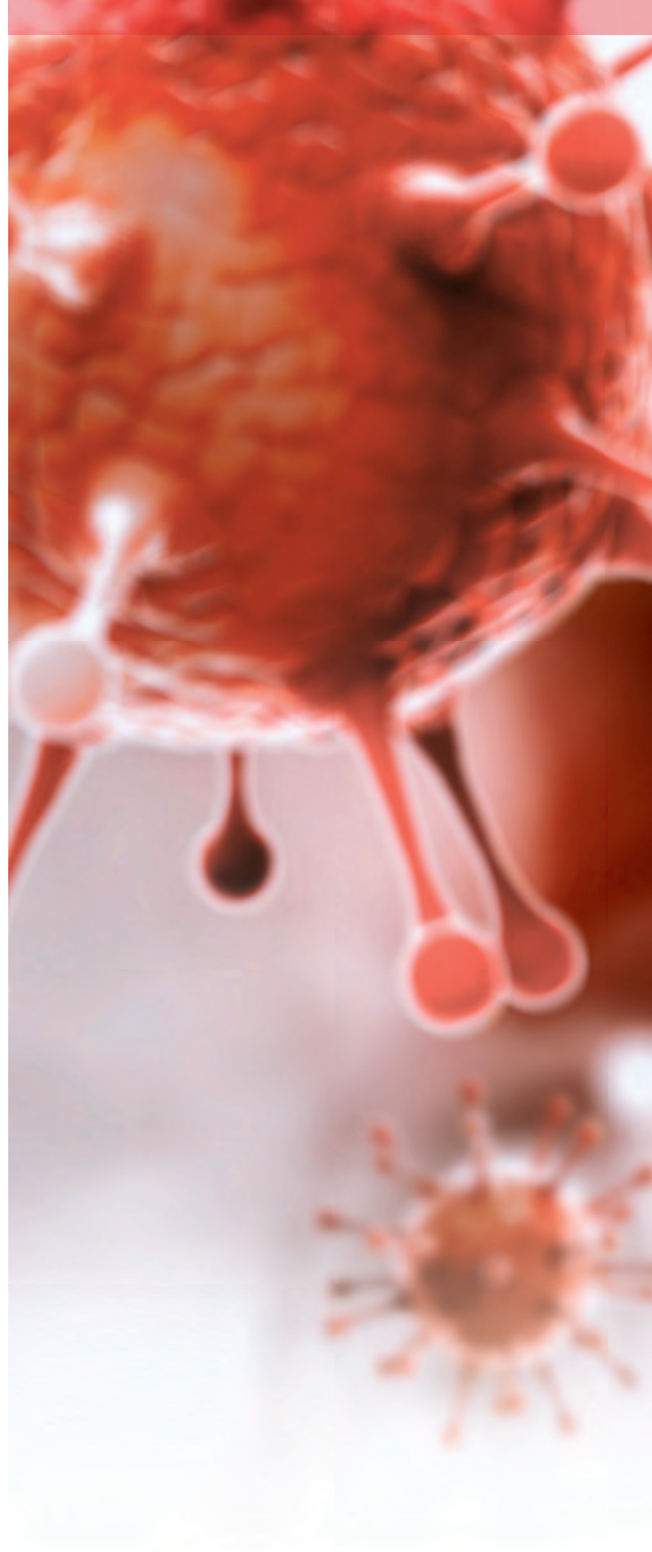
