

Mektup

BİR İHTİMAL DAHA VAR: UYKU HASTALIĞI SALGINI

Sayın Editör,

Bir tıp ve psikiyatri tarihçisi olarak COVID-19 pandemisinin düşündüğü, endişe verici bir tarihsel olasılığa ve bir nöropsikiyatrik hastalığa dikkat çekmek istiyorum. COVID-19'dan iyileşen hastaların bazılarında ciddi nöropsikiyatrik bozuklukların gelişmeye başladığı yönündeki her bildirim, olgu sunumu, makale ve haber, yüzyıl önce yaşanan İspanyol Gribi dönemindeki önemli bir tartışmayı ve bir başka tehlikeli hastalık ile karşılaşma olasılığımızı hatırlatıyor: *Letarjik Ansefalit (encephalitis lethargica)* ya da nam-ı diğer *uyku hastalığı salgını*.

İspanyol Gribi ve Ansefalit İlişkisi

COVID-19 pandemisi, hem klinik açıdan hem de tarihsel açıdan en çok İspanyol Gribi pandemisi ile karşılaştırıldı. Genellikle bu iki pandemi arasındaki ilişki, “maske kullanımı” ve “sosyal mesafe kuralı” üzerinden kurulan pratik bir benzerlik ile sınırlı kaldı. İlginç bir şekilde, geçen yüzyılın en büyük pandemisi İspanyol Gribinin ruh sağlığı üzerindeki etkileri, kalıcı ve uzun süreli nöropsikiyatrik tehlikeleri hakkında çok az araştırma yapıldığını görüyoruz. Oysa İspanyol Gribinin devam ettiği yıllarda, hatırı sayılır ölçüde yaygın

bir başka tıbbi tartışma daha vardı: “ansefalit letarjik” ya da Türkiye’deki yaygın adlandırma ile “uyku hastalığı salgını”.

Henüz İspanyol Gribi pandemisi başlamadan evvel, 1916 yılı sonlarında, Viyana Üniversitesi Psikiyatri ve Nöroloji Kliniği’nde Dr. Constantin von Economo’nun birkaç hasta da sıra dışı nörolojik belirtiler fark etmesiyle başlıyor hikâye. Hastalarda tipik belirtiler olarak baş ağrısı, keyifsizlik ve huzursuzluk hali ile başlayıp fizyolojik uykuyu andıran bir uyuklama hali görülüyor. Dr. Economo, genellikle göz kaslarında kısmi felce benzer okulomotor sorunların eşlik ettiği bu aşırı uyku durumu ile karakterize olan klinik tablunun, o güne kadar bilinen hiçbir nörolojik hastalığa tam olarak uymadığını gözlemliyor (Lutters ve ark. 2018). Ertesi yıl yayımladığı makalede, sıra dışı belirtiler kümesinden oluşan bu yeni hastalığı *Encephalitis Lethargica (EL)* adıyla tanımlıyor. Daha sonra *Uyku Hastalığı Pandemisi (Sleeping Sickness Pandemic)* ya da *Von Economo Hastalığı* adıyla da anılan, bu ilk tanımlamanın ardından, önce Avrupa ülkelerinde ardından bütün dünyada bu tuhaf hastalık hakkında yeni haberler geliyor. 1919 yılına gelindiğinde tüm Avrupa ülkeleri, ABD, Kanada ve Hindistan’da hastalık yaygınlaşıyor. 1916 yılından 1930’lara kadar tüm dünyada yaklaşık 1 milyon kişinin hastalıktan etkilendiği tahmin ediliyor (Eghigian 2020, Ravenholt ve Foege 1982). 1930’lu yıllara kadar EL hakkında yaklaşık 9 bin makale yayımlanıyor (Peng 1993, Foley 2020). Bu makalelere Türkiye’den yazılanlar dahil değil ama söz konusu dönemi kapsayan karşılaştırmalı bir literatür çalışması yapılacak olsa, EL hakkında en çok yazı yayımlanan diller arasında Türkçenin de yer alacağını düşünüyorum.

Uyku Hastalığı Salgını

Bu konuda en çok yazan isim, Türkiye’de adı psikiyatriyle özdeşleşmiş hekim Mazhar Osman’dır. Hastalığın adlandırılmasından başlayalım:

“Bizde halk arasında uyku hastalığı tesmiye olunan [isimlendirilen] Ansefalit Letarjik tıp kitaplarının yazdığı hakiki uyku hastalığı değildir. Bu kitaplarda zikrolunan uyku hastalığının sebebi, tabiatı, seyri ve tedavisi büsbütün başkadır. Ancak hakiki uyku hastalığı bizim memleketimizde mevcut Ansefalit Letarjikin halkın lisanına ve anlayışına daha mülayim gelen *Uyku Hastalığı* namile ipkasında [adlandırılmasında] mahzur görmemekteyiz.” (M. Osman 1933).

