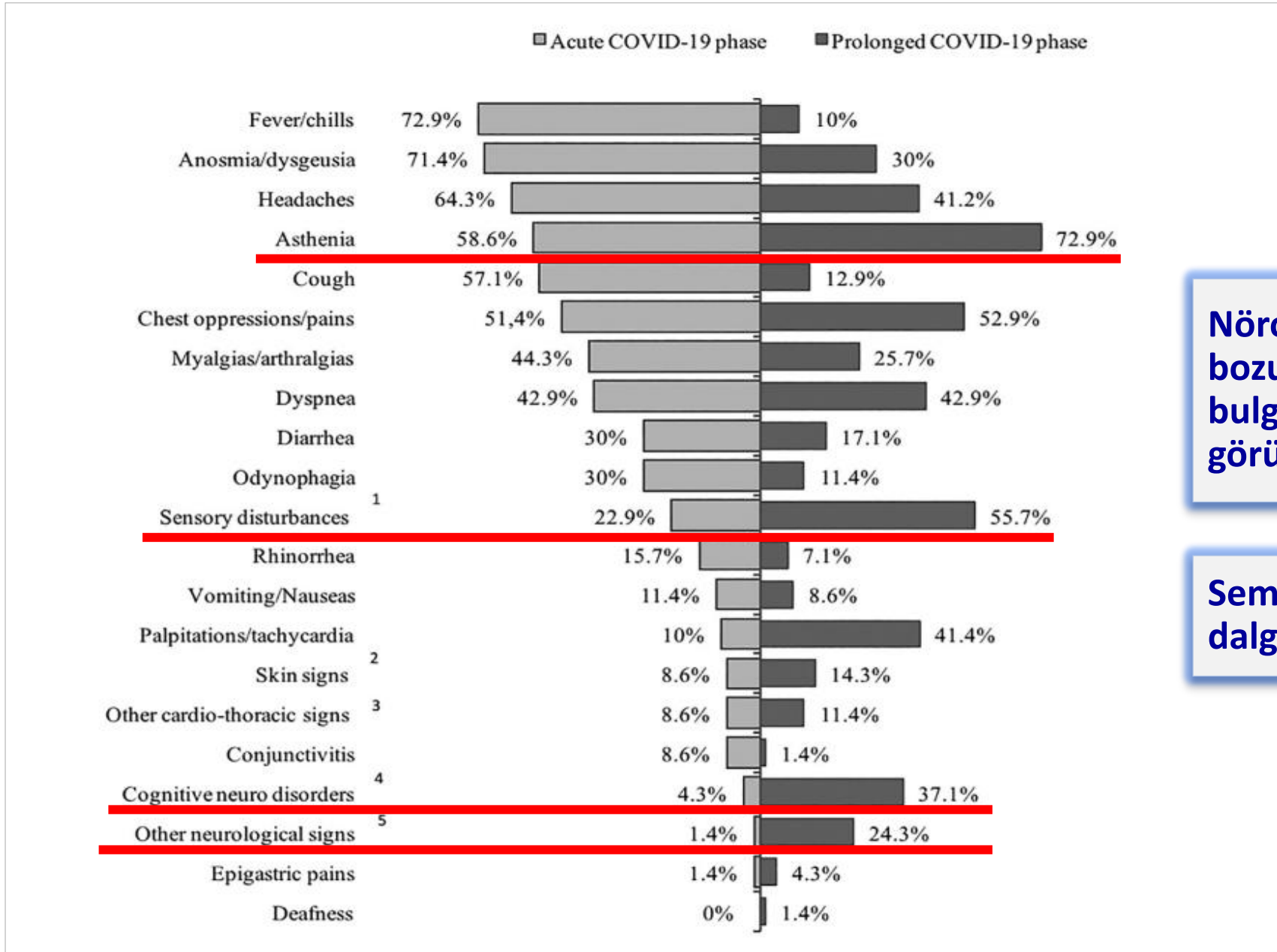
Popülasyon bazlı çalışmalar...

- Akut COVID'i takip eden ilk 6 ayda hastaların **1/3'ünde nörolojik veya psikiyatrik hastalık tanısı** konulmakta
- COVID enfeksiyonu sonrası risk diğer üst solunum yolu viral enfeksiyonlardan **daha yüksek**



Long COVID: En Yaygın Belirtiler

Sistem	Semptom
Yorgunluk	Genel ve efor sonrası yorgunluk: %93
Solunum semptomları	Kalıcı öksürük :%63
Kas-iskelet	Ağrı ve kas yorgunluğu: %72
Nörolojik	Baş ağrısı : %55 Nörokognitif bozukluk: %46 Baş dönmesi: %46
Psikiyatrik/psikolojik	Uyku bozuklukları ve duygudurum değişiklikleri (%76)
Kardiyovasküler	Çarpıntı/ aritmi (%42), postural taşikardi sendromu (%25)
Gastrointestinal	Mide bulantısı, bağırsak değişiklikleri, hazımsızlık (%41)
Genel	Kalıcı ateş (%38), göğüs ağrısı (%60), döküntüler (%19), anosmi (%54)
Metabolik	Diyabet veya alttaki metabolik hastalığın kötüleşme (%20)



Nörokognitif bozukluklar ve nörolojik bulgular geç dönemde görülme eğiliminde..

Semptomlar zamanla dalgalanabilir

OPEN

More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Sandra Lopez-Leon¹, Talia Wegman-Ostrosky², Carol Perelman³, Rosalinda Sepulveda⁴, Paulina A. Rebolledo^{5,6}, Angelica Cuapio⁷ & Sonia Villapol^{8,9}

Check for updates

- 47.910 COVID-19 hastası
- %80'inde en az bir uzun dönem semptom
- En sık görülen beş semptom: Yorgunluk (%58), baş ağrısı (%44), dikkat bozukluğu (%27), saç dökülmesi (%25) ve nefes darlığı (%24)

%44 baş ağrısı
%27 dikkat bozukluğu

%23 tat kaybı
%21 koku kaybı

Hafıza kaybı,
işitme kaybı
anksiyete,
depresyon

Sistemik ve multi-organik etkiler

Analiz

	Studies	Cases	Sample size	Prevalence % (95% CI)
Clinical manifestations				
1 or > symptoms	7	1403	1915	80 (65–92)
Fatigue	7	1042	1892	58 (42–73)
Headache	2	261	579	44 (13–78)
Attention disorder	1	32	120	27 (19–36)
Hair loss	2	178	658	25 (17–34)
Dyspnea	9	584	2130	24 (14–36)
Ageusia	4	108	466	23 (14–33)
Anosmia	6	210	1110	21 (12–32)
Post-activity polypnea	1	115	538	21 (18–25)
Joint pain	4	191	1098	19 (7–34)
Cough	7	465	2108	19 (7–34)
Sweat	2	144	638	17 (6–30)
Nausea or vomit	1	22	141	16 (10–23)
Chest pain/discomfort	6	264	1706	16 (10–22)
Memory loss	3	320	45,186	16 (0–55)
Hearing loss or tinnitus	2	64	425	15 (10–20)
Anxiety	4	2288	45,896	13 (3–26)
Depression	4	182	1501	12 (3–23)
Digestive disorders	1	15	130	12 (7–18)
Weight loss	1	15	130	12 (7–18)
Cutaneous signs	1	15	130	12 (7–18)
Resting heart rate increase	1	60	538	11 (9–14)
Palpitations	1	14	130	11 (6–17)
General pain	1	17	145	11 (7–18)
Intermittent fever	1	32	287	11 (8–15)
Sleep disorder	5	1036	46,070	11 (3–24)
Reduced pulmonary diffusing capacity	1	14	145	10 (6–16)
Sleep apnea	1	34	404	8 (6–12)
Chills	2	44	679	7 (1–18)
Health care related mental health	1	28	404	7 (5–10)
Psychiatric illness	1	2597	44,779	6 (6–6)
Red eyes	1	8	141	6 (3–11)
Pulmonary fibrosis	1	14	287	5 (3–8)
Discontinuous flushing	1	26	538	5 (3–7)
Diabetes mellitus	1	12	287	4 (2–7)
Sputum	1	16	538	3 (2–5)
Limb edema	1	14	538	3 (1–4)
Dizziness	1	14	538	3 (1–4)
Stroke	1	8	287	3 (1–5)
Throat pain	1	17	538	3 (2–5)
Mood disorders	1	896	44,779	2 (2–2)
Dysphoria	1	9	538	2 (1–3)
Obsessive compulsive disorder (OCD)	2	15	579	2 (0–8)
New hypertension	1	7	538	1 (1–3)
Myocarditis	1	4	287	1 (0–4)
Renal failure	1	4	287	1 (0–4)
Post-traumatic stress disorder (PTSD)	1	2	292	1 (0–2)
Arrhythmia	1	1	287	0.4 (0–2)
Paranoia	1	1	292	0.3 (0–2)

Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19 A Systematic Review

Tahmina Nasserle, MPH; Michael Hittle, BS; Steven N. Goodman, MD, MHS, PhD

Abstract

IMPORTANCE Infection with COVID-19 has been associated with long-term symptoms, but the frequency, variety, and severity of these complications are not well understood. Many published commentaries have proposed plans for pandemic control that are primarily based on mortality rates among older individuals without considering long-term morbidity among individuals of all ages. Reliable estimates of such morbidity are important for patient care, prognosis, and development of public health policy.