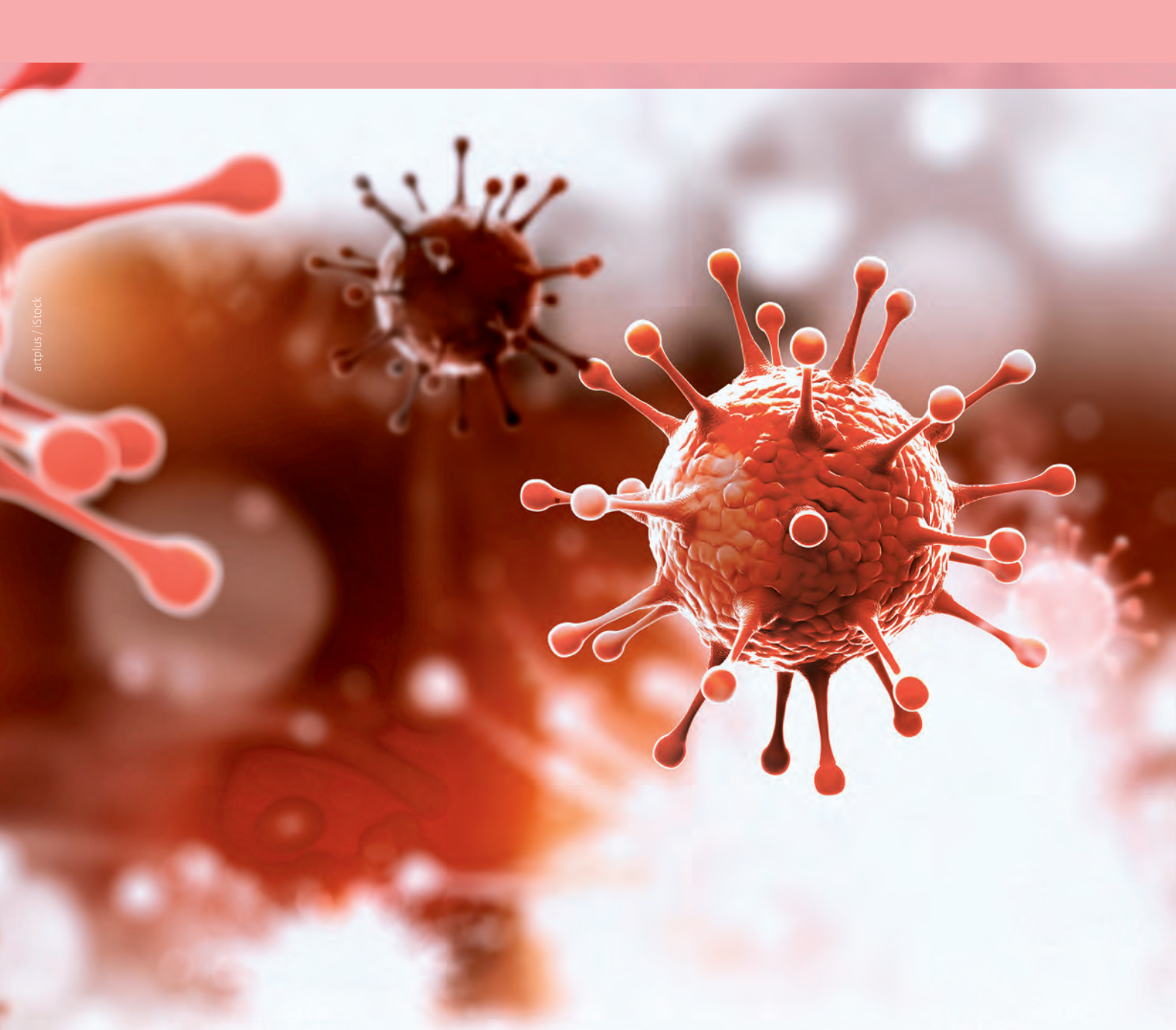


