



# Çocuklarda COVID-19'un Uzun Dönem Nörolojik Etkileri

## Long-term Neurological Effects of COVID-19 in Children

Osman BÜYÜKŞEN<sup>1</sup>, Nihal Olgaç DÜNDAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atf:** Büyüksen O, Dündar NO. Long-term Neurological Effects of COVID-19 in Children. Forbes J Med 2023;4(2):109-15

### ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de ilan edilen pandemi döneminde şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs-2 enfeksiyonu geçiren pediatrik olgularda bazı nörolojik bulgular gözlenmiştir. Bu yeni virüsün merkezi sinir sistemine hematojen yolla veya periferik sinirden retrograd ve antegrad taşınma ile invaze olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak enfeksiyona yanıt olarak gelişen immünolojik anormallikler, enflamatuvar hasar ve vasküler faktörler virüsün nörolojik etkilerinin meydana gelmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu etkilerin uzun dönemdeki sonuçlarını belirtmek için akut enfeksiyondan 4-12 hafta sonra ortaya çıkan semptom ve anormallikleri içeren subakut Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) sendromu; akut enfeksiyondan 12 hafta sonra devam eden veya mevcut olan ve alternatif tanı ile ilişkilendirilemeyen semptom ve anormallikleri içeren post COVID-19 sendromu ve her iki dönemi içine alan post-akut COVID-19 sendromu tanımlanmıştır. Akut dönemde görülen baş ağrısı, baş dönmesi gibi spesifik olmayan belirtiler; anosmi, aguzi gibi nispeten daha spesifik belirtiler ile nöbet, inme gibi ciddi olabilecek komplikasyonlar COVID-19'un nörolojik etkileri arasında yer almaktadır. Bunun dışında uzun dönemde görülen yorgunluk, konsantrasyon düşüklüğü, iştah kaybı, kas-eklem ağrısı, nöropsikiyatrik semptomlar, hafıza bozuklukları, alıcı dil ve yürütücü işlevlerde zorluk, ağrı kesiciye dirençli migren benzeri baş ağrısı, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, iskemik ve hemorajik inme, hipoksik ve anoksik hasar, akut kritik hastalık miyopatisi ve nöropatisi görülebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, COVID-19, uzun dönem, nörolojik etki

### ABSTRACT

During the pandemic process announced by the World Health Organization on March 11, 2020, some neurological outcomes were observed in pediatric cases with Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2 infection. It is thought that this new virus invades the central nervous system by hematogenous route or by retrograde and antegrade transport from the peripheral nerve. In addition, immunological abnormalities that develop in response to infection, inflammatory damage and vascular factors play an important role in the neurological effects of the virus. In order to indicate the long-term conclusions of these effects; subacute Coronavirus disease-2019 (COVID-19) syndrome, which includes symptoms and abnormalities occurring 4-12 weeks after acute infection; post-COVID-19 syndrome, which includes symptoms and abnormalities that persist or are present 12 weeks after acute infection and cannot be associated with an alternative diagnosis and post-acute COVID-19 syndrome, which includes both periods, has been described. Non-specific symptoms such as headache and dizziness seen in the acute period; relatively more specific symptoms such as anosmia and agusia, and potentially serious complications such as seizures and stroke are among the neurological effects of COVID-19. In addition, long-term symptoms such as fatigue, difficulty in concentration, loss of appetite, muscle-joint pain, neuro-psychiatric symptoms, memory disorders, difficulty in receptive language and executive functions, migraine-like headache resistant to painkillers, posterior reversible encephalopathy syndrome, ischemic and hemorrhagic stroke, hypoxic and anoxic injury, acute critical illness myopathy and neuropathy can be observed.