OBJECTIVE To conduct a systematic review of studies examining the frequency and variety of persistent symptoms after COVID-19 infection.

EVIDENCE REVIEW A search of PubMed and Web of Science was conducted to identify studies published from January 1, 2020, to March 11, 2021, that examined persistent symptoms after COVID-19 infection. Persistent symptoms were defined as those persisting for at least 60 days after diagnosis, symptom onset, or hospitalization or at least 30 days after recovery from the acute illness or hospital discharge. Search terms included COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, 2019-nCoV, long-term, after recovery, long-haul, persistent, outcome, symptom, follow-up, and longitudinal. All English-language articles that presented primary data from cohort studies that reported the prevalence of persistent symptoms among individuals with SARS-CoV-2 infection and that had clearly defined and sufficient follow-up were included. Case reports, case series, and studies that described symptoms only at the time of infection and/or hospitalization were excluded. A structured framework was applied to appraise study quality.

FINDINGS A total of 1974 records were identified; of those, 1247 article titles and abstracts were screened. After removal of duplicates and exclusions, 92 full-text articles were assessed for eligibility; 47 studies were deemed eligible, and 45 studies reporting 84 clinical signs or symptoms were included in the systematic review. Of 9751 total participants, 5266 (54.0%) were male; 30 of 45 studies reported mean or median ages younger than 60 years. Among 16 studies, most of which comprised participants who were previously hospitalized, the median proportion of individuals experiencing at least 1 persistent symptom was 72.5% (interquartile range [IQR], 55.0%-80.0%). Individual symptoms occurring most frequently included shortness of breath or dyspnea (26 studies; median frequency, 36.0%; IQR, 27.6%-50.0%), fatigue or exhaustion (25 studies; median frequency, 40.0%; IQR, 31.0%-57.0%), and sleep disorders or insomnia (8 studies; median 29.4%, IQR, 24.4%-33.0%). There were wide variations in the design and quality of the studies, which had implications for interpretation and often limited direct comparability and combinability. Major design differences included patient populations, definitions of time zero (ie, the beginning of the follow-up interval), follow-up lengths, and outcome definitions, including definitions of illness severity.

Key Points

Question What are the frequency and variety of persistent symptoms after COVID-19 infection?

Findings In this systematic review of 45 studies including 9751 participants with COVID-19, the median proportion of individuals who experienced at least 1 persistent symptom was 73%; symptoms occurring most frequently included shortness of breath or dyspnea, fatigue or exhaustion, and sleep disorders or insomnia. However, the studies were highly heterogeneous and needed longer follow-up and more standardized designs.

Meaning This systematic review found that COVID-19 symptoms commonly persisted beyond the acute phase of infection, with implications for health-associated functioning and quality of life; however, methodological improvements are needed to reliably quantify these risks.

+ Supplemental content

Author affiliations and article information are listed at the end of this article.

- **9751** hastanın dahil edilmiş
- 45 çalışma-> sistematik derleme
- En az 1 kalıcı semptom: **%73**
- En sık görülen semptomlar
 - Tükenmişlik (%40)
 - Uyku bozuklukları (%29)
 - Baş ağrısı
 - Kognitif bozukluklar

Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data

Francesca Salamanna¹, Francesca Veronesi^{1*}, Lucia Martini¹, Maria Paola Landini² and Milena Fini¹

¹IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Complex Structure of Surgical Sciences and Technologies, Bologna, Italy, ²IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Scientific Direction, Bologna, Italy

Whilst the entire world is battling the second wave of COVID-19, a substantial proportion of patients who have suffered from the condition in the past months are reporting symptoms that last for months after recovery, i. e., long-term COVID-19 symptoms. We aimed to assess the current evidence on the long-term symptoms in COVID-19 patients. We did a systematic review on PubMed, Web of Science, EMBASE, and Google Scholar from database inception to February 15, 2021, for studies on long-term COVID-19 symptoms. We included all type of papers that reported at least one long-term COVID-19 symptom. We screened studies using a standardized data collection form and pooled data from published studies. Cohort cross-sectional, case-report, cases-series, case-control studies, and review were graded using specific quality assessment tools. Of 11,361 publications found following our initial search we assessed 218 full-text articles, of which 145 met all selection criteria. We found that 20.70% of reports on long-term COVID-19 symptoms were on abnormal lung functions, 24.13% on neurologic complaints and olfactory dysfunctions, and 55.17% on specific widespread symptoms, mainly chronic fatigue, and pain. Despite the relatively high heterogeneity of the reviewed studies, our findings highlighted that a noteworthy proportion of patients who have suffered from SARS-CoV-2 infection present a "post-COVID syndrome." The multifaceted understanding of all aspects of the COVID-19 pandemic, including these long-term symptoms, will allow us to respond to all the global health challenges, thus paving the way to a stronger public health.

Kronik yorgunluk, ağrı : %55

Nörolojik semptomlar (% 24.1)

- En sık baş ağrısı
- Tat/koku kaybı
- Uyku bozuklukları
- Distal parestezi
- Kognitif bozukluk

Table 1

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

	All Patients (N=10,530)	Non-hospitalised (N= 4,747)	Hospitalised (N=5,783)
Demographic Characteristics			
Male ^a	4115/10140 (41)	924/4245 (22)	2975/5464 (54)
Age ^b , mean, (SD)	52 (10)	46 (4)	57 (7)
Acute COVID-19 Information			
Hospital admission	6107/10530 (58)	324/4747 (7)	5783/5783 (100)
Duration of hospital admission ^c , days (SD)	12 (4)	-	12 (4)
ICU admission	522/4045 (13)	-	522/4045 (13)
Duration of ICU admission ^d , days (SD)	13 (4)	-	13 (4)
Comorbidities			
CAD	117/4682 (3)	30/3762 (1)	87/920 (9)
CKD	232/4088 (6)	-	232/4088 (6)
COPD	187/8032 (2)	15/3762 (0)	172/4270 (4)
Diabetes	998/8217 (12)	68/3762 (2)	930/4455 (21)
Hypertension	1885/8217 (23)	342/3762 (9)	1543/4455 (35)
Acute COVID-19 Symptoms			
Anosmia	416/818 (51)	202/353 (57)	214/465 (46)
Confusion	7/120 (6)	-	7/120 (6)
Dysgeusia	346/776 (45)	183/353 (52)	163/423 (39)
Headache	198/413 (48)	183/353 (52)	15/60 (25)
Myalgia	100/538 (19)	-	100/538 (19)
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	<u>1557/4329 (36)</u>	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	<u>3197/7173 (45)</u>	2430/4747 (51)	767/2426 (32)
Headache	1502/7437 (20)	1398/4267 (33)	104/3170 (3)
Memory Issues ^e	<u>1584/5033 (29)</u>	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)

METAANALİZ

- 18 çalışma
- 10.530 hasta
- Yorgunluk %45
- Beyin sisi: % 36
- Hafıza problemi %29

Long COVID hospitalizasyon gerektirmeyen hastalarda da sık görülür



Contents lists available at ScienceDirect

EClinicalMedicine

journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>

Research paper

Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact

Hannah E. Davis^{a,1}, Gina S. Assaf^{a,1}, Lisa McCorkell^{a,1}, Hannah Wei^{a,1}, Ryan J. Low^{a,b,1},

- **3762** katılımcıyı içeren kohort
- 56 ülke dahil
- Online anket çalışması (2 ayrı anket)
- 1.anket (hastalık başlangıcı): **10 organ sistemine ait 203 semptom**
- 2.anket (7. aydan sonra): **66 semptom**
- COVID-19'un yaşam, iş, ve bazal sağlık düzeyine dönüş üzerindeki etkisi araştırılmış