# Uzun COVID Cephesi Karışık!

Dr. Özlem Ak [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi





**Pandemi hafızalarımızdan siliniyor gibi görünse de aslında milyonlarca kişi hâlâ COVID-19'un etkisinde! Bugün yaklaşık 65 milyon insanın uzun COVID'den muzdarip olduğu tahmin ediliyor. İlk vakaların ortaya çıkmasından yaklaşık dört yıl sonra uzun COVID'in nedenlerine ilişkin kanıtlar araştırmalar sonucunda hızla birikiyor ve tedavilere yönelik ipuçları tespit ediliyor. Bununla birlikte, çok sayıda tedavi denemesi devam ediyor ve şimdiden umut verici sonuçlara ulaşıyor.**

**Başka bir gerçek ise kişilerin farklı uzun COVID semptomları yaşaması. Dolayısıyla tedavilerde tek bir yaklaşımın herkes için işe yaramayacağı tahmin ediliyor. Buna çözüm belki de kişiselleştirilmiş tıp... Hâlihazırda yanıtlanmayı bekleyen pek çok soru bulunuyor: Bazı hormonların seviyesinin düşmesi, yorgunluk ve beyin sisini açıklayabilir mi? Virüsün kalıcılığı gerçekten neler olup bittiğini anlamaya yardımcı olabilir mi? Uzun COVID'den korunmanın bir yolu var mı?**

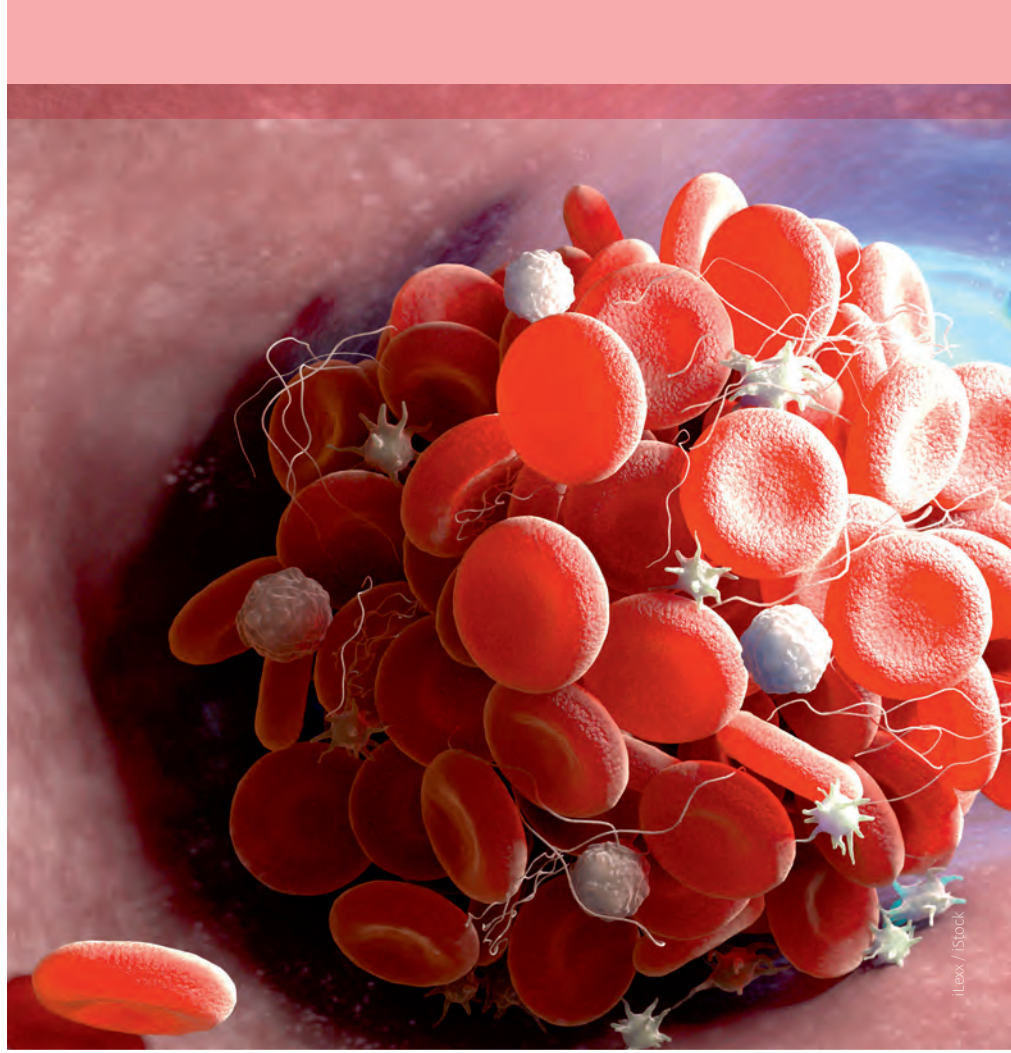
**S**ARS-CoV-2, 2020 yılının başlarında dünya çapında yayılmaya başladıktan birkaç ay sonra bazı insanların kalıcı semptomlar yaşadığına dair raporlar ortaya çıkmaya başlamıştı. “Uzun COVID” terimi ilk defa Mayıs 2020’de ortaya atıldı. Baş ağrısı, beyin sisi, yorgunluk veya az miktarda aktivite sonrasında bile görülen bitkinlik ve hâlsizlik başta olmak üzere; depresyondan gastrointestinal sorunlara kadar 200’den fazla şikâyet uzun COVID semptomları arasında yer alıyor.

