



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Bilişsel İşlevler

Dr. Zhala Mursalova

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Neşe Direk Tecirli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2022

Teşekkür

Birlikte çalışmaya başladığımız günden beri bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, pek çok yönden bana yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Neşe Direk Tecirli'ye,

Her zaman ulaşabildiğim, tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım: Prof. Dr. Mehmet Raşit Tükel'e, Prof. Dr. Alp Üçok'a, Prof. Dr. Başak Yücel'e, Prof. Dr. Işın B. Kulaksızoğlu'na, Prof. Dr. Mine Özkan'a, Prof. Dr. Bilgin Saydam'a, Doç. Dr. Müge Bozkurt'a, Doç. Dr. Erhan Ertekin'e, Uzm. Dr. Irmak Polat'a,

Tez sürecimde önemli katkılarından dolayı Psk. Dr. Deniz Büyükgök'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma,

Benden uzakta olmalarına rağmen sevgilerini daima hissettiğim aileme, birçok şeyi paylaşmaktan gurur duyduğum dostlarıma,

Ve son olarak, bu süreçte hep yanımda olan eşim Oktay'a teşekkür ederim.

ÖZET

COVID-19 ENFEKSİYONU SONRASI BİLİŞSEL İŞLEVLER

AMAÇ: COVID-19 sonrası bazı belirtilerin beklenenden uzun sürmesi sonucunda meydana geldiği düşünülen Uzun COVID'in önemli belirtilerinden biri de bilişsel problemlerdir. Hastalıktan haftalar hatta aylar sonra ortaya çıkabilen bilişler sorunların hangi bilişsel işlevlerden kaynaklandığı halen net olarak bilinmemektedir. Bu alandaki çalışmaların büyük kısmı hastalık sırasında veya hastalıktan hemen sonrasına ait çalışmalardır ve hastalık geriledikten sonra bilişsel işlev sorunlarının olup olmadığına dair bilginiz azdır. Ek olarak, mevcut çalışmalarda yapılan nöropsikiyatrik değerlendirme, bilişsel işlevlerin farklı yanlarını kapsamamaktadır. Bu çalışmada COVID-19 sonrası, hastalığın üzerinden en az 6 ay geçtikten sonra bireylerin bilişsel işlevlerinin kapsamlı biçimde değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM: Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi COVID-19 İzlem Polikliniğince izlenen, erken dönem bulgusu anosmi olan hastaların kayıtlarından yararlanarak pulmoner tutulum, ensefalopati, entübasyon ve hipoksi öykülerine ulaşılması ve bu bireylerde hastalıktan 6 ay sonra bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya bu özellikleri taşıyan toplam 135 kişi alınmıştır. Katılımcılara Beck Anksiyete ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği uygulanmıştır. Nöropsikiyatrik değerlendirme için Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu- Sayı Menzili Alt Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Saat Çizim Testi, Sözel Akıcılık Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi yapmıştır.

BULGULAR: COVID-19 tanısıyla yatarak tedavi gören hasta grubu ile ayaktan tedavi gören hasta grubu arasında karşılaştırılma sonucunda Öktem Bellek Süreçleri Testinde yatan hasta grubunda anlık bellek puanı ayaktan hasta grubuna göre daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Odds Oranı: 0,62, %95 Güven Aralığı: 0,44-0,87, p=0,006).

SONUÇ: Özellikle yatarak tedavi gören hastalarda Uzun COVID olarak sık saptanan bilişsel şikayetlerin izlenmesi, çalışmamızın sonucuna göre de desteklenmektedir. Yatan hastalarda 6 ay sonrasında bilgiyi öğrenme ve kaydetmede sorun olduğu, belleğin etkilendiği gözlemlenmiştir. Bundan sonraki çalışmalarda daha uzun izlem süresinde, bilişsel belirtilerin sürüp sürmediğinin incelenmesi önemlidir.

ABSTRACT

COGNITIVE FUNCTIONS AFTER COVID-19 INFECTION

OBJECTIVE: One of the important symptoms of Long COVID, which is thought to occur as a result of some symptoms taking longer than expected after COVID-19, is cognitive problems. It is still not clear which cognitive domains are affected weeks or even months after the disease. Most of the studies in this area are carried out during or immediately after the disease, and we have little information on whether cognitive problems occur after the disease has regressed. In addition, the neuropsychiatric assessment in current studies does not cover different aspects of cognitive functions. In this study, it was aimed to comprehensively evaluate the cognitive functions of individuals after COVID-19, at least 6 months after the disease.

METHODS: In this study, it was aimed to evaluate cognitive functions 6 months after the COVID-19 in patients that were followed-up by the Istanbul Medical Faculty COVID-19 Outpatient Clinic. We obtained a case list including patients whom early signs are anosmia. Also, information including pulmonary involvement, encephalopathy, hypoxia and intubation history. A total of 135 people with these characteristics were included in the study. Beck Anxiety Scale and Beck Depression Scale were applied to the participants. For neuropsychiatric evaluation, Wechsler Memory Scale Enhanced Form-Number Range Sub-Scale, Stroop Test, Tracing Test, Clock Drawing Test, Verbal Fluency Test, Öktem Verbal Memory Processes Test were used.

RESULTS: The instant memory score was lower in the inpatient group in the Öktem Memory Processes Test compared to the outpatient group, and the difference was statistically significant (Odds Ratio: 0.62, 95% Confidence Interval: 0.44-0.87, $p=0.006$).

CONCLUSION: Long term cognitive problems which are frequently detected in Long COVID, is supported by our study. After 6 months, it was observed that there were problems in learning and recording information, and memory in hospitalized COVID-19 patients. In future studies, it is important to examine whether cognitive symptoms persist in a longer follow-up period.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
TABLolar DİZİNİ	VIII
EKLER DİZİNİ	IX
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
A. Pandemi	4
1. Tanım	4
2. Tarihçe	4
3. Genel Özellikler	5
4. Etkileri	6
B. COVID-19 Pandemisi	6
1. Etken	6
2. Kronoloji	7
3. Bulaş	8
4. Patogenez	8
5. Laboratuvar Tanısı	9
6. Tedavi	10
7. Belirti ve Bulgular	10
C. Uzun COVID	11
1. Varsayılan Patofizyoloji	12
2. Uzun COVID Bulguları	14
D. Bilişsel İşlevler	17
1. Bellek	17
a) Bellek Süreçleri	18
b) Sözel Bellek	19
c) Görsel Bellek	19
d) Epizodik Bellek	19
2. Yürütücü işlevler	20
3. Dikkat	20
4. Dil	21
5. Görsel Mekânsal İşlevler	21
III. YÖNTEM VE ARAÇLAR	22
A. Örneklem seçimi	22
1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	22
2. Çalışmadan dışlanma kriterleri	22
B. YÖNTEM VE VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	22
1. Sosyodemografik Veri ve Görüşme Formu	23
2. Beck Anksiyete Ölçeği	23
3. Beck Depresyon Ölçeği	23

4. Nöropsikolojik Değerlendirme.....	23
C. Veri Analizi	26
IV. BULGULAR	27
A. Sosyodemografik Veriler	27
B. COVID-19 İlişkili Klinik Veriler	28
C. Psikiyatrik Veriler	29
D. Nöropsikolojik Veriler	29
E. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları	32
V. TARTIŞMA.....	33
VI. SONUÇLAR	36
VII. KAYNAKLAR.....	37
VIII. EKLER	57
IX. ÖZGEÇMİŞ.....	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

COVID-19	Coronavirus disease
SARS-Cov-1	Severe Acute Respiratory Sendrome Coronavirus 1
SARS-Cov-2	Severe Acute Respiratory Sendrome Coronavirus 2
SSS	Santral Sinir Sistemi
ACE-2	Anjiotenzin Dönüştürücü Enzim 2
KBB	Kan Beyin Bariyeri
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
SARS	Severe Acute Respiratory Sendrome
CRP	C-Reaktif Protein
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
RNA	Ribonucleic acid
İFN- α	İnterferon-alfa
İFN- β	İnterferon-beta
İl-1	İnterlökin-1
İl-6	İnterlökin-6
İl-12	İnterlökin-12
İl-18	İnterlökin-18
İl-33	İnterlökin-33
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
TGF- α	Transforming Growth Factor-alfa
CCL2	Chemocine (C-C motif) Ligand 2
CCL3	Chemocine (C-C motif) Ligand 3
CCL5	Chemocine (C-C motif) Ligand 5
CXCL8	Chemocine (C-X-C motif) Ligand 8
CXCL9	Chemocine (C-X-C motif) Ligand 9
CXCL10	Chemocine (C-X-C motif) Ligand 10
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
RT-PCR	Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction
ELİSA	Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
İGM/İGG	İmmunoglobulin M/İmmunoglobulin G
FDA	Food and Drug Adminstration
TSSB	Travma Sonrası Stress Bozukluğu

OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
CD8+ T	Cluster of differentiation 8 positive T
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Test
WMS-R	Wechsler Memory Scale- Revised
MMSE	Mini Mental State Exam
MoCa	Montreal Cognitive Assesment



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sosyodemografik verilerin ana çalışma grubunda ve yatan/ayaktan hasta gruplarında karşılaştırılması	27
Tablo 2. Covid-19 ilişkili özelliklerin ana çalışma grubunda ve yatan/ayaktan hasta gruplarında karşılaştırılması	28
Tablo 3. Psikiyatrik özelliklerin ana çalışma grubunda ve yatan/ayaktan hasta gruplarında karşılaştırılması	29
Tablo 4. 1 Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi	30
Tablo 4. 2 WMS Sayı Menzili Alt Ölçeği.....	30
Tablo 4. 3 Stroop Testi	30
Tablo 4. 4 Saat Çizim Testi	31
Tablo 4. 5 Sözel Akıcılık Testi.....	31
Tablo 4. 6 İz Sürme Testi	32

EKLER DİZİNİ

Ek- 1: Etik Kurul Onayı	57
Ek- 2: Sosyodemografik Veri ve Görüşme Formu.....	59
Ek- 3: Beck Anksiyete Ölçeği	61
Ek- 4: Beck Depresyon Evanteri	62
Ek- 5: Öktem Bellek Süreçleri Testi	65
Ek- 6: WMS R Sayı Menzili Testi	67
Ek- 7: Stroop Testi	68
Ek- 8: Sözel Akıcılık Testi	68
Ek- 9: İz Sürme Testi A Formu	71
Ek- 10: İz Sürme Testi B Formu	73
Ek- 11: Saat Çizim Testi	74
Ek- 12: Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu.....	76

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Sars-COV-2) ilk olarak Çin’de 2019 yılı sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020’de tanımlanan ve 30 Ocak 2020’de, Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) tarafından acil halk sağlığı durumu ilan edilen duruma yol açan bir virüstür. Ülkemizde ilk doğrulanmış COVID-19 tanısı 11 Mart 2020 tarihinde konmuştur (1).Tüm dünyada binlerce insanın hastalanmasına, can kaybına ve yeti yitimine yol açan pandemi, hızlı yayılması, hakkında henüz nispeten az bilgi olması, toplum bağışıklığının ve özel bir tedavisinin olmaması, tanı testi ve koruyucu ekipman eksikliği, bulaşı sınırlamak için toplum temelli kısıtlama tedbirlerin uygulanmasında karşılaşılan zorluklar nedeniyle sağlık, politik, ekonomik ve sosyal refah düzeylerinde pek çok olumsuz etkiye yol açmaktadır (2).

Beyin, COVID-19'un hedefleri arasındadır ve hem doğrudan hem de dolaylı olarak çeşitli şekillerde beyin virüsten etkilendiği gösterilmiştir (3). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klasik geçiş yolu enfekte damlacıkların üst hava yolundan geçişi ve Anjiotenzin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmasıdır. Olası bir alternatif yol olarak ise oküler bulaşma gösterilmiştir. SARS-CoV-2, konakçı hücreye endositoz yoluyla girer. Viral kaplamadan sonra, virion salınır, ardından translasyon, replikasyon, virion montajı ve programlanmış hücre ölümünü indükleyen bir işlem olan yeni virion kaplama gerçekleşir. Virüs, sistemik dolaşımdan serebral dolaşıma birkaç yolla geçebilir. Olfaktör bulbus yoluyla enfekte nöronlardan transsinaptik geçiş ve periferik sinir uçlarının tutulumu ve sinapslar yoluyla santral sinir sistemine (SSS) retrograd bir şekilde yayılma yolu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarının nörogörüntüleme bulguları bunu kanıtlar niteliktedir. SARS-CoV-2 ayrıca iki farklı mekanizma ile kan-beyin bariyerini (KBB) geçebilir: KBB boyunca lökosit göçü ve endotele bağlanarak kanın mikrosirkülasyon içinde yavaş hareketi sayesinde enfekte lökositler ACE2 reseptörlerine bağlanabilir ve KBB'yi geçerek SSS'ye geçebilir. ACE2 reseptörleri nöronlarda, astrositlerde, oligodendrositlerde, motor kortekste, nöronların sitoplazmasında ve sempatik yollarda, genel olarak ise; akciğer alveolar epitel hücrelerinde, nazofaringeal ve oral mukozada, beyindeki endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde, karaciğerin vasküler endotelyumunda ve düz kas hücrelerinde, dalağın vasküler ve kırmızı pulp sinüs endotelinde ve böbrekte distal tübüller ve toplayıcı kanallarda bulunur (3).

SARS-CoV-2, diğer koronavirüslere benzer şekilde nörotropizm gösterir; beyin sapının viral enfeksiyonu, merkezi kardiyo-solunum kontrolüne zarar vererek hastalığın seyrini

zorlaştırabilir. Sistemik inflamasyonun yanı sıra nöroinflamatuvar değişiklikler, beyindeki proinflamatuvar moleküllerin artışı, nöroglial reaktivite, değişen nörokimyasal tablo ve nöronal ağların patolojik yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir. Yoğun korku ve sosyal kısıtlamaların neden olduğu çevresel stresle birlikte ortaya çıkan bu organik değişiklikler, majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, çeşitli psikozlar, obsesif-kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi nöropsikiyatrik patolojileri tetikleyebilir (4).