Research paper

Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact

Hannah E. Davis^{a,1}, Gina S. Assaf^{a,1}, Lisa McCorkell^{a,1}, Hannah Wei^{a,1}, Ryan J. Low^{a,b,1},

- Ortalama 56 semptom (55.9 ± 25.5) gelişimi, 9.1 organ tutulumu +
- Katılımcıların çoğu kadın (%78.9)
- Çok büyük kısmı ayaktan hasta:
 - ✓ %56.7'sinde hastane başvurusu yok
 - ✓ %34.9'unda acil servis başvurusu var
 - ✓ %8.4'ünde hospitalizasyon
- **En sık semptomlar:** Yorgunluk, efor sonrası halsizlik, **kognitif bozukluk (%58)**



Contents lists available at ScienceDirect

EClinicalMedicine

journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/eclinicalmedicine>



Research paper

Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact

Hannah E. Davis^{a,1}, Gina S. Assaf^{a,1}, Lisa McCorkell^{a,1}, Hannah Wei^{a,1}, Ryan J. Low^{a,b,1},

- Long-COVID olgularında **%91.8** oranında 7. ayda semptomlar persiste ediyor
- Katılımcıların **%6.8'i** 28. gün itibariyle iyileşmiş
- **Özellikle sistemik ve nörokognitif bulgular uzun sürüyor**
- SARS-CoV-2 pozitif/negatif test grupları ve cinsiyet açısından bir fark YOK

Nöropsikiyatrik semptomların prevalansı

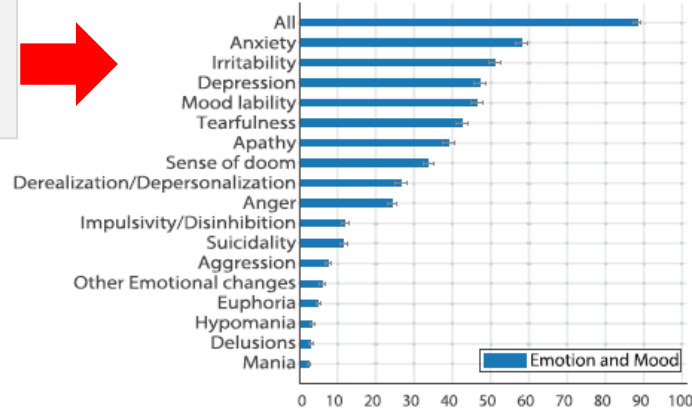
- ✓ Sensorimotor % 91
- ✓ Duygu ve mood değişikliği % 88
- ✓ Nörokognitif disfonksiyon %85
- ✓ Uyku bozuklukları % 78
- ✓ Baş ağrısı % 76
- ✓ Hafıza: %72
- ✓ Halüsinasyon %15
- ✓ Tat ve koku kaybı %57

Table 3

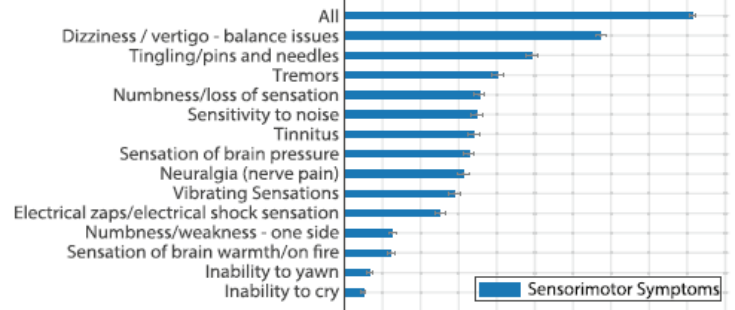
Overall system prevalence data.

Symptom Category	Total #	Mean Prevalence	Lower CI	Upper CI
Systemic	3750	99.70	99.49	99.84
Reproductive / Genitourinary / Endocrine	2341	62.25	60.68	63.74
Cardiovascular	3236	86.04	84.90	87.16
Musculoskeletal	3530	93.85	93.03	94.60
Immunologic / Autoimmune	791	21.05	19.77	22.43
HEENT	3761	100.00	100.00	100.00
Pulmonary / Respiratory	3499	93.03	92.21	93.8
Gastrointestinal	3216	85.50	84.37	86.6
Dermatologic	2221	59.06	57.52	60.63
Neuropsychiatric - Cognitive Dysfunction	3212	85.43	84.29	86.55
Neuropsychiatric - Speech and Language	1828	48.62	47.00	50.21
Neuropsychiatric - Memory	2739	72.81	71.40	74.20
Neuropsychiatric - Headaches	2887	76.74	75.36	78.04
Neuropsychiatric - Smell and Taste	2166	57.60	56.06	59.21
Neuropsychiatric - Sleep	2955	78.58	77.25	79.88
Neuropsychiatric - Emotion and Mood	3320	88.25	87.19	89.26
Neuropsychiatric - Hallucinations	580	15.42	14.30	16.64
Neuropsychiatric - Sensorimotor	3440	91.44	90.48	92.29

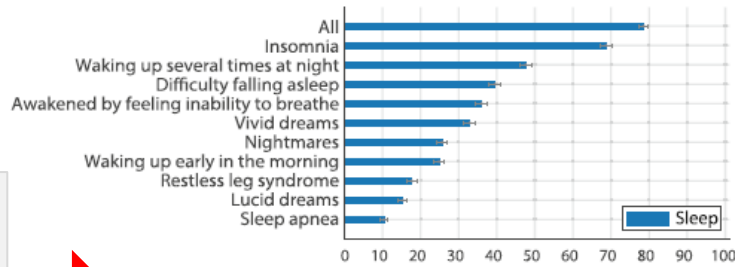
Nöropsikiyatrik bozukluklar %90



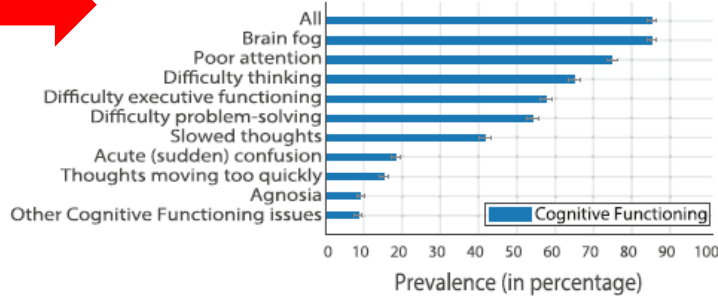
b.



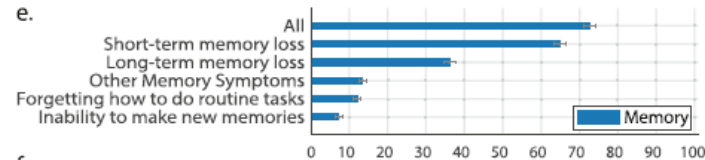
c.



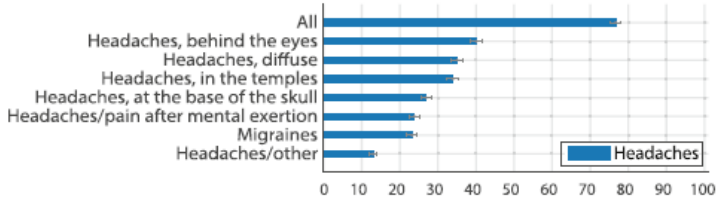
Beyin sisi ve kognitif disfonksiyon %85



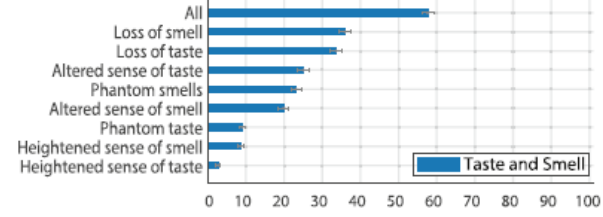
e.



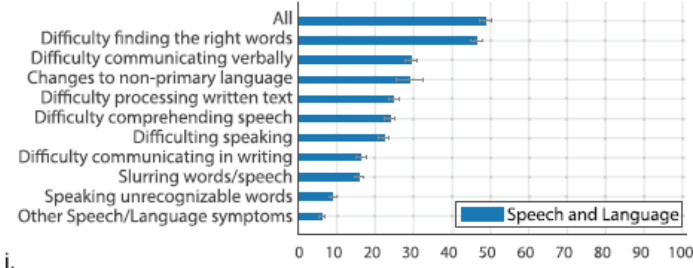
f.