O günlerden bu yana, bir zamanlar gizemli olan bu durumla ilgili pek çok şey netleşti ancak hâlâ araştırmacıların önünde alınması gereken uzun bir yol var. Geçtiğimiz yılın ekim ayında Londra Imperial College’den Paul Elliott tarafından yürütülen ve 242.000’den fazla yetişkini takip eden bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu semptomlarının ortalama süresi 1,3 hafta olarak tespit edildi. Bu süre, çoğu insanın birkaç hafta içinde iyileştiğini gösteren önceki birçok analizle uyumlu görünüyor. Bununla birlikte, hastaların %7,5’inde 12 hafta sonra, %5,2’sinde ise bir yıl sonra bile semptomların devam ettiği saptandı. Öte yandan, İsviçre’de yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2’ye yakalanan aşılanmamış 1.106 yetişkin takip edildi ve 6 ay sonra katılımcıların %22,9’unun, 2 yıl sonra ise %17,2’sinin hâlâ uzun COVID semptomları yaşadığı gözlemlendi.

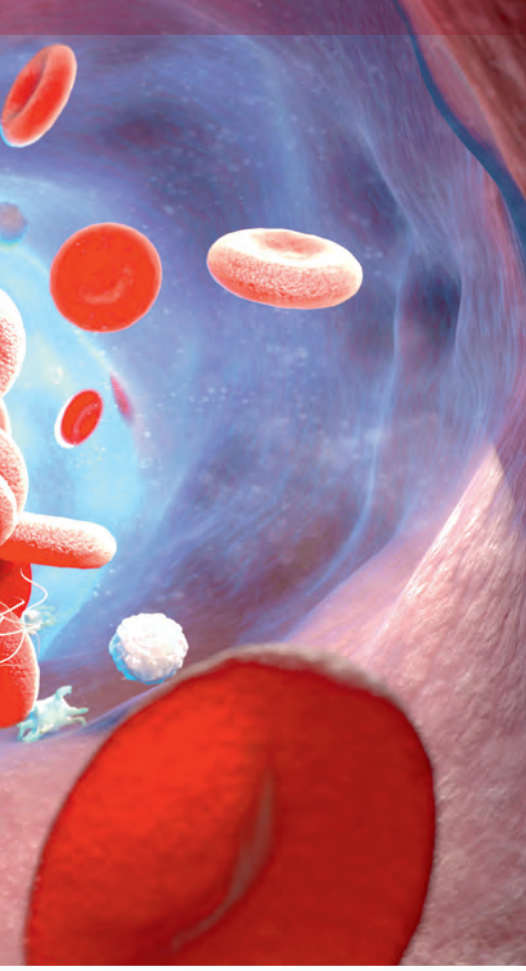
Önümüzdeki on yıl içinde yaklaşık 200 milyon kişinin uzun COVID sorunu yaşayacağı tahmin ediliyor ve bu rakam şu anda neredeyse kalp hastası olanların sayısına eşit. Bununla birlikte, uzun COVID riskinin virüs varyantıyla ilişkili olduğu da biliniyor. Örneğin eski delta varyantı ile enfekte olan kişilerin yaklaşık %11’i, 2021’in sonlarında yayılmaya başlayan omicron varyantına yakalananların ise %4,5’i uzun COVID problemi yaşıyor.