Mazhar Osman, kendisinin yayımladığı aylık tıp dergisi *İstanbul Seririyatı*’nda 1920-1924 yılları arasında, *Uyku Hastalığı* hakkında 34 yazıdan oluşan bir tefrika kaleme almış, 1925 yılında ise bu yazıları da içeren *Uyku Hastalığı Salgını* isimli kitabı yayımlamıştır (M. Osman 1925). Söz konusu eser, EL ile ilgili erken yıllarda yayımlanmış dünyadaki birkaç kitaptan biridir. Mazhar Osman, bu dönemde uyku hastalığı salgını ile fazlasıyla meşgul olmuş, hatta İspanyol Gribinin neredeyse EL’den ibaret olduğunu iddia etmiştir: “1918-19 senelerinde İstanbul’da Grip, İspanyol, Paçavra hastalıkları namile müthiş salgın halinde devam edip birçok kurbanlar vermemize saik olan afetin Ansefalit Letarjik olduğuna şüphe yoktur.” (M. Osman 1933).

Hastalık hakkında yazan hekimlerden biri de Mazhar Osman’ın öğrencisi ve daha sonra meslektaşısı olan Nazım Şakir’dir. İspanyol Gribinden önce ansefalitin Türkiye’ye girmediğini belirten Nazım Şakir, 1918-1919 kışında İstanbul’da tespit ettiği ilk EL vakasını şöyle tarif etmektedir:

“Ben ilk vakayı Beşiktaş’ta görmüştüm. Gelibolu’da hastalanarak İstanbul’a gelen bu hasta genç bir kadın idi. Daima uyuyor, kolayca uyandırılabilir, konuşup yiyor ve tekrar uykuya dalıyordu. (...) Bir gün sonra hastayı tekrar gördüm, Ansefalit letarjik ihtimali olmasını beyan ettim. Bu ihtimal İstanbul’da o zamana kadar bence meçhul Ansefalit istilası karşısında olduğumuz şüphesini uyandırdı. Filhakika 1919 kanuni sanisinden [Ocak ayından] sonra vekayi [vakalar] tedricen fazlalaşmaya başladı. Her gün bir gün evvelkinden fazla Ansefalit teşhisi vaz olunmaya başladı. Ancak Ansefalit memleketimizde yeni bir hastalık olduğu için muktedir veya mütehasıs etıbbadan [tabiplerden] gayri meslektaşlar ansefalit teşhisini yapamıyorlar ve bu yüzden bir çok vekayi [vakalar] meçhul kalıyordu.” (N. Şakir 1933).

Hastalığın belirtilerine gelince, Mazhar Osman’a göre, uyku hastalığı önce üşüme, titreme, genel bir kırgınlık hali ve ağrılarla başlar. Bir iki gün sonra hastaların çoğunda, üç temel belirti görülür: uyku, çift görmek ve ateş. Hastalar gece gündüz uyumaya başlar, bazısı uyuyamaz ve yalnız gözkapakları kapalı şekilde yatarlar (M. Osman 1928; M. Osman 1925). *Uyku hastalığı* sadece nörolojik belirtilerle seyretmez, bir süre

sonra, psikiyatrik belirtiler eşlik etmeye başlar. Hastaların bazılarında duygu durumu daha derinden etkilenir; hayata karşı kayıtsızlık, isteksizlik, işten ve eğlenceden uzak durmak, so-kağa çıkmamak, pencereden dahi bakmayı istememek gibi. Şiddetli ataklar sırasında, ruhsal sorunların daha da arttığına dikkat çeken Mazhar Osman’ın, hastalık ve hastalar hakkında bazı ifadeleri damgalayıcı ve ağır benzetmeler içeren yazılarını, yayımlandığı yıllarda okuyanların “bu hastalığa yakalanmaktansa ölmeyi tercih edecek” bir korkuya kapılmış olmaları muhtemel. Şiddetli ataklar döneminde, hastalarda oluşan ruhsal belirtilerden, daha az korkutucu ve korkunç benzetmelerin olmadığı birkaç satırı okumak yeterli fikir verebilir:

“Had hamleler esnasında ruhî arazlar pek şiddetli olabilir. Mürteiş bezeyana [titremeli sayıklama] ve teşevvüş [şiddetli zihin karışıklığı] psikozlarına çok benzer. Hasta fevkalâde müteheyyiç [heyecanlı, coşkun] ve mütenebbih [uyanmış, uyarılmış] olur. Tamamen şaşkın ve sersem haldedir. Zemin ve zamandan katiyen haberdar değildir. Gözüne hayaller görünür, meşguliyet bezeyanları fazladır. (Tacirse işlerinden bahs eder, biletçi bilet paralarının hesabını yapar, âşık maşûkası için yanık şarkılar söyler, genç kız ayna karşısında saçlarını tarar, askerse boru sesleri işitir ve duvardaki silaha koşar). Ancak salgın zamanlarda ansefalit letarjik denilebilir. Diğer asabi arazların madum olduğu (mevcut olmadığı) sporatik vakalarda ansefalit letarjik kestirilemez.” (M. Osman 1925).

Mazhar Osman’a göre tartışmasız olan nokta ise hastalığın bulaşıcı olduğudur: “*Uyku hastalığı saridir; yani mikrobi vardır. Bu mikrop henüz keşfolunmamıştır.*” (M. Osman 1933).

Uyanışlar ve Unutmalar

Aradan yüzyıl geçmesine rağmen, ansefalit letarjikin etiyo-lojisi halen bilinmiyor. Kabaca iki teoriden bahsedilebilir: çevresel ve enfeksiyonel. Üçüncü bir teori ise otoimmunité. Economo, bu hastalığın İspanyol Gribi pandemisiyle birlikte artışını değerlendirirken, uyku hastalığının bir çeşit grip ansefaliti olma ihtimalini vurgulamıştı. Hastaların beyin dokusundaki bulgulara dayanarak, bunun virüs kökenli bir enfeksiyon olduğu sonucuna varmıştı. İlginç olan, İspanyol Gribinin etkisi tamamen ortadan kalktığı yıllarda, bu hastalığın hemen hemen aynı dönemde ortadan kalkmasıdır. 2004 yılında öne sürülen yeni çalışmanın hipotezi ise, hastalığın enfeksiyon sonrası otoimmün bozukluk olabileceği yönünde. 2009 yılında H1N1 grip pandemisi sırasında bazı Avrupa ülkelerinde narkolepsi vakalarının artması, İspanyol Gribi ile EL arasındaki bağı tekrar gündeme getirdi (Hoffman ve Vilensky 2017).

EL hastalığı, aslında Oliver Sacks’ın (2003), 1973 yılında yayımlanan *Awakenings (Uyanışlar)* kitabına konu olmuş ve eser 1990 yılında Hollywood’a uyarlanmıştı. Çoktan unutulmuş bir hikâye, doksanlı yıllarda ilginç bir seyirlik film olarak izlenmişti. New York’ta bir bakımevinde ansefalit sonrası

hastaların L-DOPA tedavisi ile canlanmasını, uyanışını konu edinen film; bir yandan Robin Williams ve Robert De Niro'nun yıldızını parlatırken diğer yandan salgın sonrası ansefalitin insanların hayatını nasıl söndürdüğünü gösteriyordu.

İspanyol Gribi ile nörolojik bozukluklar ve EL arasındaki ilişki çok uzun yıllar boyunca tarih araştırmalarına konu olmadı. Bu alandaki istisnai çalışmalardan birini yapan Mamelund (2003), 1872-1929 yılları arasını kapsayan dönemde Norveç'teki akıl hastanelerine yatışları incelediğinde şu sonuca ulaşmıştır: Akıl hastanelerine ilk defa yatırılan ve gribe atfedilen ruhsal bozukluklara sahip hastaların oranı, pandemiyi takip eden 6 yıl boyunca yıllık ortalama 7,2 kat artmıştır. İspanyol Gribi'nden sağ kalan hastaların beyanlarını incelediğinde ise uyku bozuklukları, depresyon, ruhsal dağınıklık, sersemlik hali, iş ile başa çıkmakta zorluk gibi belirtiler gösterdiklerini ortaya çıkarmıştır. Bir başka dikkat çekici araştırmaya göre, İspanyol Gribi pandemisinin ortaya çıkışından tam 4 yıl sonra EL vakaları zirveye ulaşmıştır; yani aslında aralarında ciddi bir eşzamanlılık söz konusudur (Foley 2009).