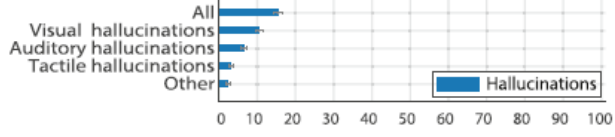
g.



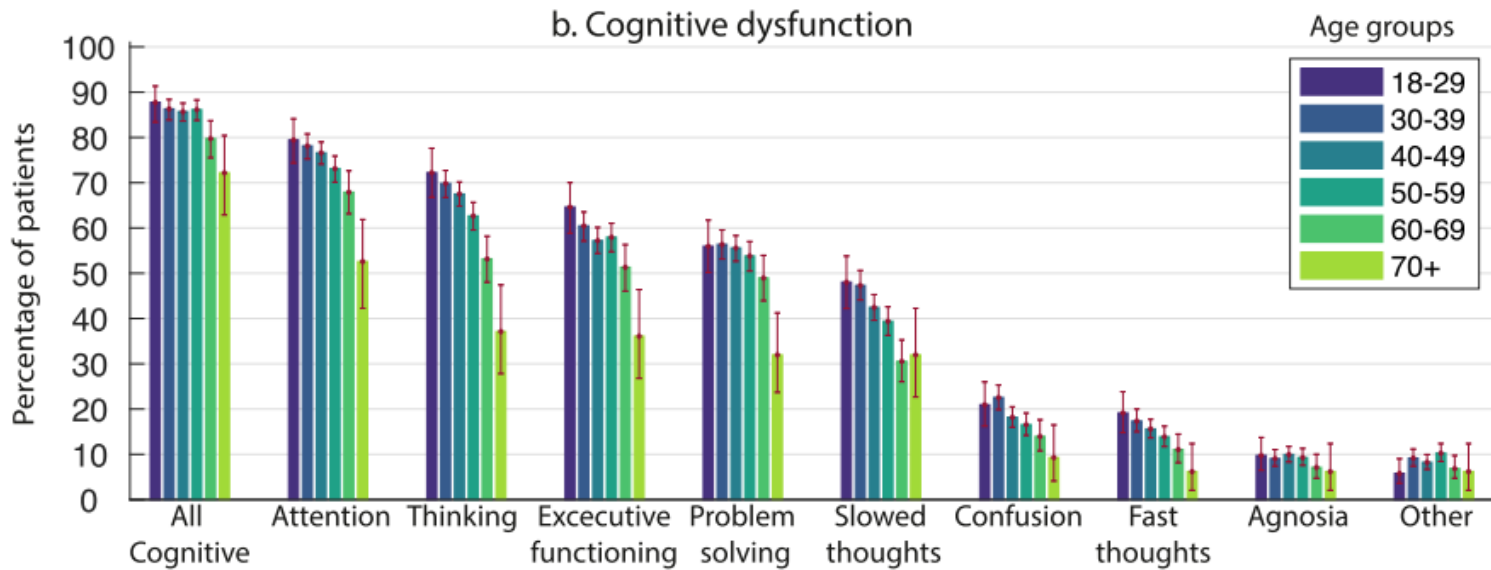
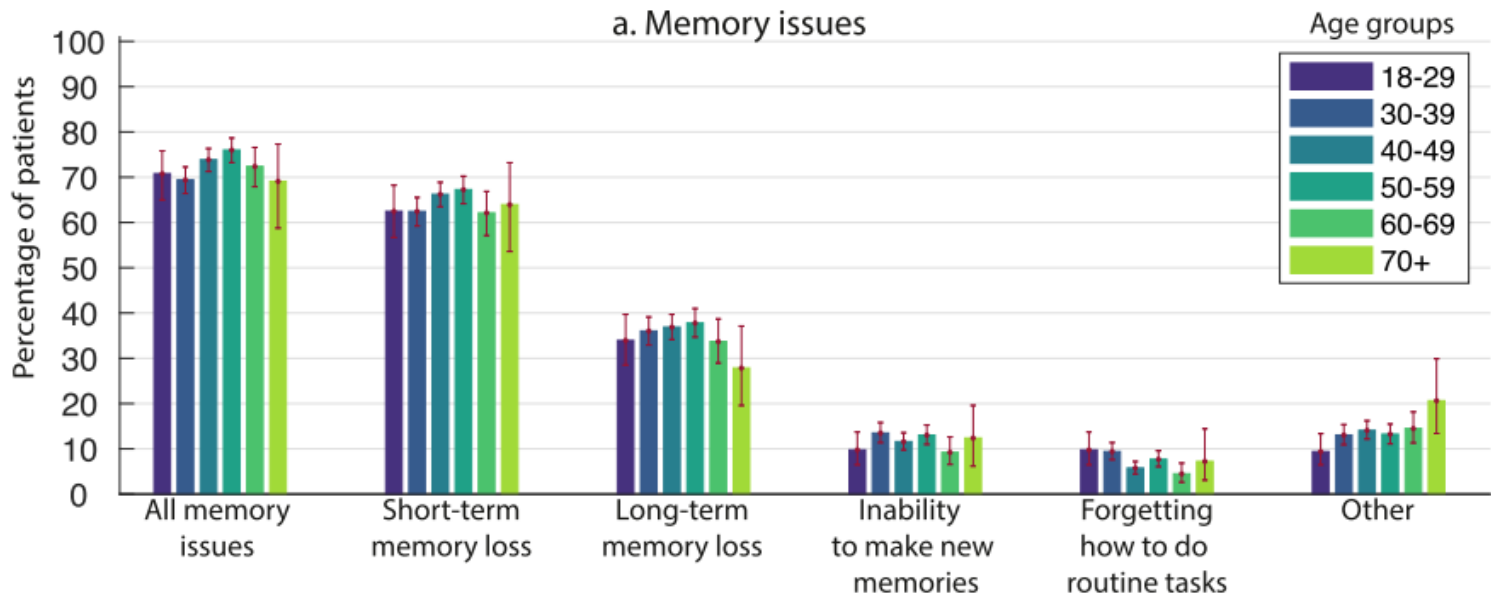
h.



i.

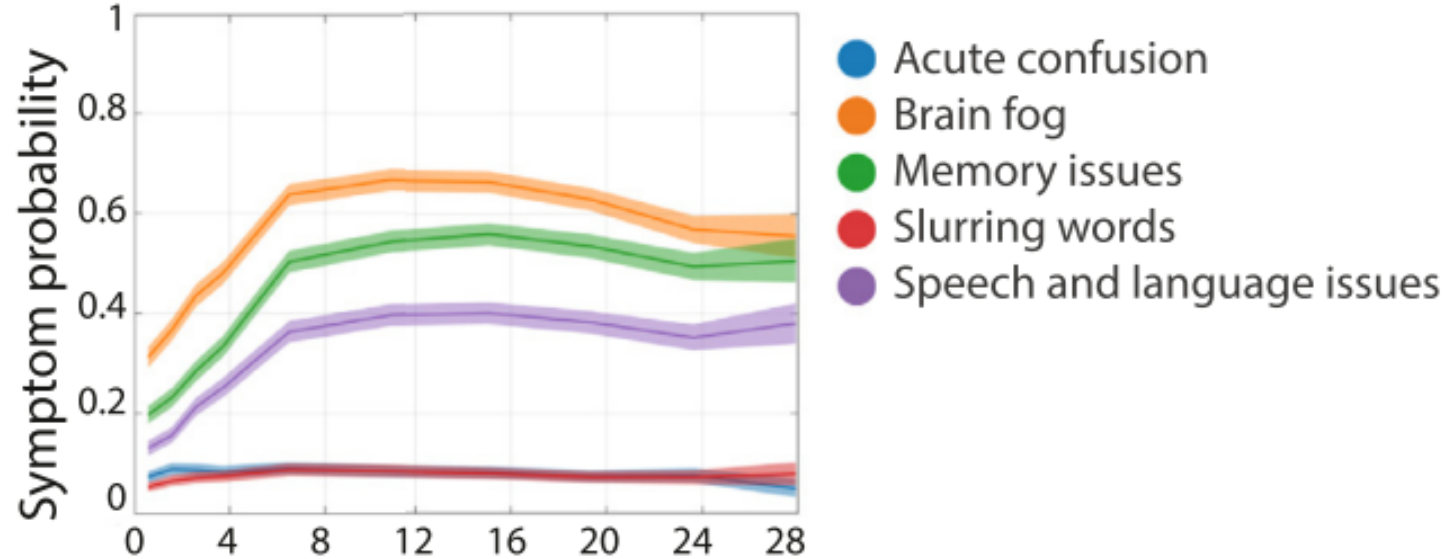


Prevalence (in percentage)