Bazı çalışmalarda sık görülen nörolojik belirtiler, bilinç değişikliği (%73), uyanıklık (%41), konfüzyon (%32) ve ajitasyon (%19) olarak gösterilmiştir. En sık saptanan görüntüleme bulguları olarak ise, 37 hastada görülen, medial temporal lobda yer alan sinyal anormallikleri (%43), hemorajik lezyonlar (%30), yaygın ve izole beyaz cevher mikrokannamaları ile değişken kontrastlı difüzyon ağırlıklı sekanslar (%24) tanımlanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda intraserebral hemorajik lezyonlar daha şiddetli klinik prezentasyon ve yoğun bakım ünitelerinde daha yüksek yatış oranı ile ilişkilendirilmiştir (5). Nörogörüntüleme bulgusu olan hastaların %92,5'inde, genel olarak hastaneye yatan hastaların %1,1'inde akut inme en sık bulgu olarak saptanmış ve kötü gidişle ilişkilendirilmiştir (6). Uzun süreli veya kalıcı bilişsel bozukluğun akut hastalık iyileştikten sonra da devam edeceğine dair artan bir endişe vardır (7). Dahası, COVID-19'dan kurtulanlar, yıllar sonra nörodejeneratif hastalık geliştirme riski taşıyor olabilirler (8).

Hastaların yaklaşık %10-35'i, kalıcı bazı semptomlardan şikayet etmeye devam etmektedir ve bu durum “Uzun COVID” olarak adlandırılmıştır. Bu hastalar aşırı egzersiz intoleransı, uyku bozuklukları, ağrı sendromları, hafif ateş, baş dönmesi, nefes darlığı ve bilişsel zorluklardan şikayet etmektedir (9).

Bir meta-analiz sonucuna göre COVID-19 sonrası hastaların %27'de hafıza sorunları, %22'de dikkat bozukluğu saptanmış ve hastaneye yatışın bellek sorunlarının görülme sıklığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Yapılan başka bir çalışmada halsizlik (%58), baş ağrısı (%44), dikkat bozukluğu (%27), saç dökülmesi (%25) ve nefes darlığı (%24) gibi semptomlar tanımlanmıştır (11). Hastalar iyileştikten en az 12 hafta sonra bireylerin üçte birinde kalıcı yorgunluk, bireylerin beşte birinden fazlasında ise bilişsel bozukluklar dikkati çekmektedir (12). Üstelik hastalıktan haftalar hatta aylar sonra ortaya çıkan bilişler sorunlar, yorgunluk ve baş ağrısını kapsayan kalıntı belirtiler, sadece ciddi şekilde etkilenen hastalarda değil, ayaktan seyreden vakalarda da görülmektedir (13).

COVID-19 sonrası bilişsel eksiklikler, özellikle dikkat, yürütücü işlevler ve bellek ile ilişkilendirilmektedir. Kalıcı gibi görünen bu semptomlar hastalığın şiddeti, bilişsel veya zihinsel sağlık sorunlarının ciddiyetiyle ilişkilidir (14). Bilişsel sekellerin seyri, şu anda uzunlamasına veri eksikliği nedeniyle sınırlıdır (15).

Hastaların yaklaşık %20-30'da çeşitli nöropsikiyatrik (baş ağrısından konfüzyona) bulguların olduğu bildirilse de uzun dönemde ortaya çıkan bilişsel bozukluklar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle gelecekteki araştırmalar, altta yatan nedenleri ve mekanizmaları belirlemeye amaçlamalıdır. Özellikle akut hastalık sırasında serebrovasküler ve nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda COVID-19 hastalarının bilişsel takibi önem kazanmaktadır (16).

Bu alanda yapılan çalışmaların büyük kısmında hastalıktan kısa süre sonraki ya da hastalık esnasında olan bilişsel işlevler incelenmiş ve burada incelenen bilişsel işlevler için sadece kısıtlı sayıda test kullanılmıştır. Bu tez çalışmasında COVID-19 enfeksiyonundan en az 6 ay sonra olan bilişsel işlev sorunlarının kapsamlı bir bilişsel bataryayla incelenmesi ve bu bilişsel işlev problemlerini yordayan klinik değişkenlerin saptanması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Pandemi

1. Tanım

Eski Yunanca kökenli bir kelime olan pandemi; “tüm” anlamına gelen “pan” ve “insanlar” anlamına gelen “demos” kelimelerinin birleşmesinden oluşmakta olup “tüm insanları kapsayan” anlamını taşıyan bir kelimedir (17). Belli bir bölgenin dışına çıkarak, büyük bir nüfusu, kıtayı veya tüm dünyayı etkisine alan salgın hastalıklar pandemi olarak tanımlanmaktadır (16–18). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre pandemi eşzamanlı olarak tüm dünyada veya yaygın olarak insanların önemli bir kısmını tehdit ettiği belirlenen bulaşıcı hastalıkların ifade biçimidir (19). Bir salgın hastalığın pandemi ilan edilebilmesi DSÖ’nün değerlendirmesine bağlıdır. DSÖ’nün bir salgın hastalığı pandemi ilan edebilmesi için üç ana unsur bulunmaktadır; bunlar a) etkenin yeni olması veya mutasyon ile özellikleri değişmiş daha önce enfeksiyona neden olan bir etken olması, b) insanlar arasında kolay yayılımı ve c) sürekli ve kolay bulaşıyor olmasıdır (20).

2. Tarihçe

Tarih boyunca kayıtlara geçen çok sayıda pandemi görülmüş olup, çok sayıda insanın ölümüne neden olmuştur. Pandemilerin, insanların ve toplumların gelişimleri üzerine çok çeşitli etkileri olduğu bilinmektedir. Ayrıca ekonomi, politika, bilimde yeniliklere ve değişikliklere yol açmıştır (21).

İnsanlık tarihini etkileyen ilk salgın hastalığın milattan önce 430-426 yılları arasında görülen “Atina Vebası” olduğu ve nüfusun %25’inden fazlasının kaybedildiği bilinmektedir (22). Milattan sonra 165-180 yıllar arasında görülen “Antoninos Vebası” ise daha büyük bir alanda görülmüş olup daha yıkıcı etkileri olmuştur (20). Milattan sonra 6. yüzyılda Etiyopya’da başlayan ve Asya-Avrupa’ya kadar yayılan “Justinianus Vebası” sadece Roma İmparatorluğu’nun nüfusunun %40’nın kaybına neden olmuştur (20,22). Dünya tarihinde bilinen en büyük pandemilerden bir tanesi de 14. yüzyılda görülen “Kara Ölüm” adı verilen veba salgınıdır. Rusya’dan başladığı ve sonrasında Avrupa, Asya ve Afrika’ya yayıldığı bilinmekte ve nüfusun %40’nın kaybedildiği tahmin edilmektedir (15).

Yakın tarihli yaşanmış olan 1918-1919 yılları arasında görülen “İspanyol Gribi” pandemisinin 20-40 milyon insanın ölümüne neden olduğu bilinmektedir (15). 1957 yılında görülen “Asya Gribi” pandemisinin ise dünyada yaklaşık 1-4 milyon kişinin ölümüne neden

olduğu tahmin edilmektedir (23). 1968 yılında “Hong Kong Gribi” pandemisinin yaklaşık 3 yıl sürdüğü ve 4 milyona yakın insanın kaybedilmesiyle sonuçlandığını söyleyebilmek mümkündür (16). 2009 yılında ortaya çıkan “Domuz Gribi” pandemisi ilk olarak Meksikada görülmüş olup tüm dünyaya yayılmış ve yaklaşık 500 bin insanın ölümüne neden olmuştur (24).

Yakın tarihli koronavirüs kaynaklı iki salgın vardır. Bunlardan ilki 2002 yılında Çin’de ortaya çıkarak yaklaşık 770 kişinin ölümüne yol açan SARS’tır (25). Diğeri ise 2012 yılında Ürdün ve Suudi Arabistanda görülen ve yaklaşık 850 kişinin ölümüne neden olan MERS salgınıdır (26).

3. Genel Özellikler

İnsanlık tarihi boyunca görülen pandemilerin incelenmesi sonrası bazı ortak özelliklerinin olduğu görülmektedir. Bu özelliklerin önemli bir kısmı pandemi ilan edilmesi ile ilgili olsa dahi bu özelliklerin bilinmesi pandemi kavramının anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

Pandeminin en önemli özelliklerinden bir tanesi geniş coğrafi bölgelere yayılıyor olmasıdır (21). Genellikle bir bölgede görülmeye başladıktan sonra diğer bölgelere yayıldığı bilinmektedir. Domuz Gribi pandemisinin 178 ülkede görülmesi yayılımın ne kadar geniş olabileceğinin anlaşılmasını sağlayabilir (27). Bu nedenle pandemilerin küresel ve bölgesel olarak sınıflandırılması söz konusudur (28). Pandemilerin bir diğer özelliği ise pandemiye neden olan etkenin ya yeni bir organizma olması ya da daha önceden bilinen bir organizmanın varyantının olmasıdır. Bu varyantlar genellikle mutasyon sonucu oluşmaktadır. Bununla birlikte aynı etkenin birden fazla kez pandemiye neden olabileceği düşünülmektedir (29). Bir diğer önemli özellik ise hastalığın kendine özgü bir yayılım yolunun olmasıdır. Yani hastalık bir bölgede görülmeye başlar ve sonrasında hızla geniş coğrafi bölgelere yayılır. Tarihteki tüm pandemilerde bu şekilde olduğu bilinmektedir ki, hastalıktan korunmakta uygulanan karantina yönteminin sebebi de budur (30).

Tüm dünyada görülüyor olsa bile mevsimsel grip gibi bazı enfeksiyonlar pandemi olarak nitelendirilmemektedir. Bunun sebebi olarak hastalığın önem derecesi yani mortalite ve morbidite yükü olarak gösterilmektedir (31). Ayrıca pandemilerin önemli özelliklerinden bir tanesi de hızlı yayılım gösteriyor olmalarıdır. Öyle ki yavaş yayılım gösteren ve önem derecesinin düşük olduğu Batı Nil Virüsü gibi bazı enfeksiyonlar pandemi olarak değerlendirilmemiştir (32). Pandemilerin doğası gereği hızlı yayılabilmesi ve mortalite morbidite yükünün fazla olabilmesi için hastalığın toplumsal bağışıklığının düşük olması gerekmektedir .Pandeminin bir diğer önemli özelliği ise hastalığın etkenin doğrudan veya

dolaylı olarak bulaşıcılığının bulunmasıdır (29). Son olarak pandemilerin genel olarak pikler şeklinde ilerlediği unutulmamalıdır (33).

4. Etkileri

Tarih boyunca görülen pandemilerin insan hayatına doğrudan ve dolaylı olarak etkilerinin olduğu muhakkaktır. Öncelikle pandemilerin insan sağlığı üzerine mortalite ve morbidite bağlamında önemli etkileri bulunmaktadır (34).

Pandemilerin en önemli etkilerinden bir tanesi de ekonomi üzerine oluşturduğu olumsuz sonuçlardır. Pandeminin doğrudan ve dolaylı olarak oluşturduğu maliyetlerin yanı sıra ekonomik istikrarsızlık ve öngörülemezlik piyasaları olumsuz etkilemektedir. Bu ekonomik maliyetler devletler ve kurumların çok zor durumlarda kalmalarına neden olabilmektedir. Sağlık sistemi ile ilgili personel, ilaç, tıbbi ekipman artışı gibi maliyetlerin artışı dikkat çekicidir (35). Ayrıca küresel bağlamda bakıldığında hastalığın neden olduğu iş gücü kaybı ciddi bir sorun olarak görülmektedir (36). Bununla birlikte pandeminin bireyler üzerine oluşturduğu en önemli ekonomik yüklerden bir tanesi de işsizliktir (37).

İnsanların yaşam tarzlarını, davranışlarını, alışkanlıklarını ve iş faaliyetlerini etkileyen pandemilerin önemli sosyal etkileri olmaktadır. Pandemiler süreç içerisinde etken olan organizmaya ve bulaş yönetmelerine bağlı olarak insanların sosyal kısıtlılıklara maruz kalmalarına yol açmaktadır (38). Bu kısıtlılıklar genellikle tüm popülasyonu kapsamaktadır. Seyahat kısıtlılıkları, okullar, alışveriş merkezleri gibi kalabalık insan popülasyonlarının bulunduğu yerlerin kapanması, sokağa çıkma kısıtlamaları tüm insanları etkilemektedir (39). Ayrıca insanların sosyalleşme ihtiyacını karşılanamamasının ruhsal ve ekonomik çeşitli etkileri olmaktadır (40).

B. COVID-19 Pandemisi

1. Etken

Koronavirüsler (CoV) ilk olarak 1965 yılında tanımlanan pozitif kutuplu, tek zincirli genoma sahip RNA virüsleridir (41). Zarfları üzerindeki glikoproteinlerin taç benzeri bir görünüm oluşturması nedeniyle Latince de “taç” manasına gelen “korona” ismini almışlardır. İnsan ve hayvanların solunum, sindirim ve sinir sistemlerinde enfeksiyona neden olabilmektedirler (42). İnsanlarda bilinen yedi farklı CoV türünün enfeksiyona neden olduğu ve sağlıklı insanların %2’sinde taşıyıcı olarak bulundukları tahmin edilmektedir. İnsanlardaki akut solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10’nun etkeni oldukları bilinmektedir (43).

COVID-19 hastalığına neden olan koronavirüs ilk olarak 2019 yılında ayrıştırılmasının ardından “Yeni tip koronavirüs-2019” (2019-nCoV) olarak adlandırılmıştır. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından değerlendirmeler sonrasında ise SARS salgınına neden olan virüse benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmasına karar verilmiştir (44,45). SARS-CoV-2 β -koronavirüs ailesinin bir üyesi olup zarflı, yüzeyinde diken benzeri çıkıntıları vardır. 60-140 nm çap boyutlarına sahiptir .SARS-CoV-2 virüsünün yarasalarda bulunan bir suştan mutasyona uğrayarak insanlarda hastalık yapabildiği düşünülmektedir (43).

SARS-CoV-2 virüsünün hücre yüzeyine ACE-2 reseptörleri üzerinden tutunduğu belirlenmiştir. Bu bağlanma membranda bulunan Spike proteini ile konak hücrenin ACE-2 reseptörüyle etkileşim haline geçmesiyle oluşmaktadır (46). Böylelikle membran füzyonu gelişmekte ve konak hücreye girebilmektedir (47). SARS-CoV-2’nin daha önceki koronavirüslerle karşılaştırıldığında Spike proteinlerinin bağlanma duyarlılıklarının yüksek olması, bulaşıcılığını artırmaktadır (48).