Ayrıca, aşılanmamış kişiler ile astım ve romatoid artrit gibi önceden mevcut rahatsızlıkları bulunan kişilerde olduğu gibi, erkeklere kıyasla kadınlarda uzun COVID gelişme riski

daha yüksek. Bu konuda bilim insanları genetiği de bir etken olarak göz önünde bulunduruyor. Bu durumu incelemek için araştırmacılar uzun COVID teşhisi konan yaklaşık 6.500 kişinin yanı sıra kontrol grubu olarak bir milyondan fazla katılımcının yer aldığı toplam 24 çalışmadan elde edilen verileri derledi. Bu çalışmaların 11’inden elde edilen verileri birleştiren bir analizde, araştırmacılar, uzun COVID geliştirme olasılığının yaklaşık 1,6 kat daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu düşündükleri belirli bir genom bölgesi tespit etti. Bu DNA segmenti, akciğerlerde ve diğer organlarda aktif olan FOXP4 adlı bir genin yakınında yer alıyor.







## Pıhtı... Hormonlar... Bağışıklık Sistemi...

Aslında uzun COVID ile ilgili bilim insanlarının karşısındaki resim hâlâ çok karmaşık. Bu probleme sebep olan etkenler konusunda sağlanmış tam bir fikir birliği bulunmuyor. En önde gelen ve tartışmalı fikirlerden biri, uzun COVID'in kanda "mikro pıhtı" diye adlandırılan anormal partiküllerin bir sonucu olduğu. Bu hipotez, Güney Afrika'daki Stellenbosch Üniversitesinden Resia Pretorius ve meslektaşları tarafından ortaya atıldı. Araştırmacılar uzun

COVID'li kişilerin kanında bu parçacıkları tespit ettiklerini ve biyokimyasal yapılarını karakterize ettiklerini açıkladı. Ayrıca, 2021'de çevrim içi olarak yayınladıkları bir makalede, aynı ekip parçacıkları yok etmek için üç ilaç seti kullandıklarını ve semptomların azalmasını sağladıklarını duyurdu. Bazı hastalarda ise kanı filtrelemek için damarlara büyük iğneler yerleştirilerek uygulanan aferez yöntemini kullandıklarını açıkladılar.

Bu durum İngiltere'deki Liverpool Tropikal Tıp Okulundan Tilly Fox ve meslektaşlarının dikkatini çekti. Fox, öncelikle bu tedavinin etkinliği ve güvenliğine ilişkin herhangi bir kanıt olup olmadığını görmek için örnek çalışma aradıklarını, uzun COVID için kontrollü bir aferez çalışması bulamadıklarını ve bu tedaviyi haklı çıkaracak kanıtların nereden geldiğini gerçekten anlayamadıklarını bildirdi.