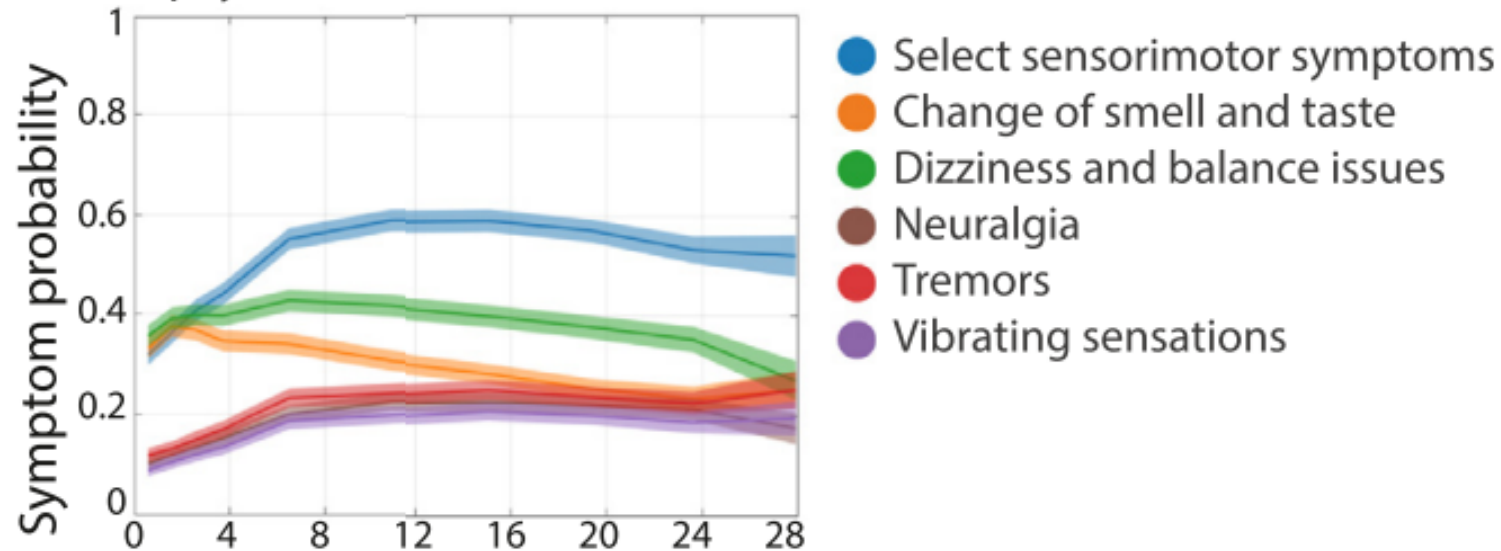
- Kognitif disfonksiyon yaştan bağımsız herkeste görülüyor
- Etkilenen bireylerde anlamlı anlamlı iş ve günlük yaşam aktivitesi bozukluğu

j. Neuropsychiatric - cognitive

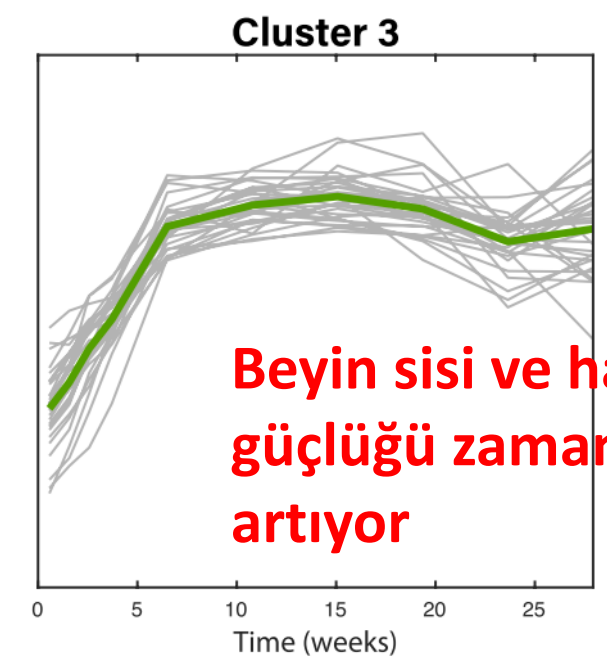
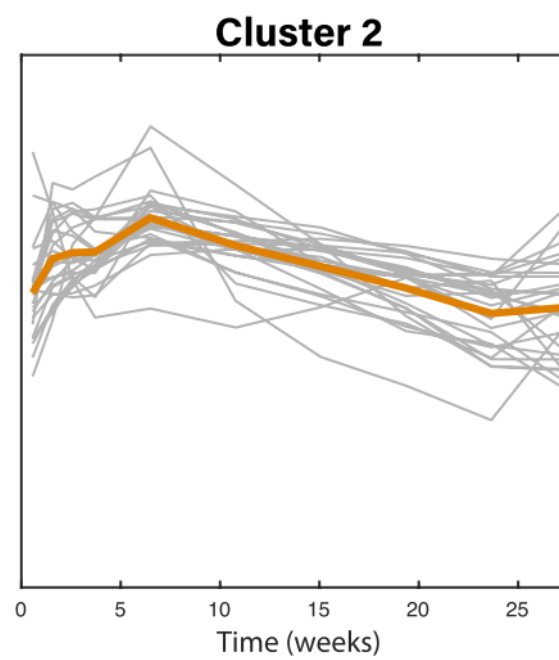
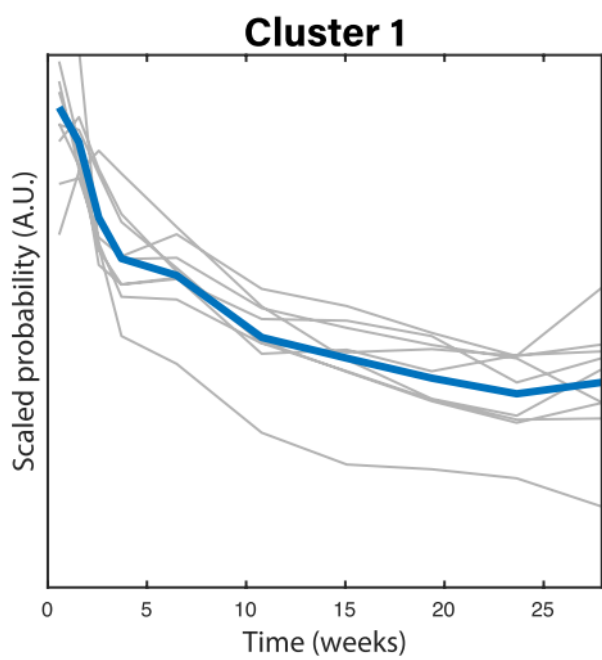


- Zamanla ciddi bir düzelme yok

k. Neuropsychiatric - sensorimotor



- Kraniyal görüntüleme çok büyük kısmında normal



Neuropsychiatric

- 20. Acute (sudden) confusion/disorientation
- 12. Changes to sense of smell and taste
- 22. Dizziness, unsteadiness or balance issues
- 31. Hallucinations
- 29. Headaches and related symptoms
- 35. Insomnia
- 27. Other sleeping symptoms
- 34. Sleep apnea
- 36. Slurring words/speech

- 41. All sensorimotor symptoms
- 47. Brain fog
- 61. Memory issues
- 50. Neuralgia (nerve pain)
- 62. Speech/language issues
- 52. Tremors
- 56. Vibrating Sensations

**Pulmonary/
Respiratory**

- 3. Dry cough
- 5. Rattling of breath

- 14. Breathing difficulty (normal O2 saturation level)
- 17. Cough with mucus production
- 10. Coughing up Blood
- 24. Other Respiratory and Sinus
- 16. Shortness of Breath
- 13. Sneezing

Çalışmada sonuç olarak;

- Çalışma long COVID hastalarının yaşadığı çok çeşitli nörolojik semptomlar vurgulanmış
- Ayaktan hasta popülasyonda, COVID-19 hastalığının neden olduğu kognitif disfonksiyona dair kanıtları tanımlamış
- Katılımcıların %88'inden fazlasının yaşadığı **hafıza ve nörokognitif disfonksiyon**, bu kohortta en yaygın ve kalıcı nörolojik semptomlar
- Her yaşta eşit derecede yaygındı ve iş ve günlük yaşam üzerinde önemli bir etkisi vardı.