2. Kronoloji

Aralık 2019’da Çin Halk Cumhuriyeti’nin Hubei eyaletinin büyük sanayi kentlerinden biri olan Wuhan’da nedeni bilinmeyen viral pnömoni vakaların bulunduğu tespit edilmiştir(49). Aralık 2019 da bu vakalardan ilk ölümün gerçekleştiği gözlemlenmiştir (50). 30 Ocak 2020 de DSÖ tarafından nedeni bilinmeyen 44 pnömoni hastasının olduğu raporlanmıştır. 8 Ocak 2020 de yapılan incelemeler sonrasında yeni karşılaşılan bu vakaların nedeninin 2019-nCoV olduğu tespit edilmiş ve genetik analizler sonrası 22 Ocak 2020’de DSÖ tarafından duyurulmuştur (51–53). Yayılım yeri olarak Wuhan Güney Çin Deniz Tıptancı Pazarı olduğu tahmin edilmektedir (51).

21 Ocak 2020’de sağlık çalışanlarında enfeksiyonun görünmesi üzerine virüsün insandan insana geçtiği anlaşılmış ve ilk önlemler alınarak havaalanları, tren istasyonları ve otoyollar kapatılmıştır (54). Ardından Çin Halk Cumhuriyeti tarafından çeşitli önlemler alınarak karantina şartları sağlanmış ve sağlık sistemine destek başlamıştır. Yapılan filogenetik çalışmalarda ise hastalığın ilk olarak 2019 yılı ekim-kasım aylarında görülmeye başladığını göstermiştir (55).

DSÖ COVID-19 salgını için 30 Ocak 2020’de uyarılarda bulunmuş ve durumu “Uluslararası Önem Arz Eden Halk Sağlığı Acil Durumu” olarak nitelendirmiştir. Yayılımı azaltmak için izolasyon, erken teşhis, hızlı tedavi ve enfekte takibini önermiştir (56). Enfekte

kişilerle temasta koruyucu ekipmanların kullanılması önerilmiş, kamusal alanlarda ateş ölçümü ile taramalara başlanmıştır (57,58).

COVID-19 Çin dışında ilk kez 13 Ocak 2020'de Tayland'da 16 Ocak'ta Japonya ve 19 Ocak'ta Güney Kore'de tespit edilmiştir. DSÖ 16 Şubat 2020'de 25 ülkede 51587 vaka olduğunu açıklamıştır (58,59). DSÖ 11 Mart 2020'de 114 ülke ve 118000 üzerinde vaka olduğunu açıklayarak COVID-19 salgınını resmi olarak pandemi ilan etmiştir (1). DSÖ verilerine göre, dünya genelinde 17 Haziran 2021 itibariyle 176 milyondan fazla vaka ve 3,8 milyondan fazla ölüm olduğu bilinmektedir.

COVID-19 ile T.C. Sağlık Bakanlığı'nın girişimi ile mücadeleye 10 Ocak 2020'de başlanmış ve Bilimsel Danışma Kurulu kurulmuştur. İlk doğrulanmış COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de rapor edilmiştir (60). T. C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 17 Haziran 2021 itibariyle 5,3 milyondan fazla vaka ve 49 binden fazla ölüm olduğu bilinmektedir (61).

3. Bulaş

COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS-CoV-2 virüsünün ana bulaşının damlacık yoluyla olduğu bilinmektedir. Bu bulaş yöntemi ile etkenin iki metre mesafeden bulaşabildiği gösterilmiştir (62). Bunun yanı sıra kişilerin ortama yaydıkları virüsleri bulundukları yerlerden temas yoluyla ellerine almaları ve sonrasında ağız, burun ve göz mukozasına ulaşması diğer önemli bulaş şekillerinden biridir (62). Ayrıca enfekte kişilerin kan, serum, idrar ve fekal örneklerinde virüs tespit edilmiştir (63). COVID-19 hastalığı için inkübasyon süresinin ortalama 5-6 gün olduğu bu sürenin 2 ila 14 gün arasında değişebileceği gösterilmiştir .Bununla birlikte bulaştırıcılık için net bir süre belirlenememiştir (64). Bulaştırıcılığın semptomların başlamasından 1-2 gün önce başladığı ve semptomların gerilemesinden sonra bittiği düşünülmektedir (65,66).

4. Patogenezi

SARS-CoV-2, konakçıda hedef hücre reseptörü olan ACE-2'ye bağlanır. Virüsün akciğer hücrelerinde aktif replikasyonu ve salınımı; ateş, miyalji, baş ağrısı ve solunum semptomları gibi spesifik olmayan semptomlara yol açtığı düşünülüyor (67). Deneysel bir hamster modelinde, virüsün koku alma epitelindeki hücrelerde geçici hasara neden olarak hastalıkta yaygın olarak görülen geçici tat ve koku kaybını açıklayan koku alma işlev bozukluğuna yol açtığı görülmüştür (68). ACE-2 reseptörlerinin farklı dokulardaki dağılımı, enfeksiyon bölgelerini ve hasta semptomlarını açıklayabilir. ACE-2 reseptörleri böbrek, kan

damarları, bağırsak ve endotel hücreleri gibi diğer organların epitelinde de bulunmaktadır ve bu da gastrointestinal semptomları ve kardiyovasküler komplikasyonları açıklayabilir.

COVID-19'dan ölen hastalarda akciğer, kalp, böbrek ve karaciğerin ve ayrıca karaciğer hücre nekrozu ve miyokard enfarktüsünün postmortem patoloji incelemesinde lenfositik endotelit gözlenmiştir. Bu bulgular, SARS-CoV-1 ve İnfluenza'da görüldüğü gibi virüsün birçok organı doğrudan etkilediğini göstermektedir (69).

Hastalık sırasında oluşan sitokin fırtınası ve şiddeti, hastalığın prognozunda önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)'nın COVID-19'un ana ölüm nedeni olduğu söylenebilir. Salgının erken dönemlerinde SARS-CoV-2 olduğu laboratuvar tarafından doğrulanan 41 enfekte hastanın 6'sı ARDS nedeniyle hayatını kaybetmiştir (70). ARDS için ana mekanizmalardan biri, SARS-CoV enfeksiyonu sırasında bağışıklık hücreleri tarafından büyük miktarlarda pro-inflamatuar sitokinlerin (IFN- α , IFN- β , IL-1 α , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- α gibi) ve kemokinlerin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) salınmasıyla ortaya çıkan ölümcül kontrolsüz sistemik inflammatuar yanıt olan sitokin fırtınasıdır. SARS-CoV geçirenlerle benzer şekilde MERS-CoV enfeksiyonu olan kişilerde de hafif-orta şiddette hastalığı olanlara kıyasla şiddetli hastalık tablosu geçirenlerde serumda daha yüksek IL-6, IFN- α ve CCL5, CXCL8, CXCL10 seviyeleri gösterilmiştir. Sitokin fırtınası, vücutta bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan, ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olacak şiddetli bir saldırıyı tetikleyecek ve sonunda tıpkı SARS-CoV ve MERS'de olduğu gibi bir çok şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakasında ölüme yol açacaktır (71).

5. Laboratuvar Tanısı

Dünya genelinde birçok insanı enfekte edip, birçoğunun da ölümüne yol açan hastalıkta tüm dünya genelinde laboratuvarla çalışılacak örnek tipinin solunum yolu numunesi olduğu konusu halen geçerli görüştür (72). COVID-19 hastalığının laboratuvar tetkikleri arasında genomik sekanslama, RT-PCR, serolojik yöntemler (enzime bağlı immünolojik test (ELISA) gibi) ve viral kültür yer almaktadır (73). COVID-19 enfeksiyonu tanısında altın standart olarak kabul edilen yöntem boğaz ve burundan alınan sürüntü veya diğer solunum yolu örneklemelerinde PCR yöntemi ile nükleik asit saptanmasıdır. Klinik pratikte de en sık kullanılan yöntem budur. DSÖ'ye göre ise iki farklı anatomik bölgeden veya iki farklı gün aynı bölgeden alınan iki numune PCR'ının pozitif çıkması ile tanı koyulabilmektedir (73,74).

Antijen testlerinin duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle tanıda kullanılmamaktadır. Ayrıca IgM/IgG gibi antikör testleri klinik değerlendirmenin yüksek şüphe göstermesine rağmen PCR negatif çıkan vakalarda kullanılabileceği önerilmektedir. PCR negatif hastalarda akciğer görüntüleme ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu gibi durumlarda PCR testinin belirli aralıklarla tekrarlanabileceği gibi alt solunum yolu örneklemelerinin kullanılabileceği bilinmelidir (73).

6. Tedavi

COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılabilecek bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Tedavi önerileri geçmiş koronavirüs enfeksiyonlarına dayandırılmasına rağmen halen en sık uygulanan tedavi yöntemi destek tedavisi şeklindedir (75). Şu ana kadar tedavide çok farklı ilaçlar kullanılmıştır. Klorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir, nitazoksamid, tosilizumab, ivermektin bunlardan bazılarıdır (76). Remdesivir Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından acil kullanım onayı almıştır (77). Molnupiravir kullanılan yeni ilaçlar sırasındadır (78). Bununla birlikte çok sayıda tedavi yöntemi için çalışmaların devam ettiği bilinmektedir.

Ek olarak hastalığın gidişatına göre kortikosteroidler, antikoagülanlar, vitaminler, interlökin inhibitörleri, immün plazma gibi birçok tedavi uygulanmaktadır (75,77).

7. Belirti ve Bulgular

COVID-19 hastalığının klinik görünümü asemptomatikten akut solunum sıkıntısı ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişken bir yelpazeyi içermektedir (79). En sık görülen semptomların başında %88,7-99 ateş, %60-67,8 öksürük, %70 yorgunluk ve %44 kas ağrıları gelmektedir (79,80). Sonrasında %33,4 balgam artışı, %18,6 nefes darlığı, %13,9 boğaz ağrısı ve %13,6 baş ağrısı tanımlanmıştır. Bu semptomların yanı sıra çok sayıda belirti raporlanmıştır. Tat ve koku kaybı, konjonktivit, ishal ve bulantı gibi sindirim sistemi ile ilişkili belirtiler, göğüs ağrısı gibi çok sayıda farklı belirtiler raporlanan belirtilerden bazılarıdır (81). Bunların yanı sıra pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve sitokin fırtınası da ölümcül belirtiler olarak dikkat çekmektedir (82,83).

COVID-19 enfeksiyonu sonrasında tanımlanan bazı nörolojik semptomlar bildirilmiştir. *Hiposmi/Anosmi*: COVID-19 salgınında rinore, burun akıntısı olmayan hastaların koku ve tat duyusu kaybı olduğu gözlenmesi birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Nazal obstruksiyon,

rinore ve inflamasyon koku kaybının başlıca nedenleri olarak düşünölmekle birlikte, olfaktör bulbusta ACE-2 reseptörünün gösterilmesi, postmortem çalışmalarda ise olfaktör bulbusta astrogliozis ve mikrogliozis saptanması SARS-CoV2’de koku kaybının olası mekanizmalarıdır (84).

Hipogözi/Agözi: ACE-2 reseptörleri ağız ve burun mukozasında yüksek oranda bulunmaktadır. Pek çok covid-19 hastası tat kaybı şikâyeti ile başvurmaktadır. Tat duyusunu taşıyan sinirlerin hasar mekanizması başlıca virüsün etkisiyle sinirin direkt hasar görmesi, hipoksik hasar, inflamatuvar doku hasarı olarak düşünölmektedir (85). Çinko ve magnezyum düşöklüğü ve bu elektrotitlerin şelasyonundaki değışikliklerinde tat kaybına yol açabileceğı düşünölmüştür. Bazı çalışmalar çinko desteğinin faydalı olabileceğini göstermiştir (86).

Baş Ağrısı: Baş ağrısı COVID-19 birlikteliğı sık görölmektedir. ACE-2 reseptörü solunum yolu epiteli, akciğer epiteli, olfaktör bulbus, böbrek ve ince bağırsak epitelinde tespit edilmiştir. SARS-CoV-2’ nin hematojen yolla veya nöronal retrograd yolla merkezi sinir sistemini etkileyebildiğı bilinmektedir (87). Virüse bağılı gelişen inflamasyonun, trigeminovasküler yolağın aktivasyonuna bağılı olduğı düşünölmekle beraber; BOS incelenmesinde PCR (+) saptanmış ensefalit olguları bildirilmiştir (88,89).

COVID -19 salgınının baş ağrısı ile ilgili araştırmalarda çeşitli sıklık bildirilmiş olup baş ağrısı daha çok frontotemporal bölgede olup, orta derecede ve eforla artmaktadır. COVID-19’a bağılı baş ağrısı daha çok vasküler nitelikte olup bilateral seyretmekte ve ateş ile birlikteliğı sıktır (90). Migren seyrindeki yayılan kortikal depresyon COVID-19 enfeksiyonun direkt ve indirekt etkilemesi sonucu oluşabilmektedir (91).

Diğer nörolojik bulgular arasında iskemik serebrovasküler olay (92), hemorajik serebrovasküler olay (93), öksürük ve inflamasyon sonucu hıçkırık(94), polinöropati (95), Guillain-Barre Sendromu (96), miyalji (97,98) görölmektedir.

C. Uzun COVID

COVID-19'dan kurtulanların en az %10'unun uzun süreli COVID geliştirdiğı sanılmaktadır. Yani küresel olarak 5 milyon insanın Uzun COVID ile karşı karşıya olduğı

tahmin edilmektedir (99). Uzun COVID bulguları olarak paranoya (0,3%), TSSB (1%), OKB (%2), duygudurum bozuklukları (%2), disfori (%2), baş dönmesi (%3), psikiyatrik hastalıklar (%6), sağlık hizmeti ile ilgili ruhsal sorunlar (%7), uyku apnesi (%8), uyku bozuklukları (%11), ateş (%11), depresyon (%12), anksiyete (%13), unutkanlık (%16), anosmi (%21), dikkat bozukluğu (%27), baş ağrısı (%44), lemfödem (%53), eklem ağrısı (%19), böbrek yetmezliği (%1), azalmış akciğer kapasitesi (%10), akciğer fibrozu (%5), dispne (%24), mide bulantısı (%16), kızartı (%5), iştih kaybı (%15), saç dökülmesi (%25), terleme (%17), kilo kaybı (%12), halsizlik (%58), ağrı (%11), titreme (%11), yeni başlayan hipertansiyon (%1), tat kaybı (%23), gözde kızartı (%6), boğaz ağrısı (%3), balgam (%3), öksürük (%19), polipne (%21), göğüs ağrısı (%16), taşikardi (%11), miokardit (%1), aritmi (%0,4), diabetes mellitus (%0,4), sindirim sistemi rahatsızlıkları (%12) tanımlanmıştır (100).