**Keywords:** Child, COVID-19, long term, neurological effect

**Geliş/Received:** 16.01.2023

**Kabul/Accepted:** 16.06.2023

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

**Dr. Osman BÜYÜKŞEN,**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği,  
İzmir, Türkiye

**Tel.:** +90 506 727 97 53

✉ osman.buyuksen@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-4264-0095



## GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde görülen atipik pnömoni olgularının nedeninin yeni bir koronavirüs tipi olan Şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs2-(SARS-CoV-2) olduğu bildirildi. Bu yeni viral etken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı.<sup>1,2</sup> Devam eden süreçte COVID-19 hızlı bir şekilde dünya genelinde yayıldı ve bu salgın DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak kabul edildi.<sup>3</sup>

Pandemi süreci ile birlikte COVID-19'a bağlı etkilerin sadece solunum sistemi ile sınırlı olmadığı ve birçok sistemi veya organı etkileyebileceği görüldü. COVID-19'un azımsanamayacak derecede öneme sahip etkilerinden birisi de pediatrik olgularda görülebilen nörolojik tutulum ile buna bağlı bulgu ve komplikasyonlar olmuştur. Halen devam eden süreçte çeşitli merkezler tarafından COVID-19'un etkilerine yönelik yapılan biyolojik çalışmalar ve klinik gözlemler ışığında virüsün nörolojik etkileri ve etki mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Baş ağrısı, baş dönmesi, tat ve koku kaybı, miyalji gibi nörolojik belirtilerin yanında ensefalit, akut nekrotizan ensefalit, Guillain Barré sendromu (GBS), akut dissemine ensefalomyelit, inme gibi komplikasyonlar da pandemi sürecinde COVID-19'un pediatrik olgularda görülebilen nörolojik etkilerinden olmuştur.<sup>4</sup> Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların devam eden süreçte uzun dönemdeki nörolojik etkilerinin sonuçları da merak konusu olmuş ve bu konuda çeşitli literatür çalışmaları yayımlanmıştır.

Bu makalede pediatrik olgularda COVID-19'un uzun dönem nörolojik etkileri hakkında mevcut literatür bilgileri ışığında COVID-19'un nörolojik bulgularının etki mekanizması, uzun dönemdeki nörolojik etkileri, bu etkilerin tanımlanması ve uzun dönem prognozundan bahsedilmiştir.

## Patofizyoloji

SARS-CoV-2 yeni bir tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür. Daha önce solunum yolu semptomlarına neden olduğu bilinen diğer koronavirüs tiplerinden sebep olduğu klinik bulgular ile bu bulguların şiddeti ve etki mekanizması yönüyle farklılık gösterebilmektedir. Bu hastalarda görülebilen nörolojik bulguların ise COVID-19'dan kaynaklanıp kaynaklanmadığı, eğer öyleyse ne ölçüde etkili olduğu konusu tam olarak anlaşılammıştır. Diğer merak edilen konulardan biri ise nörolojik bulguların virüsün sinir sistemine birincil olarak verdiği hasardan dolayı mı yoksa enfeksiyonun sebep olduğu ikincil mekanizmalar ile mi olduğudur.<sup>4,5</sup>

SARS-COV-2'nin nöronal hücrelerde yayılma ve çoğalma eğiliminde olan nöroinvasiv ve nörotropik bir virüs olduğu bilinmektedir<sup>4</sup>. Bu invazyonu hücrelerin yüzeyinde bulunan

anjyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri aracılığıyla sağladığı gibi basigin ve neuropilin-1 (NRP-1) reseptörleri de önemli rol oynamaktadır. ACE2 reseptörleri solunum yolu epiteli, böbrek hücreleri, ince bağırsak, akciğer parankimi, vasküler endotel ve yaygın olarak santral sinir sisteminde astrositler, oligodendrositler, substantia nigra, ventriküller, orta temporal girus, posterior singulat korteks, olfaktor bulbusta bulunmaktadır.<sup>4-6</sup>

COVID-19 enfeksiyonu sonucunda ölen hastaların yapılan otopsilerin %30 ile %40'ında santral sinir sistemi hücrelerinde SARS-COV-2 RNA tespit edilmiştir.<sup>6</sup> Ayrıca enfekte hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) da SARS-COV-2 RNA tespit edilmiş çalışmalar mevcuttur.<sup>4</sup> Santral sinir sistemindeki bu invazyonu açıklayabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan en bilineni; virüsün kana geçip viremiye sebep olması sonrasında kan beyin bariyerini geçtiği hematojen yol; diğer bir yol ise periferik sinir hücrelerinden merkezi sinir sistemine doğru virüsün retrograd veya anterograd taşınması yoludur.