Nörokognitif Disfonksiyonun Zaman İçindeki Değişimi

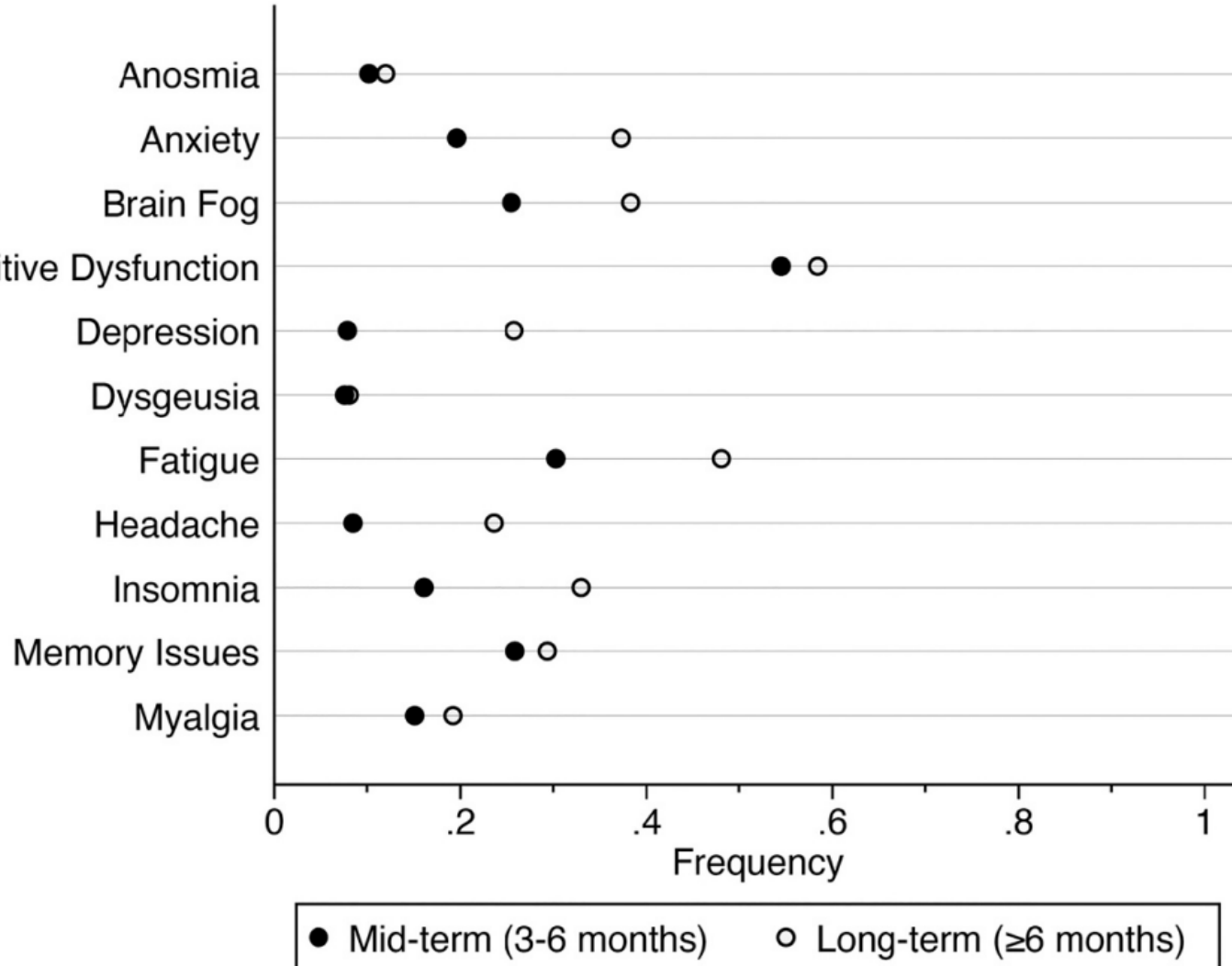


Fig. 3. Frequency (proportion) of symptoms reported in post-COVID-19 syndrome.

At least three studies were required to provide mid-term and long-term follow-up for frequencies to be displayed. Black dots indicate symptom frequency when assessed between three and six months after acute COVID-19 onset. White dots indicate symptom frequency when assessed at six or more months after acute illness onset.

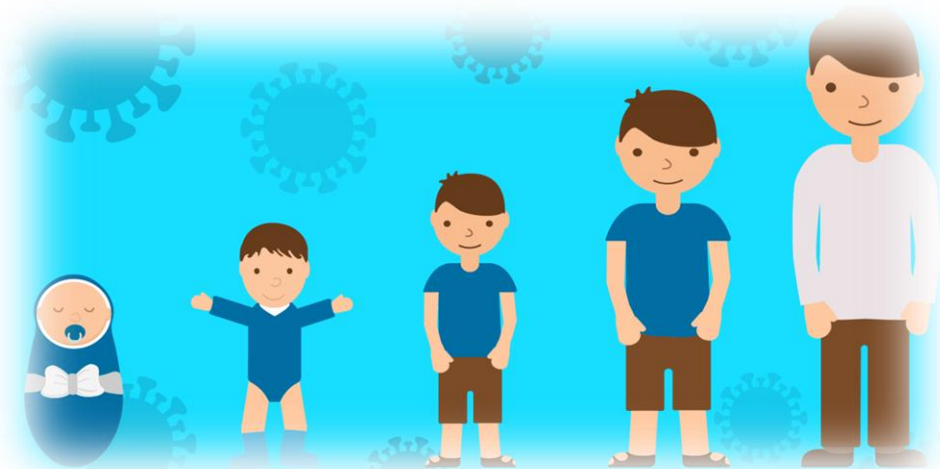
KÖTÜ HABER

Nörokognitif bozukluklar zamanla düzelmüyor, artıyor...

Long COVID

- Çocuk ve adölesanlarda da long COVID görülür (%4-%66)
- Bulgular erişkinlere benzer
- Nörolojik semptomlar
 - ✓ Uyku bozuklukları (%33.3)
 - ✓ Parestezi (%28.9)
 - ✓ Baş ağrısı (%28.9)
 - ✓ Tat-kuku kaybı/azalması (%25.6)
 - ✓ Baş dönmesi (%18.9)
 - ✓ Hafıza güçlüğü (%17.8)
 - ✓ Konsantrasyon güçlüğü (%8.9)

- Semptomlarını tarif edemeyebilirler
- Pandemi anksiyete ve depresyonu o.b
- Post-intensive care (PICS) long COVID'i taklit edebilir



Baş ağrısı

- 3 günden uzun süren ağrı
- Analjeziklere dirençli
- Bazı hastalarda SVO veya meningoensefalitin bir bulgusu olarak karşımıza çıkmakta

Yorgunluk- Tükenmişlik (Fatigue)

- **Yorgunluk-tükenmişlik:** COVID enfeksiyonundan sonra en tutarlı ve kalıcı semptomlardan biri
- **Çözülmemiş yorgunluğun etkileri:**
 - ✓ Fiziksel: Fiziksel aktivitede azalma
 - ✓ Duyusal: Ağrılar ve hipersensitivite
 - ✓ İşlev: İşlev yeteneklerinde azalma, işe dönüşü geciktirebilir veya engelleyebilir
 - ✓ Psikolojik: Hayal kırıklığı-endişe-anksiyete-depresyon
 - ✓ Kognitif fonksiyon: Hafıza / konsantrasyon
 - ✓ Sosyal ve kişisel ilişkiler



ELSEVIER

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

Brain Behavior and Immunity

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

Review Article

Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis

Felicia Ceban^{a,b}, Susan Ling^{a,d}, Leanna M.W. Lui^a, Yena Lee^{a,c}, Hartej Gill^a, Kayla M. Teopiz^a,

- **Derleme ve meta-analiz: 81 çalışma, 10.979 hasta**
- Long COVID (>12 hf) hastalarında **tükenmişlik ve kognitif bozukluk**
- Hastaların **1/3'ünde tükenmişlik, 1/4'ünde kognitif bozukluk**
- Kendi kendine düzelen koku kaybı vs semptomların aksine, özellikle duyarlı bireylerde zamanla düzelme görülüyor, hatta zamanla kötüleşebilir
- 6 aydan önce ve sonra oranlar benzer

Beyin Sisi 'Brain fog'

- Bir çeşit kognitif bozukluk
- Entelektüel netlik/açıklık eksikliği, konsantrasyon güçlüğü, zihinsel yorgunluk ve anksiyete olarak tanımlanabilir
- En sık görülen nörolojik semptom
 - ✓ Kısa süreli hafıza
 - ✓ Konsantrasyon
 - ✓ Kelime bulma
 - ✓ Konuşma güçlüğü ile ilgili sorunlar