1. Varsayılan Patofizyoloji

a) Uzun Süreli Doku Hasarı

COVID-19'da uzun süren, herhangi bir klinik bulgu olmaksızın ya da ısrarcı öksürük ve nefes darlığıyla kendini gösteren yaygın pulmoner fibroz olabildiği gösterilmiştir (101). Ayrıca COVID-19 sonrası tıpkı pulmoner lezyonlar gibi, kalıcı nörolojik komplikasyonlar da saptanmıştır. Örneğin, taburculuktan üç ay sonra, COVID-19'dan kurtulanlar arasında hafıza kaybı, anosmi ve yorgunluk gibi kalıcı nörolojik semptomlarla ilişkili beyinde yapısal ve metabolik anormallikler rapor edilmiştir (102). Hafif vakalarda bile COVID-19'un beyin üzerinde kalıcı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %20-30'unda deliryum saptanmıştır. Bu vakalarda uzun süreli nörolojik semptomların görülmesi daha olasıdır (103). Deliryum ayrıca, yaşlı erişkinlerde uzun vadeli bilişsel bozuklukların güçlü bir göstergesidir (101,102). COVID-19'dan kurtulanların nöropsikiyatrik sonuçlarını inceleyen bir meta-analiz, deliryumun, hastalığın akut fazında depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu, unutkanlık ve yorgunluk gibi çeşitli nöropsikiyatrik sekellere yol açabilen yaygın bir komplikasyon olduğunu göstermiştir (104). COVID-19 ile ilişkili halsizliğin otonom sinir sistemi disfonksiyonundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (101,105). COVID-19'dan kurtulan 236.379 kişinin yer aldığı bir çalışmada, hastaların yaklaşık üçte biri, ilk semptom başlangıcından sonraki 6 ay içinde, gripten kurtulanlardan %44 daha yaygın olan bir nöropsikiyatrik tanı (örn. inme, demans, uykusuzluk ve anksiyete ve duygudurum bozuklukları) almıştır (106).

Kanıtlar, nöronal kültürlerde, beyin organoidlerinde, farelerde ve insan beyni otopsilerinde SARS-CoV-2'nin nörotropizmi ve replikasyon kapasitesini doğrular niteliktedir (107). Özellikle, beyin sapının kardiyorespiratuar merkezine verilen hasarın COVID-19 semptomlarını kötüleştirdiği öne sürülmüştür (108,109). Nöronlar nadiren yenilendiğinden, ortaya çıkan beyin sapı disfonksiyonu uzun süreli olabilir ve uzun süreli COVID'nin altında yatan nörolojik ve kardiyorespiratuar sekellere yol açabilir (110). SARS-CoV-2'nin reseptörü olan ACE2 diğer beyin bölgelerine göre beyin sapında daha çok bulunur (111). Otopsi raporları, ölen COVID-19 kurbanlarının beyin sapında SARS-CoV-2 genleri ve proteinlerinin yanı sıra patolojik immün ve vasküler aktivasyonlara dair kanıtlar da bulmuştur (112). Bu nedenle, devam eden nöroinflamatuvar süreçler, Uzun COVID'de nörolojik semptomları ve hasarı tetikleyebilir.

Bunlar dışında Uzun COVID'de kalp hasarı, karaciğer ve böbrek bozukluklarının radyolojik kanıtları da göstermiştir (113).

b) Patolojik İnflamasyon

Çalışmalar, Uzun COVID'e katkıda bulunan en önemli faktörün patolojik inflamasyon olduğuna işaret etmektedir. T-hücre disfonksiyonunun Uzun COVID patofizyolojisine katkısı olduğu öne sürmüştür (114). Örneğin, SARS-CoV-2, seyirci aktivasyonu adı verilen bir süreçte antijen sunan hücrelerin oto-reaktif T hücrelerine antijen sunmasını sağlayabilir. Bu, ölen COVID-19 hastalarının akciğerlerdeki ve diğer organlardaki sızıntıların, otoimmün reaksiyonların önemli araçlarından biri olan CD8+ T hücreleri ile zenginleştiğini gösteren otopsi incelemeleriyle tutarlıdır (115). Tiroid, T hücre aracılı otoimmünite ile yakından bağlantılı olduğundan, tiroid disfonksiyonu uzun süreli COVID'nin otoimmünite patofizyolojisinde rol oynayabilir (116,117).

B-hücreleri de COVID otoimmünitesine dahil olabilir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarından alınan serum örneklerini analiz eden bir çalışmada, örneklerin %52'sinde antifosfolipid otoantikörleri tespit edildi ve bunlar nötrofil hiperaktivitesi ve daha ciddi klinik sonuçlarla ilişkilendirildi (118). COVID-19 hastalarının %10-50'sinde interferonlara, nötrofillere, bağ dokularına, siklik sitrüline peptidlere ve hücre çekirdeğine karşı otoantikörler tanımlanmıştır (119,120). Özellikle, lupus ve romatoid artrit üzerine yapılan incelemeler de uzun süreli COVID ile semptomatik benzerlikler taşımaktadır (yorgunluk, eklem ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve baş ağrısı gibi) (121,122).

Şiddetli COVID-19'un hiperinflamasyona neden olan lenfopeniye (yani B-hücresi ve T-hücresi lenfosit eksikliği) neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (123,124). Bunun nedeni, lenfositlerin, özellikle T hücrelerinin, enfeksiyonu takiben inflamasyonun çözülmesine katılmasıdır (125,126).

Ayrıca, çocuklarda ve yetişkinlerde SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra ortaya çıkan çok sayıda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS) vakası belgelenmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra MIS'in gecikmiş tezahürü, düzensiz adaptif bağışıklık sisteminin dahil olduğunu düşündürür; özellikle otoantikorlardan araştırma incelemelerinde güçlü bir şekilde şüphelenilmiştir (127,128).

Artan proinflamatuvar belirteç seviyeleri (örn. CRP, IL-6 ve D-dimer) ve lenfopeni uzun süreli COVID ile ilişkilendirilmiştir (129). Bununla birlikte, proinflamatuvar biyobelirteçlerle hiçbir ilişki bulamayan diğer uzun COVID çalışmaları da mevcuttur. Bu raporlar, çözülmemiş inflamasyonun, özellikle ve belki de miyalji, eklem ağrısı ve yorgunluk gibi inflamasyonla ilişkili semptomların uzun süreli COVID'nin patofizyolojisini yalnızca kısmen açıklayabileceğini ima etmektedir (130,131).

Uzun COVID'de çözülmemiş bir başka olası iltihaplanma kaynağı da bağırsak olabilir. SARS-CoV-2'nin, ACE2 reseptörlerinin yüksek ekspresyonu nedeniyle mide ve bağırsak hücrelerinde verimli bir şekilde çoğaldığı, bu nedenle, gastrointestinal sistemdeki SARS-CoV-2 kalıcılığı, uzun süreli COVID'nin gastrointestinal belirtilere sebep olabilir.

Bağırsak mikrobiyomunun, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini yoluyla bağırsak ve beyindeki nörotransmitter devrelerini modüle ettiği de gözden geçirilmiştir (84,132).

2. Uzun COVID Bulguları

a) Nörokognitif Bulgular

Hastaların yaklaşık %10-35'i, kalıcı bazı semptomlardan şikayet etmeye devam etmektedir. Bu hastalar aşırı egzersiz intoleransı, uyku bozuklukları, ağır sendromları, hafif ateş, baş dönmesi, nefes darlığı ve bilişsel zorluklardan şikayet etmektedir. Otonomik disfonksiyon, hafif egzersiz veya ayakta durma ile ilişkili hipo- veya hipertansiyon, gastroparezi, kabızlık, ishal ve taşikardi gibi bulgular bildirilmiştir (9).

Hastanede yatan hastaların %55'i yorgunluktan ve %34'ü taburculuk sonrası bilişsel zorluklardan şikayet etmektedir. Hastalığın yaygınlığı ve süresi de dahil olmak üzere bu semptomların gerçek kapsamı bilinmemektedir, ancak bu belirtiler kalıcı etkileri de dahil olmak üzere enfeksiyonun doğasını anlamamıza yardımcı olacak önemli bir araştırma yoludur (8).

Bir meta-analiz sonucuna göre COVID-19 sonrası hataların %27'de hafıza sorunları, %22' de dikkat bozukluğu saptanmış, hastaneye yatış, daha yüksek bellek sorunları sıklığıyla ilişkilendirilmiştir (10). Yapılan başka bir çalışmada en sık görülen; halsizlik (%58), baş ağrısı (%44), dikkat bozukluğu (%27), saç dökülmesi (%25) ve nefes darlığı (%24) gibi semptomlar tanımlanmıştır (11). Hastalar iyileştikten en az 12 hafta sonra bireylerin üçte birinde kalıcı halsizlik, bireylerin beşte birinden fazlasında ise bilişsel bozukluklar dikkati çekmektedir (12). Üstelik hastalıktan haftalar hatta aylar sonra ortaya çıkan bilişler sorunlar, yorgunluk ve baş ağrısını kapsayan kalıntı belirtiler, sadece ciddi şekilde etkilenen hastalarda değil, ayaktan seyreden vakalarda da görülmektedir (13).

COVID-19 geçirmiş hastaların önceki beyin görüntülemeleri ile sonraki beyin görüntülemelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonucuna göre yaşlanmayla birlikte her yıl %0,2-0,3 arası beyinde gri madde kaybı normal karşılanırken, enfeksiyon geçirmiş hastalardaki gri madde kaybının %2'ye kadar varabildiği görülmüştür. Orbitofrontal korteks ve parahipokampal girusta gri madde/beyaz madde kontrastında azalma, koku ile ilişkili olan primer olfaktör kortekste doku hasarını gösteren değişiklikler, beyinin genelinde küçülme olduğu saptanmıştır. Bu sadece bir görüntüleme çalışması değil, hastalara nöropsikiyatrik testler de uygulanmış, sonuçlar paralel olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın verileri hastalığı hafif geçiren hastalarda da beyinin etkilendiğini doğrular niteliktedir (133) .

Hastaların yaklaşık %20-30'da çeşitli nöropsikiyatrik (baş ağrısından konfüzyona) bulguların olduğu bildirilse de uzun dönemde ortaya çıkan bilişsel bozukluklar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle gelecekteki araştırmalar, altta yatan nedenleri ve mekanizmaları belirlemeye amaçlanmalıdır. Özellikle akut hastalık sırasında serebrovasküler ve nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda COVID-19 hastalarının bilişsel takibi önem kazanmaktadır (16).

Öte yandan sistemik inflamasyonun yanı sıra nöroinflamatuvar değişiklikler, beyindeki proinflamatuvar moleküllerin artışı, nöroglial reaktivite, değişen nörokimyasal tablo ve nöronal ağların patolojik yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir. Yoğun korku ve sosyal kısıtlamaların neden olduğu çevresel stresle birlikte ortaya çıkan bu organik değişiklikler, majör depresif

bozukluk, bipolar bozukluk, çeşitli psikozlar, obsesif-kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi nöropsikiyatrik patolojileri içerir. COVID-19'un nöropsikiyatrik sekeli, gelecekteki karmaşık tedaviler için dikkate alınması gereken ciddi klinik zorlukları temsil etmektedir (4).

b) Psikiyatrik Bulgular

COVID-19'un yeni bir virüs olmasının yarattığı belirsizlik, daha önce deneyimlemediğimiz sosyal mesafe, izolasyon ve hijyen gibi korunma önlemleri ihtiyacı ile COVID-19, temel baş etme yöntemlerimizi zorlayarak krize uyum sağlamamızı zorlaştırmakta, riskli gruplar başta olmak üzere pek çok insanda psikiyatrik birtakım belirtiler oluşturmaktadır (134). Pandemi dönemlerinde ruhsal bozuklukların normal zamanlara göre arttığı bilinmektedir (135).

COVID-19 ile ilişkili ruhsal durumların değerlendirilmesinde sıklıkla depresif semptomlar ilk dikkat çeken belirtilerdir. Çeşitli kronik hastalıklarda yaygın görülen belirtiler olduğu daha önce gösterilmiştir. COVID-19 ile ilişkili olarak depresif semptomlar çok sayıda çalışmada ele alınmıştır. Bu çalışmalarda depresyon oranlarının %16,5 ile %28,8 arasında değiştiği gösterilmiştir (136). Çalışmalar cinsiyet, yaş, kronik hastalık, sosyal destek ve aile üyelerinin enfeksiyon durumlarının depresif semptomlarla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (137). Ayrıca COVID-19 tedavisinde kullanılan kortikosteroid gibi tedavilerin depresif semptomlar üzerinde etkisinin olabileceği değerlendirilmektedir (138).

COVID-19 ile ilişkili insanlar arasında anksiyetenin artmaya başladığı bilinmektedir. Bu nedenle araştırmacılar arasında COVID-19 ile ilişkili anksiyete genel popülasyon, risk altındaki gruplar ve hastalar arasında çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalara göre bu gruplarda bireylerin anksiyete düzeylerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu çalışmaları değerlendiren meta- analizde anksiyete oranlarının %6,33 ila %50,9 arasında değiştiğini göstermektedir (139). Bu aşamada anksiyetenin genellikle depresyonla birlikte görüldüğünü bilmeliyiz (140). Anksiyetenin pandemi sürecinde çok sayıda nedeni olabilir. Hasta olma kaygısı ve hastalığı bulaştırma kaygısı, pandeminin çok sayıda etkisi ile ilişkili olabilir. Örneğin işsiz kalma gibi sosyoekonomik kaygılar, alınan önlemlerle ilgili kaygılar gibi çok sayıda örnek verilebilir. Yapılan çalışmalar anksiyetenin yordayıcı faktörleri olarak, yaş, düşük eğitim düzeyi, kronik hastalıklar, yalnızlık, cinsiyet, medeni durum, karantina, geçmiş

ruhsal bozukluk öyküsü, kentsel ortamda yaşama gibi çok sayıda faktör olduğunu göstermişlerdir (141).

COVID-19 ile ilişkili çalışılan diğer bir ruhsal alan ise TSSB belirtileridir. Bu belirtilerin görülme sıklığının %12,4 ile %96 arasında değiştiği gösterilmiştir (142,143).