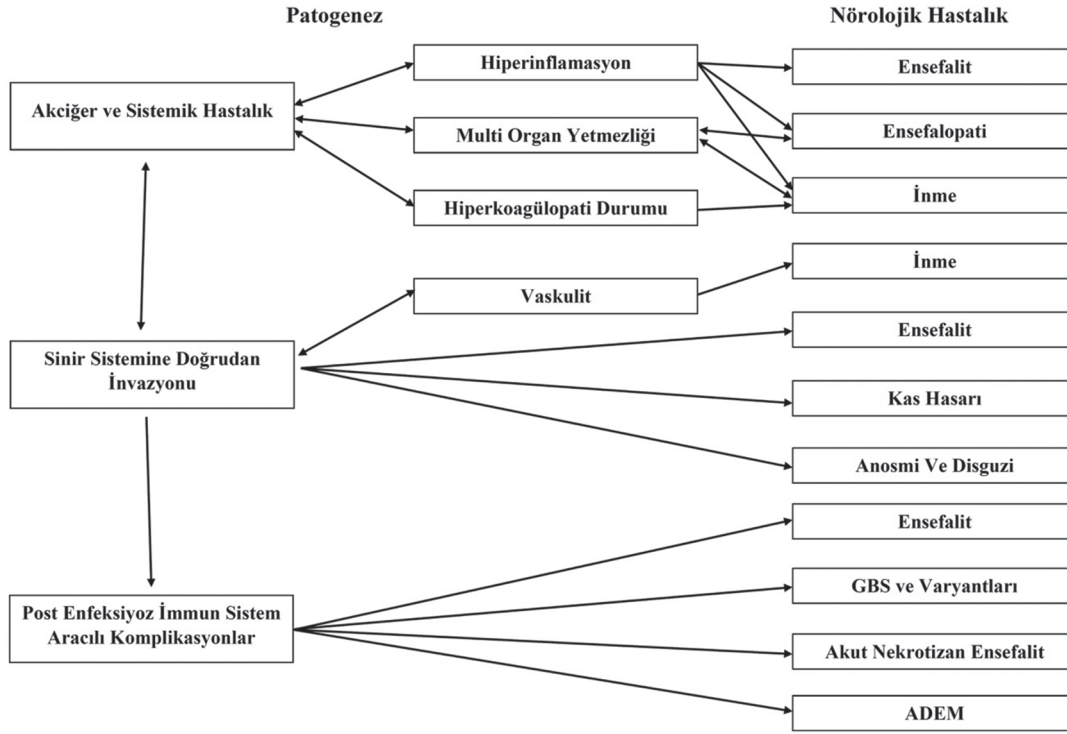
Kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeri birçok patojen ajan için geçişi engelleyen bir yapıya sahiptir. Fakat özellikle nörotropik virüslerde olduğu gibi SARS-COV-2'nin de bu bariyeri geçebildiği öne sürülmüştür.<sup>4,5</sup> Kan beyin bariyerini geçişinde;

- SARS-COV-2 ile enfekte monosit, granülosit ve lenfosit gibi konak hücrelerin endotel dışına geçişi (Truva atı),
- Endotelyal hücrelerin sıkı bağlantılarının bozulmasıyla virüsün parahüresel geçişi,
- Virüsün endotel hücrelerindeki reseptörleri kullanarak hücre içine geçişi ve sonrasında endotel hücrelerinden santral sinir sistemi hücrelerine geçişi yoluyla olabilmektedir.

Olfaktor epitel hücrelerinin enfeksiyonu sonrasında virüsün olfaktor sinir hücresine invazyonun ardından santral sinir sistemi hücrelerine taşınması diğer solunum yolu koronavirüslerinde olduğu gibi SARS-COV-2'nin de yayılım mekanizmalarından birisidir.<sup>4,5</sup>

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalardaki nörolojik bulguların virüsün direkt nöronal hücrelere invazyonu ile olabildiği gibi ikincil mekanizmalar ile de olabilmektedir. Bu bulguların nöronal, vasküler ve immün faktörler gibi birkaç farklı mekanizmanın beraber veya tek başına tetiklenmesi sonrasında oluşabileceğine dair görüşler; COVID-19 enfeksiyonunda görülen nörolojik bulguların klinik, radyolojik ve patolojik olarak heterojen bir görünümüne sahip olmasına açıklık getirebilmektedir. Biyolojik ve klinik gözlemlerde 3 mekanizma bu bulguların oluşmasında ön plana çıkmıştır.<sup>4,5,7</sup> Şekil 1'de<sup>4</sup> özetlenen bu mekanizmalar;