(Evrensel tanım yok)

Beyin Sisi 'Brain fog'

- Semptomlar genellikle dalgalanır, 'iyi ve kötü günler'
- COVID'in şiddeti, yaş veya komorbidite ile net bir korelasyonu YOK
- Dalgalanmalar genellikle yorgunluk ve disotonomi gibi diğer semptomlarla ilişkili
- Uyku: Kötü
- Duygu durum: Depresif, anksiyöz

RESEARCH ARTICLE

Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”

Edith L. Graham , Jeffrey R. Clark , Zachary S. Orban, Patrick H. Lim, April L. Szymanski, Carolyn Taylor, Rebecca M. DiBiase, Dan Tong Jia, Roumen Balabanov, Sam U. Ho, Ayush Batra, Eric M. Liotta & Igor J. Koralnik 

Davee Department of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

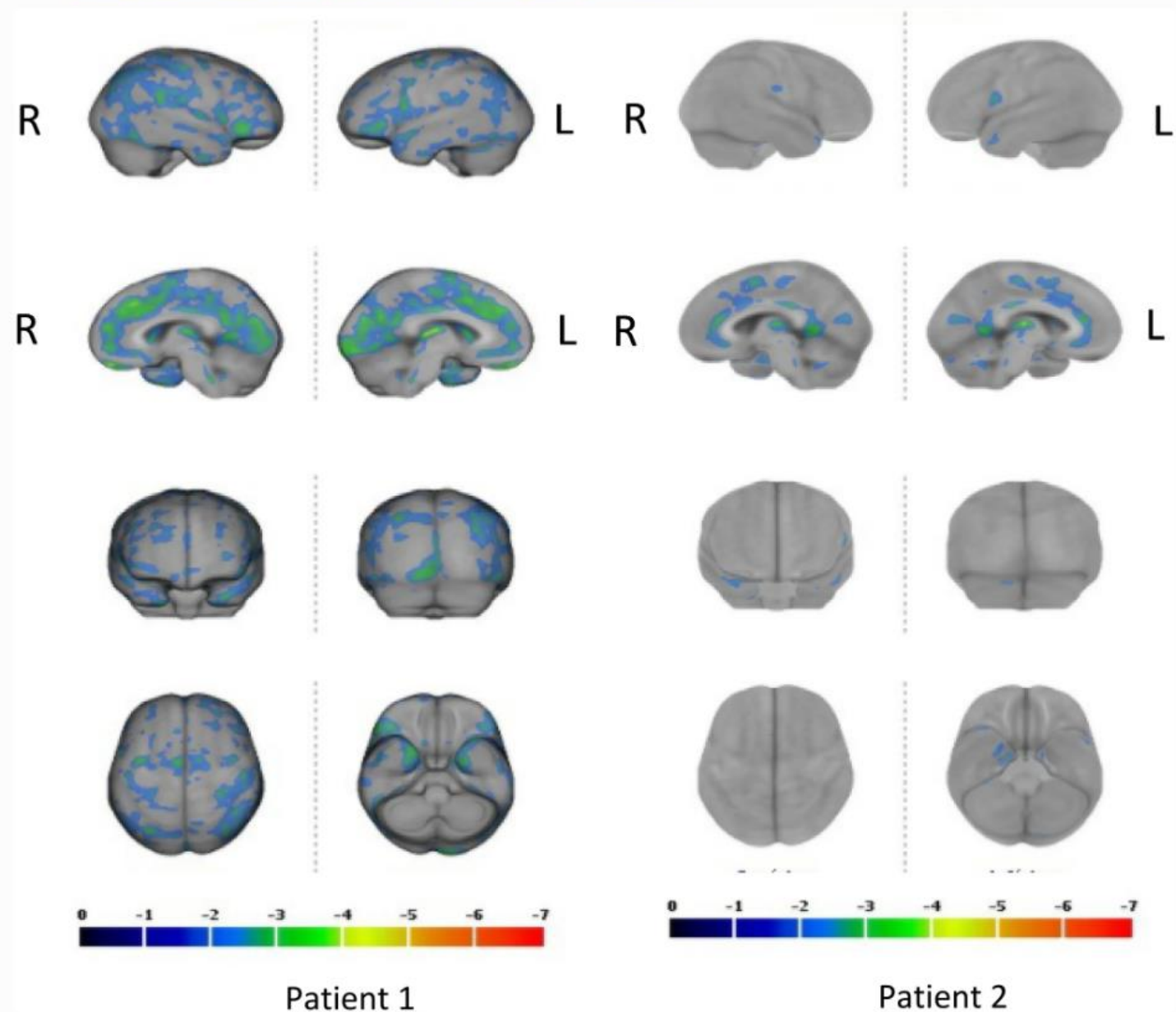
- Prospektif çalışma
- Nöro-COVID polikliniğine başvuran ayaktan hastalar
- 100 ardışık hasta (50 PCR+, 50 PCR -)
- Orta yaş 43.2 ± 11.3 years, %70 kadın
- **Beyin sisi (%81)**, baş ağrısı (%68), uyuşma/karınçalanma (%60)
- Yorgunluk/tükenmişlik (%85)
- SARS-CoV-2 (+) hastalarda **dikkat ve hafıza problemleri daha belirgin**

Beyin Sisi 'Brain fog'

- COVID-19 enfeksiyonundan sonra devam eden nörolojik semptomları olan hastalarda:
 - ✓ **Beyin MR:** Tipik olarak normal
 - ✓ Küçük çalışmalarda: FDG-PET ile fonksiyonel nörogörüntüleme bazı hastalarda orbitofrontal girus, hipokampus, amigdala, talamus ve insular korteks dahil olmak üzere çok sayıda **glikoz hipometabolizması** alanı tanımlanmış

Fig. 1

From: [Long COVID: cognitive complaints \(brain fog\) and dysfunction of the cingulate cortex](#)



- **BEYİN SİSİ:** FDG PET ile singulat kortekste **hipometabolik** aktivite gösterilmiş
- Kraniyal MR normal

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)

Tat ve koku kaybı

- Tat ve koku kaybı: Prevelans % 53 ve %44'e kadar
- Genellikle hastalık seyrinin **ilk** ve **bazen tek** semptomudur
- Diğer solunum yolu hastalıklarından farklı olarak, COVID-19'de nezle, rinit veya nazal konjesyon olmadan ortaya çıkar
- Hafif hastalıkla ilişkili ? Ağır hastalıkla ilişkili ? Tanılabilirlik ?
- Omikron gibi sonraki SARS-COV-2 suşlarında tat koku kaybı %50

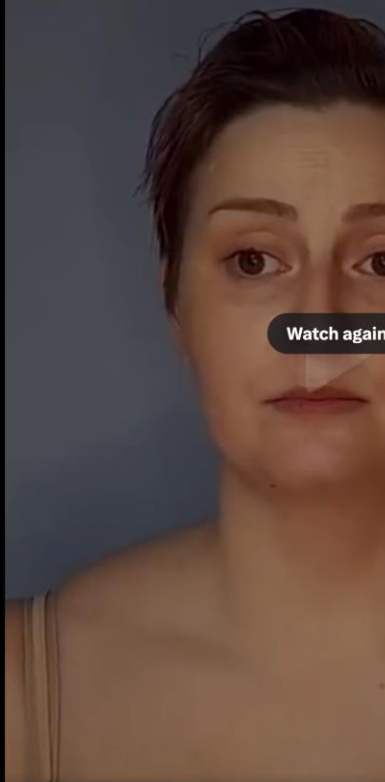
Esas olarak akut dönemde sık görülse de long COVID hastalarında da mevcut.....

Miyaljik ensefalit - Kronik yorgunluk sendromu (ME-CFS)

- Herhangi bir viral enf.dan sonra g.b, COVID sonrası gelişme ihtimali daha yüksek
- EBV'ye bağlı kronik yorgunluk sendromu veya miyaljik ensefalomyelit tablosuna benzer olduğu düşünülmekte
- Long-COVID değil
- Postural ortostatik taşikardi sendromunu (POTS) hatırlatan otonomik disfonksiyon kanıtı mevcut

24 saat yatağa bağımlı, ufacık bir ses ya da ışığı bile tolere edemeyen, her an acı içinde yaşayan kaybolmuş hayatlar...