Söz konusu çalışmaya dair ikinci bir sorun ise mikro pıhtıların kendisiyle ilgili. Liverpool Tropikal Tıp Okulundan Rebecca Kuehn, mikro pıhtıların gerçek pıhtılar olmadığını, tıp dilinde pıhtının kandaki herhangi bir parçacık değil, trombosit adı verilen hücreler ile fibrin ya da fibrinojen adı verilen proteinleri içeren özel bir türü olduğunu belirtiyor. Ayrıca mikro pıhtılarda bu proteinlerin olduğundan ama trombositlerin bulunmadığından,

trombosit yerine ise amiloid adı verilen başka bir proteinin varlığından söz ediliyor. Bu durum klasik pıhtıları hedef alan tedavilerin bunlarda işe yaramayacağı anlamına geliyor. Öte yandan, uzun COVID'i araştıran başka bilim insanları da Güney Afrika'daki Pretorius'un çalışmasını takip ediyor. Sonuç olarak, mikro pıhtılara ilişkin kesin bir yanıt ancak çalışmalar tekrarlanıp doğrulandığında alınabilecek.

Bilim insanlarına göre bu noktadaki zorluk; söz konusu bağışıklık bozukluklarından hangilerinin uzun COVID'e özgü olduğunu, bunların mekanizmasının nasıl işlediğini ve çeşitli semptomlarla nasıl bağlantılı olduğunu bulmakta yattığını düşünüyor. New York Mount Sinai'deki Icahn Tıp Fakültesinden David Putrino ve meslektaşları geçtiğimiz yılın eylül ayında yayınlanan bir çalışmada uzun COVID sorunu yaşayan ve yaşamayan 275 kişinin bağışıklık sistemlerinin profilini çıkardıktan





by muratdeniz / iStock

## Ya Virüs Hâlâ Vücuttaysa!

Bağışıklık sistemiyle ilgili bu çalışmaların birçoğu, uzun COVID'li insanların bağışıklık sisteminde hâlâ bir enfeksiyonla savaşıyor gibi, kronik aşırı aktivasyon belirtilerinin bulunduğu sonucuna vardı. Ancak birçok araştırmacı bu sonucu basit bulduğu için yeterince ikna olmadı ve şüphelerini gündeme getirdi: "SARS-CoV-2 virüsü hâlâ bu insanların vücudunda mı?"

Pandeminin başlarında, virüs ilk birkaç haftadan sonra kan örneklerinde görülmediği için bu fikir yaygın olarak reddedilmişti. Ancak şimdi pek çok kişi bunun bir hata olduğunu düşünüyor. Eylül ayında yayınlanan bir derleme çalışmasında, Massachusetts'teki PolyBio Araştırma Vakfından Amy Proal ve meslektaşları, biyopsilerden ve otopsilerden elde edilen verileri derleyerek virüsün bağırsak astarı, deri ve akciğerler de dâhil olmak üzere birçok doku ve organda varlığını sürdürebildiğine dair kanıtları özetledi. "Ebola sonrası sendrom" gibi enfeksiyon sonrası diğer durumlarda da benzer bir viral kalıcılığın görüldüğü söyleniyor. Konuya dair ek bir istenmeyen durum da özellikle vücudumuzda saklanma konusunda son derece başarılı

sonra uzun COVID'e özgü bir işaret aramak için bir makine öğrenme algoritması kullandılar. Ekip, beyaz kan hücreleri popülasyonlarındaki değişikliklerden antikor tepkilerindeki değişikliklere kadar bir dizi farklılık tespit etti.

Bununla birlikte, uzun COVID olanlarda en büyük değişiklik hormonlarda gerçekleşti. Bu kişilerde, özellikle bağışıklık tepkisinin bir düzenleyicisi olarak bazı bağışıklık işlevlerini bastırmak, diğerlerini güçlendirmek gibi birçok işlevi olan kortizol hormonunun seviyeleri düştü. Normal koşullarda sabahları kortizol seviyelerinin zirve yapması beklenirken katılımcılarda düşük olduğu tespit edildi. Putrino bu sonucun uzun COVID ile ilişkili olduğunu düşünüyor.