1. Akciğer hastalığı ve ilişkili sistemik hastalığın sebep olduğu multiorgan yetmezliği, hiperenflamasyon ve



**Şekil 1.** COVID-19'un nörolojik etkilerinden sorumlu mekanizmalar

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, ADEM: Akut dissemine ensefalomyelit, GBS: Guillain Barré sendromu

hiperkoagülopati durumuna ikincil olarak santral sinir sisteminin etkilenmesi,

2. SARS-COV-2'nin merkezi sinir sistemine doğrudan invazyonu,

3. Postenfeksiyöz immün aracılı komplikasyonlara ikincil gelişen santral ve periferik sinir sisteminin etkilenmesi ile olabilmektedir.

COVID-19 enfeksiyonunun akut dönemdeki etkilerinin yanı sıra geçen zaman ile birlikte postenfeksiyöz uzun dönem nörolojik sonuçları da önem arz etmektedir. Bunlar arasında kronik halsizlik, yaygın miyalji ile anksiyete, depresyon, uykusuzluk, obsesif kompulsif bozukluk, postravmatik stres bozukluğu gibi nöro-psikiyatrik semptomlar, migren benzeri baş ağrısı, konsantrasyon düşüklüğü ve hafıza bozuklukları görülmüştür.<sup>7</sup> Akut enfeksiyona yanıt olarak gelişen immünolojik anormallikler ve enflamatuvar hasar virüsün uzun dönemdeki belirtilerin ana nedeni olarak görülmektedir. Gelişen şiddetli sistemik enflamasyon, virüsün doğrudan nöroenflamasyonu, mikrovasküler tromboza bağlı gelişen komplikasyonlar ve nörodejenerasyona ait bulgular COVID-19'un uzun dönem etkileri ile örtüşmektedir. Birtakım farklı mekanizmaların da yine bu döneme katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Kronik düşük seviyeli nöroenflamasyon, bellek T hücre birikimi ve yeni antijenlere karşı yanıt verme yeteneğinin

azalması, disfonksiyonel lenfatik drenajın yanı sıra olfaktör epitelyumda gelişen viral invazyon sonrasında olfaktör kompleksi boyunca meydana gelen pasif difüzyon ve aksonal taşınmada da yine virüsün kalıcı etkilerin de rol oynayabilir. İmmün sistemin aktivasyon seviyesi ile bilişsel-davranışsal değişiklikler doğrudan ilişkili görülmektedir. Kritik hastalık sonrasında yoğun bakımdan taburcu edilen hastaların %20-40'ında bilişsel bozulma meydana gelmiştir. Bununla birlikte hafif geçirilen COVID-19 sonrası meydana gelen beyin sisi gibi bulgular disotonominin de sürece katkıda bulunabileceğini; bununla birlikte enflamasyon, mikrovasküler tromboz, kullanılan ilaçların iyatrojenik etkileri ve COVID-19'un psikososyal etkileri gibi COVID-19 sürecine ait olabilecek komplikasyonların da bu sürece katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.<sup>7</sup> Bir hipoteze göre SARS-COV-2'nin beyin sapında meydana getirdiği etkiye bağlı bulgular ile COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem nörolojik bulguları birbiriyle örtüşmektedir. Buna sebep olarak ise beyin sapında ACE2 ve NRP-1 reseptörlerin eksprese olmasına bağlı olarak virüsün beyin sapı hücrelerine invazyonu ile beyin sapında virüse bağlı enflamasyon ve vaskülopati gelişmesi sorumlu tutulmaktadır.<sup>6</sup>

SARS-CoV-2 koku alma duyusunda önemli değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler genellikle geçici olsa da COVID-19'lu birçok hastada aylarca süren koku alma

bozukluğu gözlenebilmektedir. Hayvan ve insanlarda yapılan otopsi çalışmalarında akut anosmiye neden olan mekanizmalar açıklanmaya çalışılmış olsa da kalıcı koku kaybının mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Bu amaçla uzun dönemde objektif testlerle koku kaybı saptanabilmiş 9 hastaya ait olfaktor epitelden alınan biyopsi örneklerinin incelendiği bir çalışmada; interferon-y eksprese eden T hücrelerinin yaygın bir şekilde infiltrasyonu, CD207 dendritik hücrelerin artışı, anti-enflamatuvar M2 makrofajlarının azalması da dahil olmak üzere miyeloid hücre serilerinde değişiklikler gözlenmiştir. Olfaktor sinir hücrelerinde epitel hücrelerine görece azalmanın olması ve SARS-CoV-2'nin dokudan elimine edilmesinden çok sonra T hücre aracılı enflamasyonun devam etmesi; COVID-19 sonrası uzun süreli koku kaybının mekanizması olabileceği gösterilmeye çalışılmıştır.<sup>8</sup>