Anksiyete, depresyon ve TSSB semptomlarının yanı sıra COVID-19 enfeksiyonunda en sık görülen ruhsal belirtilerden bir tanesi de uykusuzluktur. Uyku düzensizliğinin hem duyguları hem de dikkat düzenlemesini bozabileceği, sinirlilik ve konsantrasyon sorunlarına neden olabileceği öne sürülmektedir (144). Ayrıca hastaların önemli bir kısmında hastalıktan bağımsız olarak somatik belirtilerin sıklığının arttığı da gözlemlenmiştir. Bunun en olası sebebi olarak hastaların ruhsal sıkıntıları ile baş etmede somatizasyonu kullanabileceği düşünülmektedir (145). Bununla birlikte COVID-19 hastalarının yaklaşık dörtte birinin kendine zarar vermeyi veya intihar etmeyi amaçladığı ve %28,3'nün psikolojik danışmanlık istediği bulunmuştur. Bu bulgular, COVID-19 hastalarındaki fiziksel sorunları tedavi ederken bu psikiyatrik morbiditelere daha fazla dikkat edilmesinin önemine işaret etmektedir (145).

Ruhsal bozukluk belirtilerinin bu derece kalıcı olabileceği düşünüldüğünde risk altındaki bireylerin en kısa sürede taramadan geçirilmesi ve gerekli olan durumlarda terapötik müdahale yöntemlerinin başlaması önem arz etmektedir. Erken müdahalenin sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltacağı da unutulmamalıdır.

D. Bilişsel İşlevler

1. Bellek

Bellek, bilgiyi (görülen, işitilen, düşünülen, hissedilen) algılama, düzenleme, kodlama, saklama ve hatırlamayla tanımlanan bilişsel bir süreçtir. Bir süreç olduğu kadar bu bilgilerin saklandığı yer olarak da tanımlanmaktadır (146).

Bir kişinin belleğini değerlendirmek için bellek süreçlerine bakmak gerekir. Bellek süreçleri kayıtlı başlar. Kısa süreli bellekteki bilgilerin kodlanma biçimi ile geri çağırılma başarısı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Kısa süreli bellekten bilginin geri çağırılması, bir tür eşleme veya karşılaştırma işlemine bağlıdır. Bilginin anlamlı kategorilere dönüştürülerek kodlanmasının önemli bir etken olduğu bilinmektedir (146).

a) Bellek Süreçleri

Bilgi ilk olarak anlık belleğe ulaşır. Anlık belleğin depolama süresi 15-20 saniyedir. Anlık bellek, dışarıdan gelen duyuşsal bilgilerin asosiyasyon korteksinde yorumlandığı, algılandığı, tanındığı süreçleri içerir. Kısa süreli bellekte bilginin verbal olarak kodlanıyor oluşu genel kabul gören bir bilgidir (147). Anatomik olarak da kısa süreli belleğe, hem bir yürütücü (executive) işlev olan karmaşık dikkatle ilişkisi nedeni ile prefrontal bölgeler aracılık eder, hem de selektif kısa süreli bellek bozulması gösteren hastalardan edindiğimiz bilgilere göre, sol angüler girus lezyonlarında hasta kısa süreli bellek bağlantıları kuramadığına göre, bilginin başlangıçtaki kaydında bu bölgenin rolü vardır (148). Angüler girus, hem sağ hem sol hemisferlerde, çeşitli duyu modalitelerinden gelen bilgiyi üst düzeyde işleyip yorumlayan mültimodal asosiyasyon kortekslerinin bir parçasıdır. Bu süre içerisinde bilgi işlenerek uzun süreli belleğe gönderilmezse unutulur ve unutilan bilgi geri getirilemez. Bu süreyi arttırmanın yolu “zihinsel tekrar”dır. Ezberleme yoluyla öğrenmede kullanılan temel bilişsel süreç “tekrar” dır. Ezberlenen bilgi, depolanırken başka bir şemayla bağlantı kurulmadığı için hatırlama zorluğu yaşanır (149).

Uzun süreli bellek kapasitesi sınırsız olarak kabul edilmektedir. Çok miktarda farklı bilgiyi kapsayabilir. Bir bilgi biriminin depolanması için bazı bilgilerin kaybolması ve yeni gelenlere yer açılması gerekmez (150).

Duyusal kaydın içerdiği bilgi, özgün uyarıcının tam bir kopyasıdır. Görsel duyular duyuşsal kayıt tarafından aynı fotoğraf gibi kısa süre içinde kodlanır. Aynı biçimde işitsel duyular da ses kalıpları olarak kodlanırlar. Birey dikkat ve algı süreçleri yoluyla bu bilgi işleme şansına sahiptir. İşlenen bilgi bir sonraki sisteme yani kısa süreli belleğe geçer. Kısa süreli belleğe bilgi, duyuşsal kayıt ve uzun süreli bellekten gelir. Kısa süreli belleğin iki yaşamsal işlevi vardır. Birincisi, bilgiyi kısa süre için de olsa depolamaktadır. İkinci önemli işlevi de zihinsel işlemlerin yapılmasıdır. Bu nedenle çalışan bellek olarak da adlandırılır. Kısa süreli belleğe gelen bilgi; bireye gerekli değilse unutulur, ya da bilgiyi korumak için tekrar edilir ya da tekrar edilerek, kodlanarak ya da uzun süreli bellekteki bilgilerle ilişkilendirilerek bilgi işlenir ve uzun süreli belleğe depolanır. Uzun süreli bellekte bilgiyi, istediğimiz uzunlukta ve miktarda depolar ve unutmayız. Bu konudaki sorun gerektiği zaman doğru bilgiyi bulmaktır. Uzun süreli bellekte bilgiler kaybolmaz, ancak bilgi uygun biçimde kodlanmamış ve uygun yere yerleştirilmemişse geri getirmede zorluklarla karşılaşılır. İyi öğrenilmiş bilginin dayanıklılığının yüksek olduğu

bilinmektedir. Uzun süreli bellekte; bilgilerin asla unutulmadığı, bireyin bilgiyi bulma yeteneğini yitirdiği, söylenmektedir (150). Uzun süreli bellekteki bilgi, kısa süreli bellekten gelen bilgi ile birleşir. Duyusal, kısa süreli, uzun süreli depo alt sistemler arasında bir bilginin kodlanması, depolanması ve geri çağırılması farklı işleyiş mekanizmalarına sahiptir. Ancak genel olarak kodlama, belli bir bilginin belleğe kaydedilme sürecinde kullanılan sayı, sembol ve formülleri tanımlamaktadır. Kodlamada, bellek bir bilgiyi önceki bilgilerle eşleyerek kümelerir. Bu süreçte aynı zamanda bellekte depolanan bilginin geri çağırılması aşamasında izlenecek ipuçları da belirlenir. Bu bağlamda üç önemli değişken bulunmaktadır. Bunlar; öğrenilen bilginin anlamlı olması, başlangıç aşamasında öğrenilme düzeyi ve yeni öğrenmelerden gelen bozucu etkilerdir.

Bellek geniş ve birbiriyle ilişkili bir ağ sistemi içinde paralel olarak işleyen bir süreçler bütünüdür. Çeşitli bellek süreçlerinde bu ağın belirli unsurlarının özelleşmeler gösterdiği yönündeki bulgular hipokampusların öğrenme ve bellek süreçleriyle genel olarak, özel olarak da kendiliğinden hatırlamayla ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur.

b) Sözel Bellek

Sözel bellek, sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamayla ilgili bellek türüdür. Prefrontal korteksin lateralleşmesi ile ilgili çalışmalar kelimelerin kodlanmasının sol prefrontal kortekste olduğunu, göstermiştir. Sol temporal lobda yer alan sol hipokampuslar bilgiyi kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarmada büyük rol oynarlar. Sol temporal lob hasarlarının sözel belleği bozduğu bilinmektedir (151).

c) Görsel Bellek

Görsel bellek, daha önceden görülen görsel uyarıcıları, biçim, ayrıntı, konum ya da diğer önemli özellikleriyle görsel olarak hatırlayabilme yetisidir. Soyut şekillerin kodlanması sağ prefrontal korteksdedir. Sağ temporal lob yüzler ve soyut şekillerin kodlanması ve hatırlanması açısından büyük önem taşır(151).

d) Epizodik Bellek

Epizodik bellek, belli bir zaman ve mekan bağlamında öğrenilen veya yaşanan şeylere ilişkin uzun süreli bellektir (152).

2. Yürütücü işlevler

Yürütücü işlevler kişinin bir amaca erişebilmek için uygun olan sorun çözme yöntemini başlatıp sürdürebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (153). Barkley tarafından 5 boyutta tanımlanmıştır: inhibisyon, set değiştirme, akıcılık, planlama, işleyen bellek (154).

Yürütücü işlevler arasında perseverasyon, kurulumu sürdürmede başarısızlık, kavramsallaştırma ve öğrenme gibi, soyutlama yeteneğine ilişkin alt yetenek alanları, ayrıca akıl yürütme, yaratıcılık, planlama, problem çözme, zihinsel esneklik, karar verme, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi (response inhibition) yapabilme bulunmaktadır (155).

Frontal korteks ve onun striatal bağlantıları yürütücü işlevler için çok önemli sinir sistemi yapıları olarak kabul edilmektedir. Yüksek bilişsel işlevler, asosiyasyon alanları aracılığıyla gerçekleşir. Frontal, temporal, parietal ve oksipital lobların özelleşmiş farklı işlevleri vardır. Frontal lob beynin soyutlama, planlama, eylemin sonuçlarını öngörme, karar verme ve akıl yürütme gibi işlevleri üstlenir ve kişiliğin temelini oluşturur. Prefrontal korteks, duysal sistemler, subkortikal yapılar, limbik sistem gibi kaynaklardan gelen bilgileri toplar, bütünleştirir, denetler değişiklik yapıp yargılar. Prefrontal korteks, biri çalışma belleği-yürütücü işlevler-dikkat ve diğeri sosyal davranıştan sorumlu olmak üzere iki eksenin kesişim bölgesindedir. Prefrontal ve posterior pariyetal kortekste transmodal üst merkezleriyle birlikte, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve dikkat mekanizmasından sorumludur (156). Özellikle dorsalateral prefrontal korteks yürütücü işlevlerden birebir sorumlu olan bölgedir (157).

3. Dikkat

Dikkat, tüm diğer bilişsel fonksiyonlar gibi gündelik yaşamımızda sürekli ihtiyaç duyduğumuz hayati bir yetidir. Dikkat, zihinsel odağın içsel veya dışsal olaylara yoğun bir şekilde yönlendirilmesi olarak tanımlanmaktadır (158). Dikkat, genellikle seçici, bölünmüş ve sürekli dikkat olarak ele alınmaktadır (159). Seçici dikkat; dikkatin belirli bir sese, çevreye veya nesneye odaklanarak yönlendirilmesi olarak tanımlanmaktadır (160). Bu nedenle sürekli dikkatin, bireylerin bilinçli katılımını gerektirdiği düşünülebilir. James' e göre seçici dikkat, birtakım şeylere odaklanılırken ilgilenilmeyen odak noktası olarak seçilmeyen şeylerin göz ardı edilebilmesini içermektedir (151). Böylelikle seçici olarak dikkat edilen şey, bireyin odağında ilk sırayı almaktadır. Bölünmüş dikkat ise, seçici dikkatin aksine aynı anda birden fazla şeye dikkatin paylaştırılması durumunu ifade etmektedir. Schneider ve Shiffrin'e göre deneyimle arttırılabilir olan bölünmüş dikkat performansı otomatik işleme yapabilme ile ilintilidir

(160). Sürekli dikkat, içsel ve dışsal uyaranlara aldırmaksızın dikkatin uzun süreli olarak belirli bir göreve odaklanabilmesidir (161).

4. Dil

Dil motor komponent ve içerikten oluşmaktadır. En temel ayrım şekli ifade edici ve alıcı dil ayrımıdır. İfade edici dil; ses tonu, akıcılık, artikülasyon, doğru kelimeyi bulma, dilbilgisi kurallarını uygulayarak fikir ifade edebilmeyi anlatırken, alıcı dil; anlama ve söylenenleri hatırlayabilme becerisini tanımlamaktadır (162).

Dille ilgili alanların çoğu sol hemisfer yapılarında yer alsa da semantik bilgi işleme sağ hemisferdedir. Sol hemisferin ön bölgeleri (Broca alanı) ifade edici dille ilişkiliyken, arka bölgelerin (Wernicke alanı) alıcı dil işlevlerine hizmet ettiği düşünülmektedir. Anterior bölgeler (Broca alanı ve 22.Broadman alanı) normal yetişkinlerde konuşma esnasında aktiftir. Sol hemisferin arka bölgelerindeki hasarlar dilin bütününe etkiler. Ayrıca talamusun sol nukleusu (sol ventrolateral ve pulvinar) hız tutukluğu, isimlendirme problemleri, konuşma hızının yavaşlaması ve hızın devam etmesiyle ilişkilidir. Bu subkortikal bölgeler kortikal dil merkezlerini aktive edebilmektedir (163).

5. Görsel Mekansal İşlevler

Görsel mekânsal işlevler, nesnelerin algılanmasını ve nesneler arasındaki uzaysal ilişkilerin saptanmasını sağlar. Bu beceri sayesinde çevremizde gördüğümüz nesnelerin beynimizde depolanmış bilgilerle karşılaştırarak ne olduğunu algılarız. Aynı şekilde bulunduğumuz mekana ait bilgileri hafızamızdaki görsel harita ile karşılaştırırız. Görsel mekânsal algılama sayesinde nesnelerin yakınlığı büyüklük oranları ve aralarındaki mesafeyi değerlendiririz. Aydınlık, karanlık, küçük kıvrımlar, yüzdeki küçük ayrıntıları, burun, kulak, göz, saçlar değerlendirilip yüzleri ayırt edebilme imkânı buluruz (164).

III. YÖNTEM VE ARAÇLAR

A. Örneklem seçimi

Çalışma grubu; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesine başvurmuş ve COVID-19 tanısı almış, yatarak veya ayaktan tedavi görmüş, COVID-19 İzlem Polikliniği tarafından takip edilen 18 yaş üstü ve 65 yaş altı hasta grubundan oluşmaktadır. Katılım gönüllülük esasına dayalı gerçekleşmiştir.

1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- COVID 19 tanısı almış olmak
- Ölçekleri okuyup anlayabilecek zihinsel yeterliliğe sahip olmak
- 18 yaş üstü, 65 yaş altı olmak
- Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Forumunu imzalamış olmak

2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Ölçekleri anlamaya engel teşkil edebilecek zeka geriliği, demans, aktif psikotik bozukluk bulunması
- Okur-yazar olmamak
- 18 yaşından küçük, 65 yaştan büyük olması
- Entübasyon geçirmiş olmak.