Bu çalışmadan kısa bir süre sonra, geçen ekim ayında, benzer immünolojik değişiklikler

Hollanda'daki Rotterdam Üniversitesi Tıp Merkezinde Julia Berentschot liderliğindeki bir ekip tarafından da rapor edildi. Araştırmacılar, yorgunluk problemi yaşayan uzun COVID hastası 37 kişi ile yorgunluk sorunu olmayan 36 kişinin yanı sıra hiç COVID-19 geçirmemiş 42 kişinin bağışıklık sistemlerini inceledi. Uzun COVID hastalarında daha fazla yangı belirtisi ve bazı beyaz kan hücrelerinin düzgün çalışmadığına dair kanıtlar vardı. Buna ek olarak, daha şiddetli yorgunluğu olanlarda beyaz kan hücrelerinde kronik aktivasyon belirtileri görüldü.

Rotterdam Üniversitesi Tıp Merkezinden yardımcı yazar Hemmo Drexhage, bağışıklık sistemi bozukluklarının hormonlar ve beyin de dâhil olmak üzere diğer vücut sistemlerini bozabileceğine ve bazen depresyon gibi durumlara dahi neden olabileceğine dair kanıtların arttığını söylüyor.



olan herpes virüslerinde olduğu gibi pek çok insanın vücudunda gizli virüsler bulunması. Bu gizli virüslerin yeniden aktif hâle gelmesinin, kronik yorgunluk sendromu olarak da bilinen miyaljik ensefalomyelit gibi diğer kronik durumların yanı sıra uzun COVID'de de rol oynayabileceğine dair kanıtlar var.

Proal'a göre, virüsün vücuttaki kalıcılığı bazı insanlarda görülen kronik bağışıklık aktivasyonunu açıklayabilir. Ayrıca, daha önce yapılan çalışmalarla virüste bulunan diken proteininin

pıhtılaşmaya sebep olduğu gösterilmişti, bu nedenle virüsün kana geçme olasılığı da mikro pıhtıları açıklayabilir. Proal, uzun COVID hastalarının %30 ila %60'ının kanında diken veya diğer SARS-CoV-2 proteinlerinin görüldüğünü belirtiyor.

Virüsün kalıcılığı, Pennsylvania Üniversitesinden Maayan Levy'nin ekim ayında yürüttüğü ve uzun COVID hastalarının serotonin seviyelerinin düşük olma eğiliminde seyrettiğini gösteren bir çalışmada da vurgulandı. Araştırmacılar daha sonra

bunun arkasında karmaşık bir olaylar zinciri tespit etti. Kalıcı virüs kronik yangıya yol açmış, bu da bağırsakların gıdalarda bulunan önemli bir öncülü alma yeteneğini bozarak serotonin seviyelerini düşürmüştü ve dolayısıyla serotonin depolanmasını azaltmıştı. İşte bu düşük serotonin seviyelerinin de merkezî sinir sistemini etkileyerek uzun COVID'de gözlenen bazı bilişsel semptomların altında yatan neden olabileceği düşünülüyor.

Kalıcı semptomlar, 1918 Grip Pandemisi ve birçok Ebola salgını da dâhil olmak üzere başka bazı hastalıkların ardından da görülmüştü. Geçtiğimiz yılın ekim ayında yapılan bir araştırmaya göre, yaygın solunum yolu enfeksiyonları bile uzun süreli semptomlara yol açabiliyor. Elde edilen tüm bu veriler, viral enfeksiyonların uzun vadeli etkilerini anlama konusunda bilim dünyasının ne kadar ilerlediğini de gösteriyor. ■



## Kaynaklar

Atchison, C.J. ve ark., "Long-term health impacts of COVID-19 among 242,712 adults in England", Nature Communications, cilt 14, sayı 6588, 2023. <https://www.nature.com/articles/d41586-023-02269-2>

Ballouz, T. ve ark., "Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study", BMJ, cilt 381, 2023. <https://www.newscientist.com/article/mg26034670-800-long-covid-what-we-now-know-about-its-causes-and-possible-treatments/>