SARS-COV-2 enfeksiyonunun uzun dönem etkilerinden olan miyalji ve yorgunluk yakınmaları olan 16 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi yapılarak COVID-19 ve miyopati ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastaların %75'inde EMG bulgusu olarak miyopati gözlenmiş, biyopsi incelemelerinin ise tamamında histolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler ise kas lifi atrofisi, hafif mitokondriyal değişiklikler, MHC-I ekspresyonu, T hücre infiltrasyonları ve kapiller endotel hücrelerinin bazal laminasındaki anormalliklerin yanı sıra özgül olmayan histolojik değişiklikleri de içerdiği belirtilmiştir. Buna bağlı olarak iskelet kaslarının SARS-CoV-2'nin ana hedefi olabileceği ve COVID-19 sonrası 14 aya kadar devam edebilen kas semptomlarına neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>9</sup> Öncesinde nöropati öyküsü ve riski olmayan fakat COVID-19 enfeksiyonu sonrasında periferik nöropati gelişen hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada; COVID-19 başlangıcından sonraki 1 ay içinde gözlenebilen küçük lifli duyuşal nöropati bulguları yaygın olarak saptanmıştır. Ayrıca daha az sıklıkta olmak üzere kritik hastalık aksonal nöropatisi ve multifokal demiyelinizan nöropatili hastalar da tespit edilmiştir. Bu bulgular COVID-19 enfeksiyonu sonrasında gelişen ağrılı karıncalanma parestezilerini ve yorgunluğunu açıklamaktadır.<sup>10</sup>

### Uzun Dönem Etkileri ile İlgili Tanımlamalar

COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem sonuçları görüldükçe bu dönemin tanımlamaları da pandemi sürecinde gelişim göstermiştir.

6 Ekim 2021'de DSÖ tanımlamasına göre 'post COVID-19'; olası veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan, genellikle COVID-19'un başlangıcından 3 ay sonra, semptomları en az 2 ay süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan kişilerde ortaya çıkar. Yaygın semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, bilişsel işlev bozukluğunun yanı

sıra diğerlerini içerir ve genellikle günlük işleyişi etkiler. Semptomlar akut bir COVID-19 epizodundan ilk iyileşmeyi takiben yeni başlangıçlı olabilir veya ilk hastalıktan devam edebilir. Semptomlar ayrıca zaman içinde dalgalanabilir veya tekrarlayabilir.<sup>11</sup>

Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü'nün (NICE-National Institute of Health and Clinical Excellence) yayınladığı COVID-19'un uzun dönem etkilerinin yönetimi kılavuzunda post COVID-19 sendromunun tanımlaması şu şekilde yapılmıştır; COVID-19 ile uyumlu bir enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen belirti ve semptomlar 12 haftadan uzun sürer ve alternatif bir tanı ile açıklanamaz. Genellikle birbiriyle örtüşen, zamanla dalgalanabilen, değişebilen ve vücuttaki herhangi bir sistemi etkileyebilen semptom kümeleri ile kendini gösterir. Post COVID-19 sendromu, altta yatan alternatif bir hastalık olasılığı değerlendirilirken 12 haftadan önce düşünülebilir. Klinik olgu tanımlarına ek olarak, "long COVID-19" terimi yaygın olarak akut COVID-19 sonrasında devam eden veya gelişen belirti ve semptomları tanımlamak için kullanılır. Hem devam eden semptomatik COVID-19 (4 ila 12 hafta arası) hem de post COVID-19 sendromu (12 hafta veya daha fazla) içerir.<sup>12</sup>

Nalbandian ve ark.'nın<sup>7</sup> 2021 yılında yayınladıkları çalışmada ise post-akut COVID-19 sendromu iki dönemde incelenmiştir (Şekil 2). Bunlar;

1. Akut COVID-19'un ardından 4-12 hafta sonra ortaya çıkan semptom ve anormallikleri içeren subakut veya devam eden semptomatik COVID-19 sendromu,
2. Akut COVID-19'un başlangıcından 12 hafta sonra devam eden veya mevcut olan ve alternatif tanı ile ilişkilendirilemeyen semptom ve anormallikleri içeren kronik veya post COVID-19 sendromudur.