B. YÖNTEM VE VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Hastalarla görüşme COVID-19 tanısından en az 6 ay sonra yapılmıştır. Görüşmeler yaklaşık 90 dakikalık tek bir oturumda katılımcı ve uygulayıcının baş başa bulunduğu, az uyaranlı ve dışarıdan distraksiyonu olmayan bir test odasında gerçekleştirilmiştir. Gönüllü Onam Formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden görüşmeciler Sosyodemografik Veri Formunu doldurulacak, Beck Anksiyete ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği'ni kendileri puanladıktan sonra, araştırmacı tarafından Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu- Sayı Menzili Alt Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Saat Çizim Testi, Sözel Akıcılık Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testininden oluşan nöropsikolojik değerlendirmeye tabi tutulacaktır. Araştırma konusu olan nöropsikolojik testlerin tümü üniversitemiz Tıp Fakültesi Hastanesi'nde hastaların tanı ve takip aşamalarında kullanılan masa başı kağıt-kalem testleridir. Herhangi bir invaziv tekniğe veya müdahaleye gerek kalmamaktadır.

1. Sosyodemografik Veri ve Görüşme Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanmış ekteki form kullanılmıştır (Ek-2).

2. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck, Epstein, Steer ve Brown (1988) tarafından geliştirilen ve klinik anksiyeteyi ölçmeyi hedefleyen Beck Anksiyete Ölçeği 'nin ilk geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy (1993) tarafından gerçekleştirilmiştir (Ek-3). Beck Anksiyete Ölçeği'nin bilimsel araştırmalarda anksiyete düzeyini belirleyebilecek bir araç ve klinikte hastaların anksiyete düzeylerini değerlendirmek amacıyla kullanılabilecek güvenilir ve geçerli bir ölçek olduğu gösterilmiştir (165).

3. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck (1961) tarafından ergen ve erişkinlerde depresyonun şiddetini ölçmek, tedavi ile olan değişimleri izleyebilmek ve hastalığı tanımlayabilmek amacıyla tasarlanmıştır (Ek-4). Ölçeğin Türkiye geçerlik ve güvenilirlik çalışması Tegin (1980) ve Hisli (1989) tarafından yapılmıştır (166).

4. Nöropsikolojik Değerlendirme

Bellek değerlendirmesi için Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi; frontal lob işlevlerini nöropsikolojik açıdan değerlendirmek için Stroop Testi, Saat Çizim Testi, Sözel Akıcılık Testi ve Wechsler Bellek Bataryası Geliştirilmiş Formu alt ölçeklerinden Sayı Menzili uygulanmıştır.

a) Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) katılımcıların bellek işlevlerini değerlendirmek üzere araştırmaya dahil edilmiştir (Ek-5). Bu test, sözel öğrenme ve belleğin çok yönlü araştırılması için geliştirilmiş bir testtir. 3 ayrı formdan oluşan SBST'nin her bir formu 15 kelimelik öğrenme listelerinden oluşmaktadır. Liste ilk defa okunduktan sonra akılda kalan kelime sayısı anlık bellek sığasını yansıtmaktadır. Toplam 10 tekrarla öğrenme kapasitesi değerlendirilebilmektedir. Bu çalışma tamamlandıktan yaklaşık 45 dakika sonra kelime listesinden akılda kalanlar sorularak gecikmeli serbest hatırlama becerisi değerlendirilebilmektedir. Öğrenme kriterine ulaşamadığı takdirde her form için önceden belirlenmiş seçenekler içinden listedeki kelimelerin tanınması beklenir. Serbest hatırlama performansı ile tanıma becerisi limbik tipteki yani medyal temporal lob yapılarına atfedilen depo belleğe dair bilgi vermektedir. Yaş ve eğitim durumundan etkilenen bellek performansının

değerlendirilmesi için testin norm değerleri, geliştiricisi Öktem Tanör tarafından çalışmalarla sunulmuştur (167).

b) Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu- Sayı menzili alt ölçeği

Wechsler, Çocuk ve Yetişkin Zeka Ölçekleri'nin yanında ilk defa 1945 yılında belleğin kapsamlı değerlendirilebilmesi için bir batarya oluşturmuştur (Ek-6). Bataryanın Wechsler tarafından 1987 yılında geliştirilmiş formu (WMS-R) ise halen kullanılmaktadır (168).

Dikkat işlevinin, başta biyolojik nedenle, sınırlı düzeyde işleme kapasitesi vardır. WMS-R'nin sayı menzili alt testi dikkat kapasitesi ölçütü olarak kullanılmaktadır. Erişkinler normalde insan bilgi işleme kapasitesinin ortalama sınırını gösteren sayıda, ileri doğru 7 rakamı (± 2) tekrarlayabilir. Sayı menziline kişinin ileriye ve geriye doğru menzilleri arasında, ileriye doğru lehine 1 veya 2 basamak fark olması normal kabul edilir.

Öktem (1994) ve Weintraub (2000) sayı menzili alt testinin dikkat becerisine duyarlı olduğunu önerirken McCarthy ve Warrington (1990) kısa süreli belleğe (anlık serbest hatırlama) duyarlı olduğunu önermiştir (169). Lezak (1995) ise, ileriye doğru sayı menzilin dikkat kapasitesine duyarlı bir test; geriye sayı menzilin ise bellek testi olduğunu önermektedir (169).

Sayı menzili normatif değerleri ülkemizde Özdeniz (2001) tarafından yapılan çalışma ile belirlenmiştir.

c) Stroop Testi

Test, Stroop (1935) tarafından geliştirilmiştir. Deneysel bu görev, daha sonraları cevap inhibisyonuna direnç becerisinin değerlendirilmesinde tutarlı bir ölçüm aracı olarak kullanılmıştır (Ek-7). Stroop Testi algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranış yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Dolayısıyla dominant/alışlagelmiş olan eğilimi baskılayıp (inhibisyon) dikkat ve davranışı kaydırarak motor cevabı düzenleyebilme becerisini yani zihinsel esnekliğin/katılığın derecesini yansıtmaktadır. İfade ettiği renkten farklı renklerle yazılmış renk isimlerini söyleme görevi testin temelini oluşturmaktadır. Stroop etkisinin ortaya çıkabilmesi için görevin öncesinde yapılan renk söyleme ve kelime okuma görevleriyle, katılımcıda ketleme yapmasını

gerektirecek zemin oluşturulmaktadır. Stroop bozucu etkisi (enterferance), yüksek kortikal işleme becerisi gerektirmekte ve otomatik cevaba göre uzamış tepki süresine neden olmaktadır.

Stroop Testi ile elde edilen enterferans süresinin ülkemiz normatif değerleri Karakaş ve ekibi tarafından literatüre sunulmuştur (170).

d) İz Sürme Testi

İlk kez 1944'te görsel-motor becerinin değerlendirilmesi için *Army Individual Test Battery*'nin bir parçası olarak geliştirilmiştir. Test, A ve B olmak üzere iki formdan oluşmaktadır (Ek-9, Ek-10). Her iki bölümde de uyarıcı maddeler test formu üzerinde dağınık olarak bulunmaktadır. A Bölümü'nde uyarıcı madde olarak rakamlar bulunmakta olup, katılımcının görevi rakamların bulunduğu daireleri doğru sırada ve birbiri- ni izler şekilde (1-2-3-4-5...) birleştirmektir. B Bölümü daireler içerisine yerleştirilmiş olan harf ve rakamlardan oluşmakta olup, katılımcının görevi, harf ve rakamları birbirini izler ve doğru dizilimde (1-A-2-B-3-C-4-D...) olacak şekilde, düz çizgiler çizerek birleştirmektir. A4 büyüklüğünde dört sayfa- dan oluşan uygulama materyalinde, A ve B bölümünün her biri için alıştırma ve test sayfaları mevcuttur. Testi tamamlama süresi kaydedilerek, saniye cinsinden istatistiksel analizlere dahil edilmiştir.

İz Sürme testi'nin Türkiye için norm belirleme çalışması Nevin Türkeş ve ekibi tarafından yapılmıştır (171).

e) Saat Çizim Testi

Saat Çizim Testi, kolay ve çabuk uygulanabilir bir yatak başı testidir (Ek-11). Uygulanabilirliğinin kolaylığının yanında hem yüksek düzey kortikal işlemi ölçmeyi sağlar hem de genel bilişsel işlev testleriyle yüksek korelasyon göstermektedir (172). Sembolik temsillerle görsel ve mekansal becerilerin ölçülmesini ve aynı zamanda yürütücü işlevler ve praksi işlevlerini değerlendirmektedir. Saat çizimlerinde normale yakın fakat kusurlu çizimleri olan hastalarda erken veya orta evre demansın varlığı konusunda yordayıcı olduğu bildirilmiştir (173). Yaşlılarda bilişsel yıkımın varlığına oldukça duyarlı olan Saat Çizim Testi hem psikiyatrik hem de nörolojik hastalıklarda izlenebilecek, yapılandırma becerisi ve planlama gibi belli bilişsel beceriler hakkında bilgi vericidir. Tüm katılımcılara 5 santimetre çapında çizilmiş bir daire verilerek, "rakamları yerleştirip 11'i 10 geçeyi göstermesi" istenmiştir. Puanlar Sunderland'ın 10'lu Likert tipi ile hesaplanmıştır (174).

f) Sözel Akıcılık Testi

Belirli bir harf ile başlayan (leksik ipucu ile) veya kategorik olarak ilişkili (semantik ipucu ile) kelime bulma görevlerinin her ikisi de sebat, akıcılık ve zihinsel geri getirmeyi değerlendirmek için kullanılır (Ek-8).

Spree ve Benton (1969), her biri 60 saniye süresince olmak üzere F, A, S harfleriyle başlayan kelime sayma görevi ile sözel akıcılıkların değerlendirmesinde standardize bir yöntem geliştirmiş oldular (Ek-8). Temelde, belirli bir zaman aralığında depodan kelime çağırma görevidir. Semantik akıcılık görevinde bir dakika süre tutularak hastadan aklına gelen tüm hayvanları söylemesi istenir. Bir dakika boyunca kaydedilen cevaplar, 15'er saniyelik dilimlere ayrılarak kaydedildiği için görevi başlatıp sürdürme becerisi de değerlendirilebilmektedir. Tekrar yanıtlar kaydedilmekte fakat geri bildirim verilmemektedir, böylece perseverasyon eğilimi de değerlendirilebilmektedir. Fonemik akıcılık görevinde ise Türkçe'deki kelime sıklıkları dikkate alınarak K, A ve S harfleri seçilmiştir. Her bir dakika için bu harflerle başlayan kelime söylemesi istenmiştir. Özel isim hariç tüm kelimeler doğru kabul edilir; yönergenin bu ayrıntısıyla uygun olmayan cevabı bastırma da değerlendirilebilmektedir. Kategori değiştirme akıcılık testinde ise 1 dakika süre içerisinde mümkün olduğunca fazla meyve/özel isim sayması istenir (175).

C. Veri Analizi

Klinik verilerin analizi için IBM SPSS 22 programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin tanımlayıcı sunumları ortalama ve standart sapma ile, kategorik değişkenlerin sunumlarıysa sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İkili gruplar arası istatistiksel karşılaştırma için, sayısal değişkenlerde bağımsız örneklem t testi, kategorik değişkenlerde ki-kare testi kullanılmıştır. Hasta grupları arasında, t-testine göre anlamlılık saptanan iki nöropsikolojik testin yaş, cinsiyet, anksiyete ve depresyon puanlarına göre kontrol edilerek analizi lojistik regresyon analiziyle yapılmıştır. Lojistik regresyon analizinin sonuçları odds oranı, %95 güven aralığı ile sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık için 0,05 değeri eşik değer olarak kullanılmıştır.

IV. BULGULAR

A. Sosyodemografik Veriler

Çalışma grubu COVID-19 tanısı almış 135 hastadan oluşmaktadır. Katılımcıların sosyodemografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sosyodemografik verilerin ana çalışma grubunda ve yatan/ayaktan hasta gruplarında karşılaştırılması

		Tüm Grup (n=135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistik Parametreler	
					$t_{(sd)}/\chi^2_{(sd)}$	p
Yaş, yıl		45,5±10,5	51,5±8,4	43,3±10,4	-4,2 ₍₁₃₃₎	<0,001
Cinsiyet	Erkek	67 (%49,6)	25 (%69,4)	42 (%42,4)	7,7 ₍₁₎	0,005
	Kadın	68 (%50,4)	11 (%30,6)	57 (%57,6)		
Medeni durum	Bekar	24 (%17,8)	6 (%16,7)	18 (%18,2)	0,041 ₍₁₎	0,839
	Evli	111 (%82,2)	30 (%83,3)	81 (%83,3)		
Çocuk var mı?	Evet	110 (%81,5)	32 (%88,9)	78 (%78,8)	2,1 ₍₁₃₃₎	0,015
	Hayır	25 (%18,5)	4 (%11,1)	21 (%521,2)		
Okuduğu yıl		11,23±4,5	9,7±4,5	11,6±4,3	1,785 ₍₁₎	0,182

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma), kategorik değişkenler sayı (%) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

Tablo 1’de yatarak tedavi gören ve ayaktan tedavi gören hastaların niteliksel verileri, Pearson’un ki-kare Bağımsızlık testleri ile, niceliksel verileri ise Bağımsız Örneklem T-testi ile analiz edilmiştir. Uygulanan testlerin sonucunda değişkenlerin anlamlılık açısından p değerleri de tabloda gösterilmiştir.

Çalışmaya 67 erkek, 68 kadın hasta dahil edilmiştir. Kadın-erkek dağılımı açısından farklılık ($p=0,005$) olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların %17,8’nin bekar, %82,2’nin evli olduğu, %81,5 ‘nin çocuk sahibi olduğu, %18,5’nin çocuk sahibi olmadığı saptanmıştır.