COVID-19 ve Ansefalit İlişkisi

İnsan koronavirüsünün merkezi sinir sistemindeki olası etkilerine ilişkin geçmiş yıllarda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bulaşıcı bir solunum patojeninin merkezi sinir sistemine sızabileceği ve beyin iltihaplanmasına neden olabileceği fikrini, insan koronavirüsü OC43 suşunu hayvan modellerinde test eden 2006 tarihli bir araştırmada, duyarlı fare örneklerinde OC43'ün aşılmasının ardından enfeksiyona bağlı olarak sinirlerin dejenerasyona uğradığı tespit edilmiş, ayrıca akut ansefalit geliştiği gözlenmiş ve virüsün kandan tamamen temizlenmesinin ardından viral RNA'ların birkaç ay daha kaldığı gözlenmiştir (Jacomy ve ark. 2006).

COVID-19 pandemisi ile birlikte, öncelikle SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sistemine olası girişleri ve etkileri gündeme geldi, ardından konuya ilişkin ilk makaleler yayımlandı, daha sonra ise ilk ansefalit vakası ve peşi sıra yeni ansefalit vakaları bildirilmeye başlandı (Ye ve ark. 2020, Wu ve ark. 2020). En erken tarihli çalışmalardan biri Çin'in Wuhan kentinde yapılan araştırmaydı; buna göre SARS-CoV-2 ile enfekte olup hastanede yatan 214 hastanın üçte birinden fazlasında (%36,4) farklı derecelerde nörolojik belirtiler görülmüştü. Araştırmacılar en çok görülen iki belirtinin baş ağrısı ve baş dönmesi (sersemlik hissi) olduğunu not etmişti (Mao ve ark. 2020). SARS-CoV-2'nin neden olduğu ilk viral ansefalit vakası, 4 Mart 2020'de Beijing Ditan Hastanesi'nden bildirildi ve COVID-19'un merkezi sinir sisteminde hasara yol açma potansiyeline dikkat çekildi (Xiang ve ark. 2020). Bir otopsi çalışması ise COVID-9 hastalarının beyin dokusunda ödem tespit edildiğini bildirdi (Xu ve ark. 2020).

COVID-19 hastalarında gözlemlenen nörolojik bozukluklar hakkında giderek daha fazla sayıda araştırma yayınlandı ve pandeminin ilk 6 ayı dolmadan bu konuda ciddi bir literatür birikti. Sistematik derlemelerde öne çıkan COVID-19 ile ilişkili temel nörolojik belirtiler ve bozuklukları şu şekilde sıralayabiliriz: koklama duyusunun azalması (hipozmi), baş ağrısı, halsizlik, değişen bilinç durumları, ansefalit, miyelin kaybı (demyelinizasyon), nöropati ve inme (Montalvan ve ark. 2020, Whittaker ve ark. 2020).

Yukarıda bahsettiğim tarihsel olasılığa doğrudan dikkat çeken iki kısa yazı ise yakın zamanda yayımlandı. Giordano ve arkadaşları (2020), virüsün merkezi sinir sisteminde yayılımının Economo'nun hipotezi ile örtüşebileceğine dikkat çekti. Enfeksiyonun etkilediği hastalarda olfaktör bulbustan başlayarak nörodejeneratif durumları tetikleyip tetiklemediğinin henüz bilinmemekte olduğunu hatırlatan yazarlar, nihayet söz konusu virüsün uzun vadede yaratacağı potansiyel nörolojik sekellerinin hafife alınmaması gerektiğini belirtmektedir (Giordano ve ark. 2020). Bardfam ve Zandifar (2020) ise *Encephalitis Lethargica'dan COVID-19'a: Önümüzde başka bir salgın mı var?* başlıklı yazıda, virüsün dirençli nörolojik lezyonlar üretebilme kapasitesine dikkat çekerek, tıpkı yüzyıl önce olduğu gibi ansefalit sonrası Parkinson belirtilerinin zamanla gelişebileceğini ve bunun yıllar sürebileceğini belirtmektedir.

SONUÇ

XX. yüzyılın genel olarak tıp tarihi, özel olarak da salgınlar tarihi açısından tam anlamıyla bir "unutma" ya da "hatırlama" yüzyılı olduğunu söylemek mümkündür. Tıp tarihçisi Snowden (2019) bu durumu "tarihsel bellek yitimi" ve "toplumsal bellek yitimi" olarak adlandırmaktadır. COVID-19 pandemisinin yarattığı "korku" ya da "tehlike" ile birlikte yüzyıl önceki İspanyol Gribi pandemisini hatırladık. Hastalığa neden olan etkeni biliyor olsak da hastalığı oluşturma ve etki mekanizmasının nasıl işlediği, hastalığın bedensel ve ruhsal etkileri hakkında henüz bütünüyle bilgi sahibi değiliz.