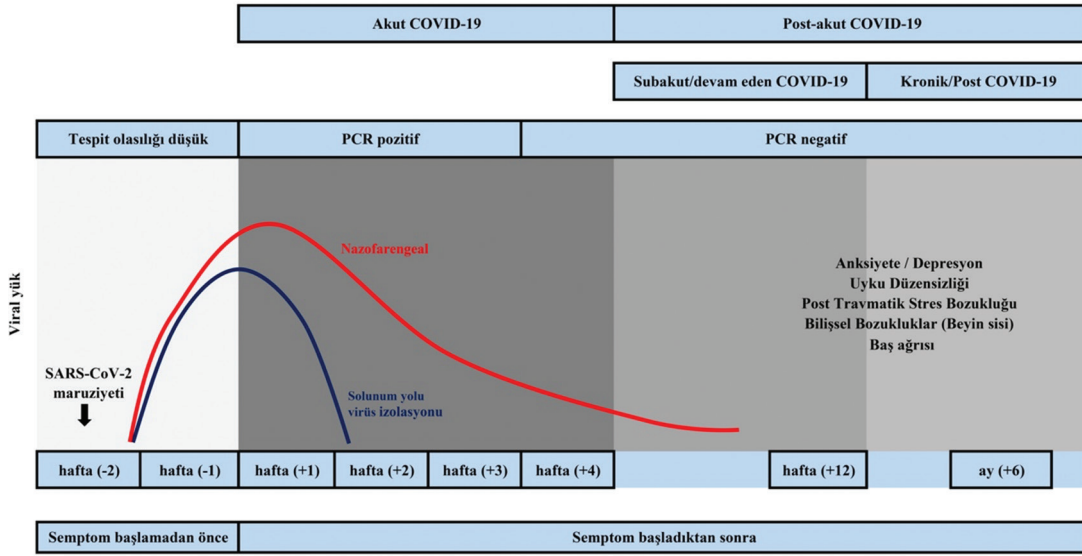
Groof ve ark.'nın<sup>13</sup> 2021'de yayımlanan ve 57 çalışmada 250.351 COVID-19 hastasının (yaş ortalaması 54,4 yıl) post-akut sekellerinin değerlendirildiği incelemede;

- Kısa dönem; akut COVID-19'dan 1 ay sonraki post-akut klinik belirtileri;
- Orta dönem; 2 ila 5 ay sonra devam eden ve yeni eklenen klinik belirtileri;
- Uzun dönem; en az 6 aydır mevcut olan klinik belirtileri ifade eden dönem olarak sınıflandırmıştır.

### Nörolojik Belirtiler

COVID-19'a yönelik yapılan çeşitli çalışmalar ve olgu bildirimleri ile birlikte virüsün sadece solunum yolu bulgularına sebep olmadığı; bununla birlikte deri, karaciğer, böbrek, kalp ve beyni de etkileyen geniş bir yelpazede organotropizme sahip olduğu anlaşılmıştır. COVID-19'un hızla yayılmasıyla birlikte artan olgu bildirimleri ile