Eğitim yılı ortalaması 11,23±4,5 olarak bulunmuştur. Yatarak tedavi olan ve ayaktan tedavi olan hastaların eğitim yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,182$)

B. COVID-19 İlişkili Klinik Veriler

Yatarak tedavi gören ve ayaktan tedavi gören hastaların klinik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Covid-19 ilişkili özelliklerin ana çalışma grubunda ve yatan/ayaktan hasta gruplarında karşılaştırılması

		Tüm Grup (n= 135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistiksel Parametreler	
					$t_{(sd)}/\chi^2_{(sd)}$	p
İzolyasyon Süresi, gün		11,0±7,3	0,69±2,8	14,7±4,1	18,7 ₍₁₃₃₎	<0,001
Yatış Süresi, gün		3,3±6,8	12,3±7,8	0,00±0,00	-15,9 ₍₁₃₃₎	<0,001
Pandemi Döneminde Çalışmak	Evet	83 (%61,5)	23 (%63,9)	60 (%60,6)	0,12 ₍₁₎	0,729
	Hayır	52 (%38,5)	13 (%36,1)	39 (%39,4)		
Akciğer Tutulumu	Evet	57 (%42,2)	34 (%94,4)	23 (%23,29)	54,8 ₍₁₎	<0,001
	Hayır	78 (%57,8)	2 (%5,6)	76 (%76,71)		
Yoğun Bakım Tedavisi	Evet	5 (%3,7)	5 (%13,9)	0 (%0,0)	14,2 ₍₁₎	<0,001
	Hayır	130 (%96,3)	31 (%86,1)	99 (%100,0)		
Nörolojik Komplikasyon	Evet	21 (%15,6)	8 (%22,2)	13 (%13,1)	1,66 ₍₁₎	0,197
	Hayır	114 (%84,4)	28 (%77,8)	86 (%86,9)		

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma), kategorik değişkenler sayı (%) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

COVID-19 sonrası izolyasyon süresi ortalaması 11,0±7,3 olarak saptanmıştır. Yatan hasta grubu ile ayaktan tedavi gören hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Pandemi döneminde çalışmak açısından hastaların %63,92’ü çalışsa da %36,1’i çalışmamış. Yatarak tedavi gören hasta grubu ile ayaktan tedavi gören hasta grubu arasında anlamlı istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,729$)

Hastaların %42,2’de akciğer tutulumu gözükse de %57,8’de akciğer tutulumuna rastlanmamıştır. Yatarak tedavi gören hastalarla ayaktan tedavi gören hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Yoğun bakımda tedavi gören hasta oranı %3,7, yoğun bakım tedavisi görmeyen hasta oranı %96,3 olarak saptanmıştır. Yatarak tedavi gören hastalarla ayaktan tedavi gören hasta sayısı arasında bu açıdan olan farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

C. Psikiyatrik Veriler

COVID-19 sonrası psikiyatrik veriler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Psikiyatrik özelliklerin ana çalışma grubunda ve yatan/ayaktan hasta gruplarında karşılaştırılması

		Tüm Grup (n= 135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistiksel Parametreler	
					χ^2 (sd)	p
Hastayken psikiyatrik tedavi	Evet	3 (%2,2)	2 (%5,6)	1 (%1,0)	2,5 ₍₁₎	0,113
	Hayır	132 (%97,8)	34 (%94,4)	98 (%99,0)		
Psikiyatrik öykü	Evet	24 (%17,8)	7 (%19,4)	24 (%24,2)	0,093 ₍₁₎	0,76
	Hayır	111 (%82,2)	29 (%80,6)	75 (%75,8)		
Ailede psikiyatrik öykü	Evet	31 (%23,0)	7 (%19,4)	24 (%24,2)	0,344 ₍₁₎	0,558
	Hayır	104 (%77,0)	29 (%80,6)	75 (%75,8)		
İyileştikten sonra psikiyatrik başvuru	Evet	29 (%21,5)	10 (%27,2)	19 (%19,2)	1,154 ₍₁₎	0,283
	Hayır	106 (%78,5)	26 (%72,2)	80 (%80,8)		

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma), kategorik değişkenler sayı (%) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

Hastaların %2,22'de psikiyatrik tedavi ihtiyacı olmuş, %97,8'de psikiyatrik tedavi ihtiyacı olmamış. Hastaların %17,8'de geçmişte psikiyatrik öykü olsa da %82,2'de psikiyatrik öykü bulunmamış. Ailede psikiyatrik öykü açısından %23 oranda hastada ailede psikiyatrik öykü bulunmuş, %77'de ise bulunmamış.

İyileşme sonrasında psikiyatri başvurusuna baktığımızda hastaların %21,5'te psikiyatri başvurusu olsa da %78,5'de psikiyatri başvurusu olmamış.

Psikiyatrik verilerin yatarak tedavi gören hasta grubu ile ayaktan tedavi gören hasta grubu arasında karşılaştırılması sonucunda anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

D. Nöropsikolojik Veriler

Yatarak tedavi gören hasta grubu ile ayaktan tedavi gören hasta grubunun Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi puanları birbiriyle kıyaslandığında anlık bellek ($p<0,001$) ve yanlış hatırlama puanlarının ($p=0,008$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı oldukları ve bu alanlarda yatarak tedavi gören hasta grubunun daha düşük performans gösterdikleri

bulunmuştur (Tablo 4.1). Ancak çoklu test için düzeltme yapıldığında, sadece anlık bellek puanları arasındaki farkın anlamlılığını koruduğu saptanmıştır.

Tablo 4. 1 Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

	Genel Grup (n=135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistik Parametreler	
				$t_{(sd)}$	p
Anlık bellek	6,1± 1,7	6,46±1,7	5,08±1,5	-4,2 ₍₁₃₃₎	<0,001
Öğrenme puanı	80,6±6,7	82,6±16,9	79,9±16,7	-0,82 ₍₁₃₃₎	0,413
Kritere ulaşma	6,09±2,7	6,31±2,8	6,01±2,7	-0,55 ₍₁₃₃₎	0,29
En yüksek öğrenme	14,7±0,7	6,01±2,7	14,7±0,7	1,23 ₍₁₃₃₎	0,154
Öğrenme yanlışı	0,36±0,8	0,5±1,1	0,31±0,7	-1,128 ₍₁₃₃₎	0,131
Perseverasyon	3,7±2,3	3,9±2,7	3,7±2,2	-0,26 ₍₁₃₃₎	0,395
Tutarsızlık	2,5±2,3	2,08±1,5	2,7±2,5	1,9 _(99,4)	0,30
Kendiliğinden hatırlama	9,7±2,3	9,3±2,3	9,8±2,3	0,924 ₍₁₃₃₎	0,178
Tanım	5,04±2,2	5,1±2,2	4,9±2,2	-0,49 ₍₁₃₃₎	0,31
Toplam hatırlama	14,6±0,7	14,6±0,8	14,6±0,7	0,502 ₍₁₃₃₎	0,308
Yanlışı hatırlama	0,19±0,5	0,36±0,7	0,13±0,3	-1,82 _(41,8)	0,008
Yanlışı tanım	0,13±0,3	0,08±0,2	0,15±0,4	0,91 ₍₁₃₃₎	0,181

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

Yatarak tedavi gören hasta grubu ile ayaktan tedavi gören hasta grubunun WMS-R Sayı Menzili test puanları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.2)

Tablo 4. 2 WMS Sayı Menzili Alt Ölçeği

	Genel Grup (n=135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistik Parametreler	
				$t_{(sd)}$	p
İleri menzil puanı	6,04±1,5	5,9±1,5	6,08±1,6	0,53 ₍₁₃₃₎	0,298
Geri menzil puanı	5,2±1,6	4,97±1,6	5,3±1,7	1,006 ₍₁₃₃₎	0,158

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

Yatarak tedavi gören hasta grubu ile ayaktan tedavi gören hasta grubunun StroopTesti puanları birbiriyle karşılaştırıldığında renkli kelimelerin rengini süresi ($p=0,01$) ve renkli kelime rengi süre farkı ($p=0,02$) puanlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı oldukları bulunmuştur (Tablo 4.3). Ancak çoklu test için düzeltme yapıldığında, anlamlılığın ortadan kalktığı gözlenmiştir.

Tablo 4. 3 Stroop Testi

	Genel Grup (n=135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistik Parametreler	
				$t_{(sd)}$	p
Siyah/beyaz okuma süre	3,03±5,75	31,7±7,5	29,8±4,8	-1,78 ₍₁₃₃₎	133

Dörtgen rengi söyleme süre	32,5±9,7	34,5±13,2	31,8±8,05	-1,39 ₍₁₃₃₎	0,083
Dörtgen rengi söyleme yanlış	0,01±0,17	0,06±0,33	0,00±0,000	-1 ₍₃₅₎	0,162
Dörtgen rengi söyleme spontan düzeltme	0,04±0,3	0,00±0,000	0,05±0,36	0,838 ₍₁₃₃₎	0,202
Renkli kelime okuma süre	35,8±11,03	37,1±11,5	35,3±10,8	-0,85 ₍₁₃₃₎	0,198
Renkli kelime okuma yanlış	0,03±0,17	0,03±0,16	0,03±0,17	0,076 ₍₁₃₃₎	0,470
Renkli kelime okuma spontan düzeltme	0,04±0,19	0,06±0,23	0,03±0,17	-0,683 ₍₁₃₃₎	0,248
Renkli kelime rengi süre	83,07±24,5	91,25±28,1	80,09±22,5	-2,37₍₁₃₃₎	0,010
Renkli kelime rengi hata sayısı	1,33±2,4	1,92±3,8	1,12±1,67	-1,21 _(40,02)	0,116
Renkli kelime spontan düzeltme	2,1±2,3	2,64±2,38	1,91±2,26	-1,63 ₍₁₃₃₎	0,053
Renkli kelime rengi süre farkı	47,5±20,9	53,7±24,9	45,3±18,9	-2,07₍₁₃₃₎	0,020

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

Saat çizim testi ortalaması genel grupta 8,82 (1,4), yatan hasta grubunda 8,58 (1,3), ayakta hasta grubunda 8,9 (1,3) olarak saptanmıştır. Yatan ve ayakta hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.4)

Tablo 4. 4 Saat Çizim Testi

	Genel Grup (n=135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistik Parametreler	
				t _(sd)	p
Saat çizim testi	8,82±1,4	8,58±1,3	8,9±1,3	1,22 ₍₁₃₃₎	0,225

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

Yatarak tedavi gören hasta grubu ile ayakta tedavi gören hasta grubunun Sözel Akıcılık Testi puanları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark bulunmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5 Sözel Akıcılık Testi

	Genel Grup (n=135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistik Parametreler	
				t _(sd)	p
Sözel akıcılık	8,5±2,18	8,22±2,3	8,63±2,1	0,95 ₍₁₃₃₎	0,172
Sözel akıcılık kategori perseverasyon	0,4±1,06	0,44±1,08	0,38±1,06	-0,29 ₍₁₃₃₎	0,386
Sözel akıcılık meyve/ isim perseverasyon	0,21±0,5	0,19±0,5	0,21±0,6	0,15 ₍₁₃₃₎	0,439
Sözel akıcılık kategori dışı	0,04±0,19	0,06±0,23	0,03±0,17	0,68 ₍₁₃₃₎	0,248

Hayvan kategori	20,08±5,5	19,08±3,9	20,4±6,04	1,25 ₍₁₃₃₎	0,106
Hayvan kategori perseverasyon	0,25±0,5	0,25±0,54	0,25±0,56	0,023 ₍₁₃₃₎	0,49
KAS toplam	39,8±13,7	37,8±14,5	40,5±13,5	-0,98 ₍₁₃₃₎	0,164
KAS toplam perseverasyon	0,56±1,05	0,58±0,9	0,55±1,08	-0,184 ₍₁₃₃₎	0,427
KAS toplam kategori dışı	0,06±0,23	0,08±0,28	0,05±0,22	-0,71 ₍₁₃₃₎	0,239
KAS toplam özel isim	0,28±0,7	0,44±0,9	0,22±0,56	-1,3 _(43,9)	0,101

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

Yatarak tedavi gören hasta grubu ile ayakta tedavi gören hasta grubunun İz sürme Testi puanları birbiriyle karşılaştırıldığında İz Sürme B formu süre ($p=0,011$) puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark bulunmuştur (Tablo 4.4).

Lojistik regresyon analiz sonucuna göre T testinde gözlenen anlamlılığın, yaş ve cinsiyet değişkenlerine bağlı olarak ortaya çıktığı saptanmıştır.

Tablo 4. 6 İz Sürme Testi

	Genel Grup (n=135)	Yatan Hasta (n=36)	Ayaktan Hasta (n=99)	İstatistik Parametreler	
				$t_{(sd)}$	p
İz sürme A formu süre	44,9±18,9	47,6±20,9	42,9±18,04	-1,3 ₍₁₃₃₎	0,98
İz sürme A formu hata	0,16±0,47	0,11±0,31	0,17±0,51	0,66 ₍₁₃₃₎	0,25
İz sürme B formu süre	98,9±35,8	110,5±35,07	94,7±35,3	-2,304₍₁₃₃₎	0,011
İz sürme B formu hata	0,77±1,48	0,89±1,7	0,73±1,4	-0,55 ₍₁₃₃₎	0,289

Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir. Sd: serbestlik derecesi

E. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

Nöropsikolojik testler yaş, cinsiyet, anksiyete ve depresyon puanlarına göre kontrol edilerek, hasta grupları arasında lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu modele göre, yatan hasta grubunda anlık bellek puanı ayakta hasta grubuna göre daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Odds Oranı: 0,62, %95 Güven Aralığı: 0,44-0,87, $p=0,006$).

İz Sürme B testinin süresi açısından iki grup, yaş, cinsiyet, depresyon ve anksiyete puanları kontrol edilerek lojistik regresyon analizi yapıldı. İki grup arasında bu testin süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Odds oranı: 1,03, %95 Güven Aralığı: 0,99-1,03, $p=0,065$). Lojistik regresyon analiz sonucuna göre T testinde gözlenen anlamlılığın, yaş ve cinsiyet değişkenlerine bağlı olarak ortaya çıktığı saptandı

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda yatan hasta grubu ile ayakta tedavi gören hasta grubu arasında bilişsel işlevler karşılaştırıldığında anlık bellek ($p<0,001$) ve İz Sürme B Formu süre ($p=0,011$) puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak fark bulunmuştur. Bilişsel testler yaş, cinsiyet, anksiyete ve depresyon puanlarına göre kontrol edilerek, hasta grupları arasında lojistik regresyon analizi yapıldığında, yatan hasta grubunda anlık bellek puanı ayakta hasta grubuna göre daha düşüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Odds Oranı: 0,62, %95 Güven Aralığı: 0,44-0,87, $p=0,006$).

İz Sürme B testinin süresi açısından iki grup, yaş, cinsiyet, depresyon ve anksiyete puanları kontrol edilerek lojistik regresyon analizi yapıldığında ise iki grup arasında bu testin süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Odds oranı: 1,03, %95 Güven Aralığı: 0,99-1,03, $p=0,065$). Lojistik regresyon analiz sonucuna göre T testinde gözlenen anlamlılığın, yaş ve cinsiyet değişkenlerine bağlı olarak ortaya çıktığı saptandı.