Yüzyıl önce milyonlarca insanın ölümüne neden İspanyol Gribininin, aynı zamanda EL'ye neden olup olmadığı konusu halen belirsizliğini korumaktadır ve yeni yapılacak tarih araştırmaları ile belki bu ilişki daha fazla aydınlatılabilir. COVID-19'un benzer bir ansefalit tehlikesine ve yıllar sonra ortaya çıkabilecek benzer klinik tablolara neden olup olmayacağını ise henüz bilmiyoruz fakat yüzyıl öncesinden farklı olarak bir avantajımız var: pandemi boyunca genel olarak nöropsikiyatrik bulguları özel olarak ise ansefalit vakalarını değerlendirirken bu tarihsel kanıtları dikkate alabiliriz ve hastalarda iyileşme sonrası bile uzun süreli takiplerin gerektiğini hatırlayabiliriz.

KAYNAKLAR

- Badrfam R, Zandifar A (2020) From encephalitis lethargica to COVID-19: Is there another epidemic ahead? *Clin Neurol Neurosurg* 196:106065.
- Eghigian G (2020) The Spanish flu pandemic and mental health: a historical perspective. *Psychiatric Times* 37: 26.
- Foley PB (2009) Encephalitis lethargica and the influenza virus-II, The influenza pandemic of 1918/19 and encephalitis lethargica: epidemiology and symptoms. *J Neural Transm* 116:1295–308.
- Foley PB (2018) The most important encephalitis lethargica monographs published during or immediately after the epidemic period. *Encephalitis lethargica: The mind and brain virus*. Springer-Verlag New York: 857-1058.
- Giordano A, Schwarz G, Cacciaguerra ve ark. (2020) COVID-19: Can we learn from encephalitis lethargica? *Lancet Neurol* 19:570.
- Jacomy H, Fragoso G, Almazan G ve ark. (2006) Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology* 349:335-46.
- Leslie A, Hoffman J, Vilensky A (2017) Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain* 140:2246-51.
- Lutters B, Foley P, Koehler PJ (2018) The centennial lesson of encephalitis lethargica. *Neurology* 90:563-7.
- Mamelund SE (2003) Effects of the Spanish influenza pandemic of 1918-19 on later life mortality of Norwegian cohorts born about 1900. University of Oslo Department of Economics Working Paper Memorandum 29.
- Mao L, Jin H, Wang M ve ark. (2020) Neurologic manifestations of hospitalized patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 77:1-9.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T ve ark. (2020) Neurological manifestations of COVID-19 and other corona virus infections: a systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg* 194-105921.
- Osman M (1925) *Zatü'd-dimağ-ı İstilâi : Uyku Hastalığı Salgını*. İstanbul: Kader Matbaası.
- Osman M (1928) *Akıl Hastalıkları*. İstanbul: Kader Matbaası.
- Osman M (1933) *Ansefalit letarjik (uyku hastalığı)*. *Sihhat Almanakı*. İstanbul: Kader Matbaası: 712-8.
- Peng S (1993) Reductionism and encephalitis lethargica, 1916–1939. *New Jersey Medicine* 6:459-62.
- Ravenholt RT, Foegen WH (1982) 1918 Influenza, encephalitis lethargica, parkinsonism. *The Lancet* 16/2 (1982):860-4.
- Sacks O (2003) *Uyanışlar*. Çeviri: Erhun Yücesoy, İstanbul: Yapı Kredi Yayınları.
- Snowden FM (2019) *Epidemics and Society: From the Black Death to the Present*. Yale University Press.
- Şakir N (1933) Bizde ansefalit letarjik. *İstanbul Seririyatı* 15:719-22.
- Xiang P, Xu XM, Gao LL ve ark. (2020) First case of 2019 novel corona virus disease with Encephalitis. *China Xiv*, T202003, p. 00015.
- Xu Z, Shi L, Wang Y ve ark. (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 8:420–22.
- Whittaker A, Anson M, Harky A (2020) Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand* 142:14-22.
- Wu Y, Xu X, Chen Z ve ark. (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other corona viruses. *Brain Behav Immun* 87:18-22.
- Ye M, Ren Y, Lv T (2020) Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun* 88:945-946.

Geliş Tarihi: 15.08.2020, **Kabul Tarihi:** 30.09.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 04.01.2021

Doç., Acıbadem Üniv. Tıp Fak., Tıp Tarihi ve Etik AD., İstanbul.

Dr. Fatih Artvinli, e-posta: fatihartvinli@gmail.com

<https://doi.org/10.5080/u25953>