'Invisible Illness'

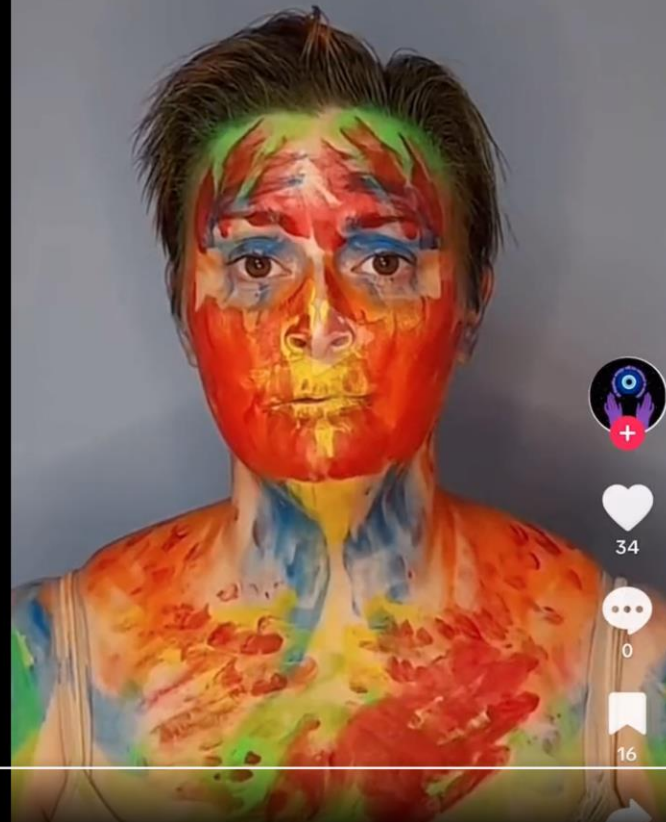


Watch again

20.4K views

Repost >

Can you see it now?



34



0



16

20.4K views

1:00 / 1:02

Prosopagnosia (Face blindness)



Prosopagnosia (Face blindness)

- 28 yaş, kadın
- Müşteri hizmetleri temsilcisi, yarı zamanlı portre artisti
- Mart 2020'de ağır COVID enfeksiyonu
- İki ay sonra semptomları relaps oluyor
- Yüzleri tanımada güçlük çektiğini fark ediyor



“It was as if my dad’s voice came out of a stranger’s face,”

Prosopagnosia (Face blindness)

- Portre çizemiyor
- Yaşadığı çevreyi aklında tutamıyor
- Arabasını koyduğu yeri ulamıyor
- Temel yönleri bulamıyor
- Yorgunluk, kontrasyon güçlüğü ve beyin sisi şikayeti var
- Testler sonucunda oksipitotemporaldeki **'yüz hafızası süreçleri'** ile ilgili problem
- Genel olarak obje tanıma ve hafıza problemi yok
- Sıklıkla navigasyon, obje tanıma ve renk algısı ile ilgili defektler ile birlikte



Outcomes Among Patients Referred to Outpatient Rehabilitation Clinics After COVID-19 diagnosis — United States, January 2020–March 2021

Jessica S. Rogers-Brown, PhD^{1,2}; Valentine Wanga, PhD^{1,3}; Catherine Okoro, PhD⁴; Diane Brozowsky, MBA⁵; Alan Evans, DPT⁵; David Hopwood, MSHI⁵; Jennifer R. Cope, MD¹; Brendan R. Jackson, MD¹; Dena Bushman, MSN, MPH^{1,3}; Alfonso C. Hernandez-Romieu, MD^{1,3}; Robert A. Bonacci, MD^{1,3}; Tim McLeod, MPH¹; Jennifer R. Chevinsky, MD^{1,3}; Alyson B. Goodman, MD¹; Meredith G. Dixon, MD¹; Caitlyn Lufty, MPH¹; Julie Rushmore, PhD, DVM¹; Emily Koumans, MD¹; Sapna Bamrah Morris, MD¹; William Thompson, PhD²

As of June 30, 2021, 33.5 million persons in the United States had received a diagnosis of COVID-19 (1). Although most patients infected with SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19, recover within a few weeks, some experience post-

Control patients, defined as those needing rehabilitation for a current or previous diagnosis of cancer with no history of an *International Classification of Diseases, Tenth Revision* (ICD-10) COVID-19 diagnosis code,[§] were referred to a Select Medical

- Long-COVID hastalarının sağlık durumu, kanserle savaşan hastalardan daha kötü!!!

Ayaktan rehabilitasyon gören COVID hastaları

Kanser rehabilitasyonu gören grupla kıyaslandığında;

- **Kötü genel sağlık :** (32.9% vs 25.4%)
- **Daha kötü fiziksel sağlık:** (44.1% vs 32.6%),
- **Ağrı düzeyi ≥ 7 (skala 0–10):** (40.4% vs 24.8%)
- **Fiziksel aktivite güçlüğü:** (32.3% versus 24.2%)
- **Kötü mental sağlık** (19.1% versus 15.3%)
- **İş yapma/işe katılım** (37.2% versus 20.4%)
- **Arkadaşları ile aktiviteye katılım** (33.0% versus 18.8%).

COVID'da görülme oranları daha yüksek







FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

- FDA long-COVID mağdurları için bir toplantı düzenledi
- Durumun ciddiyetine vurgu
- Ekonomi de etkilenebilir
- Our driving focus is to ensure that everyone knows LONG COVID IS REAL. I'm gonna repeat that one; our driving focus is to ensure that everyone knows LONG COVID IS REAL

Aşı Sonrası Nörolojik Adverse Reaksiyonlar

TABLE 3 Adverse reactions that may occur with various coronavirus disease 2019 vaccines

Adverse reactions	Vaccine
Anaphylactic shock	All vaccines
 Vaccine-induced immune thrombocytopenia and cerebral venous thrombosis and cerebral hemorrhage	AstraZeneca
Myocarditis and pericarditis in young patients	Pfizer, Moderna
 Bilateral facial nerve palsy	AstraZeneca
 Guillain-Barré syndrome	Johnson & Johnson
 Encephalitis, opsoclonus myoclonus syndrome	AstraZeneca
Arterial thromboembolism	AstraZeneca

- **VITT:** Prognozu klasik serebral venöz trombozdan daha kötü
- Trombosit <30bin ve intrakraniyal kanama varsa mortalite %73'e kadar

Long Post-COVID Vaccination Sendrom (LPCVS)

- Long COVID: Aşı sonrası da gelişebilir
- **Aşılamadan sonra şikayetlerin > 4 hf devam etmesi**
- Vaka veya küçük vaka serileri mevcut
- Nörolojik bulgular önemli klinik presentasyonlar arasında
- İmmünolojik mekanizma
 - ✓ Viral RNA'ya veya viral proteinlere karşı immünolojik yanıt sorumlu tutuluyor
 - ✓ BOS'ta spike proteini veya mRNA partikülleri tespit edilememiş

Long Post-COVID Vaccination Sendrom (LPCVS)

- **1 vaka: 45 y, K:** Kendiliğinden/egzersiz sırasında ortaya çıkan baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, baş dönmesi, uykusuzluk, yorgunluk, bitkinlik, çarpıntı
- **3 vakalık seri:**
 - ✓ Bir hastada: şiddetli ateş, miyalji, yorgunluk/bitkinlik
 - ✓ Bir hastada: bilateral skotom
 - ✓ Bir hastada: karpopedal spazmlar, epizodik çift görme, pre-senkop

Aşı Sonrası Nörolojik Adverse Reaksiyonlar

- Oldukça nadir
- Aşının enfeksiyonu önleyici / hastalığın şiddetini azaltıcı etkisi, bu yan etkilere ağır basar
- Aşılama önerilir
- Çok sayıda kişi aşılandığında aşılama sonrası nörolojik hastalık gelişimi beklenen doğal bir olay



Aşı karşıtı kampanyaya dönüşebilir...

Kısa mesajlar...

- Milyonlarca insan long-COVID den muzdarip
- Hastalık ile ilgili hala yeni bilgiler geliyor
- Nörolojik tutulum çok ön planda
- Hastalığın patogenezi muhtemelen multifaktöriyel
- Asemptomatik geçirende, COVID testi negatif olanda, çocuklarda, tekrarlayan enfeksiyonlarda, aşı olanlarda da long COVID gelişebilir
- Yaşam kalitesinde ciddi bozulmalar, iş gücü kaybı, ekonomik kayıplar?
- Hastalığın yükü ve sekellerini ölçecek nüfusa dayalı kapsamlı çalışmalara

Fear of Missing Out



Teşekkürler....