**Şekil 2.** COVID-19 seyrine ait tanımlamalar

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs-2

nörolojik belirtiler de daha sık bildirilmeye başlanmıştır. Fakat 'nörolojik belirtiler' kategorisinin tanımı net olarak yapılmadığı için çalışmalar arasındaki veriler de değişiklik göstermektedir. Yapılan farklı çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda görülen nörolojik belirtilerin oranı %4,2 ile %84,4 arasında değişmektedir.<sup>4</sup> Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda görülen nörolojik belirtilerin mekanizmaları tam olarak bilinmediği için nörolojik semptomlar ile COVID-19 enfeksiyonu arasında nedensel bağlantı kurma konusunda dikkatli olunması gerekmektedir.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi gibi spesifik olmayan belirtiler; anosmi, aguzi gibi nispeten daha spesifik belirtiler ile nöbet, inme gibi ciddi olabilecek komplikasyonlar COVID-19'un nörolojik etkileri arasında yer almaktadır. COVID-19 enfeksiyonunda görülebilen nörolojik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların uzun dönem etkilerine yönelik olarak iki yüzden fazla bulgu atfedilmiştir. Bu bulguların önemli bir kısmı özgül olmayan ve toplumda sıklığı fazla olan yorgunluk, konsantrasyon düşüklüğü, iştah kaybı, kas-eklem ağrısı ve diğer koronavirüs tiplerinde de görülebilen postviral sendroma ait kronik halsizlik, depresif semptomlar ve uyku bozukluğu gibi bulgular sayılabilir. Diğer uzun dönem bulguları arasında kronik halsizlik, bazı nöro-psikiyatrik semptomlar (anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, postravmatik stres bozukluğu), ağrı kesiciye dirençli migren benzeri baş ağrısı, yüksek sitokin seviyelerine atfedilen geç başlangıçlı baş ağrısı, tat ve koku kaybı, hafıza bozuklukları, alıcı dil ve yürütücü işlevlerde zorluk, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu,

**Tablo 1. COVID-19 enfeksiyonuna ait nörolojik bulgular**

Santral sinir sistemi bulguları	Periferik sinir sistemi bulguları
Baş ağrısı Baş dönmesi Bilinç bozukluğu Konfüzyon Akut inme Hareket bozuklukları Ataksi Ensefalit Nöbet Nöropsikiyatrik semptomlar Ajitasyon	Anosmi Disguzi Disotonomi Akut enflamatuvar demiyelinizan polinöropati
COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019	

iskemik ve hemorajik inme, hipoksik ve anoksik hasar, akut kritik hastalık miyopatisi ve nöropatisi görülmüştür.<sup>7</sup>

Groof ve ark.'nın<sup>13</sup> 2021'de yayımlanan ve 57 çalışmada 250.351 COVID-19 hastasının (yaş ortalaması 54,4 yıl) değerlendirildiği incelemede nörolojik semptomları: Baş ağrısı, hafıza zayıflığı, konsantrasyon güçlüğü, bilişsel bozulma, anosmi, aguzi/disguzi olarak değerlendirmiştir. Bu değerlendirmede en yaygın semptomların konsantrasyon güçlüğü, hafıza zayıflığı ve bilişsel bozukluk olarak bildirilmiştir.

Zimmermann ve ark.'nın<sup>14</sup> COVID-19 enfeksiyonu geçiren 19.426 çocuk ve adolesan hastayı içeren 14 adet çalışmanın incelendiği çalışmada; post-akut COVID-19 döneminde nörolojik bulguların sıklıklarında belirgin farklılıklar görülmüştür. Bu bulgular; baş ağrısı %3-80, yorgunluk %3-

87, uyku bozukluğu %2-63, konsantrasyon güçlüğü %2-81, kötü koku veya anosmi %3-26 sıklıkta saptanmıştır. Bununla birlikte artan yaş, kadın cinsiyet, alerjik hastalık, enfeksiyon öncesi fiziksel ve mental kötülük durumu, daha uzun hastane yatışı, kalıcı semptomların daha sık ve ciddi olması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuk ve adölesan yaş grubundaki hastaların %44,8'inde post-akut COVID-19 bulguları (baş ağrısı, uyku güçlüğü, egzersiz-yürüyüş intoleransı) saptanmış olup bu bulgular; yaş, başvuru sırasındaki kas ağrısı ve yoğun bakım ünitesine yatış ile ilişkili bulunmuştur.<sup>15</sup> Öncesinde hastane yatış öyküsü olan çocuk hastaların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada yorgunluk, uyku problemleri, baş ağrısı, tat ve koku duyu kaybı COVID-19'un kalıcı semptomları arasında yer almış olup aynı çalışmada artan yaş, kadın cinsiyet, eşlik eden alerjik hastalık, gastrointestinal problemler, aşırı kilo ve obezite, ciddi akut COVID-19 enfeksiyonu, eşlik eden pnömoni ve nörolojik durumu post-akut COVID-19 bulguları için risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>16</sup> Yine benzer şekilde Behnood ve ark.'nın<sup>17</sup> yapmış olduğu meta-analizde artan yaş, kadın cinsiyet, altta yatan komorbid durumlar SARS-CoV-2 sonrası artmış kalıcı semptom riski ile ilişkili saptanmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuk hastaya ait komplikasyonların incelendiği bir çalışmada hastaların %1'inde nörolojik komplikasyon bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar içerisinde ensefalopati, nöbet, meningeal belirtiler içeren hastalar daha yüksek oranda görülürken, intrakraniyal kanama, kraniyal sinir felci, GBS, görme sorunları gibi komplikasyonlar daha nadir oranda görülmüştür.<sup>18</sup>

Devam eden pandemi süreci ile birlikte COVID-19 sonrası durum çalışmalarında kullanılan uzun sonuç listesi (temel sonuç seti) ışığında post-akut COVID-19'a ait nörolojik bulgular arasında; baş dönmesi, baş ağrısı, felç, otonomik işlev bozukluğu, titreme, nöbetler, tat alma/koku bozukluğu, bradikinezi, dismetri, konuşma güçlüğü/dizatri, uyuşukluk, GBS, anormal refleksler, trigeminal nevralsi, nevralsi/nöropati, parkinsonizm, denge sorunları, ensefalit, beyin fizyolojisi değişiklikleri, huzursuz bacak, anormal kas tonusu, konfüzyon, konsantrasyon/hafıza bozukluğu bildirilmiştir.<sup>19</sup>

## SONUÇ

SARS-CoV-2 solunum yolu bulguları dışında birçok sistemi etkileyebilen ve uzun dönemde çeşitli komplikasyonlara sebep olabilen bir virüs olarak kabul görmektedir. Önemli etkilerinden birisi de hastalarda görülebilen nörolojik tutulumla bağlı bulgulardır. Bu bulgular akut dönemde gelişebilen non-spesifik hafif bulgular olabileceği gibi, uzun dönemde ciddi olabilecek komplikasyonlar da olabilir.

Asemptomatik veya hafif solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren hastalarda nörolojik bulguların tanınması ve ilişkilendirilmesi ve ayrıca şiddetli geçirilen COVID-19 hastalığının non-spesifik komplikasyonlarını, doğrudan veya dolaylı olarak virüsün neden olduğu komplikasyonlardan ayırt etmek zor olabilmektedir.<sup>20</sup> Bu hastalarda görülen nörolojik belirtilerin mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar ışığında bu belirtilerin virüsün nöronal invazyon, vasküler ve immün faktörler gibi birkaç farklı mekanizmanın beraber veya tek başına tetiklenmesi sonrasında oluşabileceğine dair görüşler mevcuttur.<sup>4,5,7</sup> Görülen nörolojik bulguların COVID-19 ile ilişkilendirilmesi dikkatli yapılmalı ve kesin olgu tanımları kullanılmalıdır. Bu konuda biyolojik, klinik ve epidemiyolojik prospektif çalışmaların artması virüs ilişkili nedensel bağlantı kurma konusunda daha net bilgiler verecektir.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: N.O.D., Dizayn: N.O.D., Analiz veya Yorumlama: O.B., N.O.D., Literatür Arama: O.B., N.O.D., Yazan: O.B., N.O.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:555-7.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-3. Erratum in: *Nature.* 2020;588:E6.
3. Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Geneva, Switzerland; 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:636-44.
5. Shehata GA, Lord KC, Grudzinski MC, Elsayed M, Abdelnaby R, Elshabrawy HA. Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4081.
6. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12:573-80.
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-15.
8. Finlay JB, Brann DH, Abi Hachem R, et al. Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration

- and altered gene expression in olfactory epithelium. *Sci Transl Med.* 2022;14:eadd0484.
9. Hejbøl EK, Harbo T, Agergaard J, et al. Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: Evidence of skeletal muscle histopathology. *Eur J Neurol.* 2022;29:2832-41.
  10. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9:e1146.
  11. Organization WH. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>
  12. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/>
  13. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2128568.
  14. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e482-7.
  15. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahsavandi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* 2021;17:495-9. Erratum in: *World J Pediatr.* 2022.
  16. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59:2101341.
  17. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022;84:158-70.
  18. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2021;47:123.
  19. Munblit D, Nicholson TR, Needham DM, et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development. *BMC Med.* 2022;20:50.
  20. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767-83.