Becker ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada 740 kişide bilişsel işlevler İleri ve Geri Menzil Testi, İz sürme A ve İz sürme B testi, Sözel akıcılık Testi ve Hopkins Sözel Öğrenme Testi ile değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu- Sayı Menzili Alt Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme Testi (A ve B formu), Saat Çizim Testi, Sözel Akıcılık Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi yapılmıştır. Bizim çalışmamızda hastalar daha fazla nöropsikolojik teste tabi tutulmuştur. 740 katılımcının ortalama yaşı 49 yıl, %63'ü kadındı. Bizim çalışmamızda ($n=135$), ortalama yaş 45,5 yıl, katılımcıların %50,4'ü kadındı. Ayakta tedavi, acil servis veya hastanede yatan hasta grubunun bilişsel işlevlerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada, ırk ve etnik köken, sigara içme, vücut kitle indeksi, komorbiditeler ve depresyona göre kontrol edildiğinde; işlem hızında, yürütücü işlevlerde, fonemik akıcılıkta ve kategori akıcılığında, bellek kodlaması ve hafıza hatırlama puanlarında anlamlı farklar bulunmuştur. Buna göre, kontrol edilmiş analizlerde hastanede yatan hastalarda dikkat bozukluğu ayakta tedavi gören hastalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır (Odds Oranı: 2.8; %95 Güven Aralığı: 1.3-5.9). Hastanede yatan hastalarda yürütücü işlevler (Odds Oranı: 1.8; %95 Güven Aralığı: 1.0-3.4), kategori akıcılığı (Odds Oranı: 3.0; %95 Güven Aralığı: 1.7-5.2), bellek kodlaması (Odds Oranı: 2.3; %95 CI: 1.3-4.1) ve bellek geri çağırma (Odds Oranı: 2,2; %95 Güven Aralığı: 1,3-3,8) puanlarının da ayakta hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Acil serviste tedavi edilen

hastaların, ayakta tedavi edilenlere göre kategori akıcılığı (OR: 1.8; %95 Güvenlik Akıcılığı: 1.1-3.1) ve bellek kodlaması (Odds Oranı: 1.7; %95 GA: 1.0-3.0) anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Bu araştırmada gruplar arasında diğer alanlardaki bozulmalarda önemli farklılıklar gözlenmemiştir (176).

Ferrucci ve arkadaşlarının 2021 yılında yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının bellek performansları üzerine yaptıkları bir çalışmada, ARDS öyküsü olan hastaların sözel belleklerinde özellikle gecikmeli hatırlamalarının bozuk olduğu; taburculuklarından 5 ay sonra da normal seviyelerine ulaşamadıkları bildirilmiştir. Gecikmeli serbest hatırlama yine belleğin dikkat ilişkili fonksiyonlarından biri olmakla birlikte bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ferrucci ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada vakaların ARDS öyküsünün, yani hipoksinin varlığı bu farkla ilişkili olabilir (177).

Daroische ve arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı bir derlemede, iskemik veya hemorajik inme, deliryum ve akut ensefalopatiler gibi doğrudan nörolojik komplikasyonların bilişsel bozukluğa neden olduğu düşünüldüğü için ve hastalık öncesi hafif bilişsel bozukluk (MCI) veya demans hikayesi olan hastalar dışlanmıştır. Bu derlemeye on iki çalışma dahil edilmiştir. Belleği değerlendiren testlerin uygulandığı dört çalışmanın üçünde sözel bellek testinde ve kısa süreli bellekte bozukluklar rapor edilmiştir. Yedi çalışmada MMSE, MoCA alt test puanlarını kullanarak dikkat veya yürütücü işlevler değerlendirilmiştir. Tüm araştırmalar yürütücü işlevlerde veya dikkat alanında sorunların olduğunu ortaya koymuştur (178).

Yukarıda bahsedildiği gibi, bizim çalışmamızda anlık bellek paunlarında yatan hasta grubuyla ayaktan tedavi gören hasta grubu karşılaştırıldığında COVID-19 geçirmiş hastalarda 6 ay sonra anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Bu düşük puan, bilgiyi öğrenme ve belleğe kaydetmekte sorun yaşamakla ilişkilidir. Bu anlamda araştırmamızın sonuçları genel olarak literatür bilgisiyle uyumludur. Çalışmamızda bellek değerlendirmesinin yapıldığı sözel bellek testi kelime listesi öğrenme yöntemini kullanan bir materyaldir. Liste öğrenmelerinde, uyaran grubuyla ilk karşılaşma sonrasında testi alan kişinin hafızasında tutabildiği kelime sayısı 'anlık bellek' puanını oluşturmaktadır. Birinci hatırlama denemesi anlık belleği ölçer. Bu deneme deneğin dikkati ve çalışma belleği ile ilgili de bilgi verir. Anlık bellek puanı, doğrudan kişinin dikkat sığıması ile ilişkilidir. Elbette bellek deposuna kayıt için ilk basamak anlık kayıt olmakla birlikte; bu puan, belleğin depolama kapasitesi ile ilgili nihai bilgi sağlamaz. Diğer bulgularla birlikte değerlendirildiğinde yatarak tedavi gören hastaların dikkat şebekelerindeki güçlüğün belleğe yansması olarak karşımıza çıkmaktadır.

İz Sürme Testi (B formu) ve Stroop Testi bilişsel esneklik ölçümlerinin aracı olarak kullanılmaktadır. Stroop Testi'nin enterferans görevi, algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini uyarmaktadır. Dolayısıyla dominant/alışlagelmiş olan eğilimi baskılayıp (inhibisyon) dikkat ve davranışı kaydırarak motor cevabı düzenleyebilme becerisini yani zihinsel esnekliğin/katılığın derecesini yansıtmaktadır. Stroop bozucu etkisi (enterferans), yüksek kortikal işleme becerisi gerektirmekte ve otomatik cevaba göre uzamış tepki süresine neden olmaktadır (179) .

Favieri ve arkadaşları tarafından 2022 yılında COVID-19 öyküsü olan ve buna bağlı TSSB tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada Stroop Testi ile değerlendirilen hastalarda cevap inhibisyonunda bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yatan hastaların enterferansa direnç becerilerinde ayaktan takip edilen hastalara göre bir güçlük olduğu görülmüştür ancak aradaki fark diğer faktörler için kontrol edildiğinde anlamlılığını yitirmiştir. Bizim sonuçlarımızla tutarlı bir sonuç olmamakla beraber hastalarda TSSB tanısının olması, bilişsel işlevlerin doğrudan enfeksiyonla ilişkilendirilmesinde zorluk oluşturmaktadır (180).

Literatür tarama sonucunda COVID-19 sonrası devam eden bilişsel işlevler ağırlıklı olarak yürütücü işlevler ve dikkat alanında saptanmıştır. Bellek ile ilişkili sorunlar daha az raporlanmıştır. Bizim aldığımız sonuç da belleğin daha çok dikkate sekonder etkilendiğini göstermektedir. Bu da bilişsel alanda ortaya çıkan sorunların daha çok çalışılması ve olası mekanizmaların daha detaylı araştırılmasına ihtiyaç olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönü, belli aralıklarla COVID-19 İzlem Polikliniğinden düzenli takip edilen hastaları çalışmamıza dahil edilmiş olmasıdır. Bu sayede, hastalığa özgü çok sayıda değişkenin geriye dönük kayıtlı verisi kullanılabilmektedir. Ayrıca, bu araştırmada hastaların bilişsel değerlendirilmesinde geniş bir nöropsikiyatrik batarya kullanma şansımız olmuştur. Bu sayede bilişsel işlevlerin farklı özelliklerine odaklanabilme şansımız olmuştur.

Örneklem grubunun küçük olması, COVID-19'dan hemen sonra ve COVID-19 öncesi bilişsel işlev verilerine sahip olmamamız araştırmanın kısıtlılıkları arasındadır. Ancak bu ani pandemi sürecinde yürütülen hemen tüm diğer çalışmalarda benzer kısıtlılıklar bulunmaktadır.

VI. SONUÇLAR

Çalışmamızda 99'u ayakta, 36'yı yatarak tedavi görmüş 135 COVID-19 tanısı almış hasta 6 ay sonra bilişsel açıdan karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında Öktem Bellek Süreçleri Testinde Anlık bellek puanları arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu farklılıklar hastaların yaşı, cinsiyeti, Beck Depresyon ve Beck anksiyete puanları ile ilişkili değildi. İyileştikten en az 12 hafta sonra ortaya çıkan Uzun COVID olarak adlandırılan semptom derlemesi ile ilgili araştırmalar uzun vadede karşılaştığımız kalıcı belirtiler ve enfeksiyonun doğasını anlamımıza yardımcı olması açısından önem arz etmektedir.

Özellikle yatarak tedavi gören hastalarda Uzun COVID olarak sık saptanan bilişsel şikayetlerin izlenmesi, çalışmamızın sonucuna göre de desteklenmektedir. Yatan hastalarda 6 ay sonrasında bilgiyi öğrenme ve kaydetmede sorun olduğu, belleğin dikkat üzerinden etkilendiği gözlemlenmiştir.

COVID-19 sonrası uzun dönemde ortaya çıkan bilişsel bozukluklar hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle gelecekteki araştırmalar, bu bireylerin uzunlamasına izlenmesine ve görüntüleme verileriyle bu bulguların desteklenmesine odaklandığında, bilişsel işlevler ile etkili daha kapsamlı veriye sahip olma şansımız olabilir.

VII. KAYNAKLAR

1. Covid19. <https://covid19.saglik.gov.tr>
2. Horesh D, Brown AD. Traumatic Stress in the Age of COVID-19: A Call to Close Critical Gaps and Adapt to New Realities. 2020.
3. Battaglini D, Brunetti I, Anania P, Fiaschi P, Zona G, Ball L, et al. Neurological Manifestations of Severe SARS-CoV-2 Infection: Potential Mechanisms and Implications of Individualized Mechanical Ventilation Settings. *Frontiers in Neurology*. 2020 Aug 12
4. Steardo L, Steardo L, Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Translational Psychiatry*. 2020 Dec 1;10(1).
5. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020 Nov 1 ;297(2):E242–51.
6. Jain R, Young M, Dogra S, Kennedy H, Nguyen V, Jones S, et al. COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. *J Neurol Sci*. 2020 Jul 15 ;414
7. Pyne JD, Brickman AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Dementia Risk: Potential Pathways to Cognitive Decline. *Neurodegenerative Diseases*. 2021 Dec 1 ;21(1–2):1–23.
8. Nath A, Smith B. Neurological issues during COVID-19: An overview. *Neurosci Lett*. 2021 Jan 18 ;742.
9. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021 Jan 30.

10. Premraj L, Kannapadi N v., Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022 Mar 15 ;434.
11. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2021 Jan 30.
12. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar 1 ;101:93–135.
13. Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G, Hosp JA. Molecular imaging findings on acute and long-term effects of COVID-19 on the brain: A systematic review. *J Nucl Med.* 2022 Feb 17 ; jnumed.121.263085.
14. Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F, et al. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sciences* 2021, Vol 11, Page 235. 2021 Feb 13 ;11(2):235.
15. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Bueno-Castellano C, Fridman C, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2021 Apr 2 ;34(4):420–33.
16. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Dec 1 ;12(1).
17. (PDF) Tarihten Günümüze Epidemiler, Pandemiler ve Covid-19. https://www.researchgate.net/publication/348390814_Tarihten_Gunumuze_Epidemiler_Pandemiler_ve_Covid-19
18. Outbreak vs. Epidemic: Spreading Illness | Merriam-Webster. <https://www.merriam-webster.com/words-at-play/spanish-flu>

19. Comparative analysis of national pandemic influenza preparedness plans. 2011.
20. Strategic preparedness and response plan for the novel coronavirus.
<https://www.who.int/publications/i/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>
21. Sampath S, Khedr A, Qamar S, Tekin A, Singh R, Green R, et al. Pandemics Throughout the History. Cureus. 2021 Sep 20 ;13(9).
22. Huremović D. Brief History of Pandemics (Pandemics Throughout History). Psychiatry of Pandemics . 2019 ;7.
23. Kilbourne ED. Influenza Pandemics of the 20th Century. Emerging Infectious Diseases. 2006 ;12(1):9.
24. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2012 Sep ;12(9):687–95.
25. Epidemics and Pandemics: Their Impacts on Human History • ABC-CLIO.
<https://www.abc-clio.com/products/A1507C/>
26. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, et al. Supplement 1 2013 Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale S12 Country experience. 19.
27. Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza. Ann Glob Health. 2015 Sep 1 ;81(5):645–53.
28. Taubenberger JK, Morens DM. Pandemic influenza--including a risk assessment of H5N1. Rev Sci Tech. 2009 ;28(1):187–202.
29. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. What Is a Pandemic? The Journal of Infectious Diseases. 2009 Oct 1 ;200(7):1018–21.

30. Fullan M. Learning and the pandemic: What's next? PROSPECTS 2020 49:1. 2020 Sep 3 ;49(1):25–8.
31. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FEC, Mytton OT, Pebody RG, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. BMJ. 2009 Jan 9 ;339(7737):82.
32. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile Virus: Review of the Literature. JAMA. 2013 Jul 17 ;310(3):308.
33. Djilali S, Ghanbari B. Coronavirus pandemic: A predictive analysis of the peak outbreak epidemic in South Africa, Turkey, and Brazil. Chaos, Solitons, and Fractals. 2020 Sep 1 ;138:109971.
34. Verikios G, Sullivan M, Stojanovski P, Giesecke J, Woo G. Assessing Regional Risks From Pandemic Influenza: A Scenario Analysis. The World Economy. 2016 Aug 1;39(8):1225–55.
35. Gostin LO, Friedman EA. A retrospective and prospective analysis of the west African Ebola virus disease epidemic: Robust national health systems at the foundation and an empowered WHO at the apex. The Lancet . 2015 May 9 ;385(9980):1902–9.
36. Maurice J. Cost of protection against pandemics is small. Lancet. 2016 Jan 23;387(10016):e12.
37. Galea S, Abdalla SM. COVID-19 Pandemic, Unemployment, and Civil Unrest: Underlying Deep Racial and Socioeconomic Divides. JAMA. 2020 Jul 21 ;324(3):2278.
38. Clemente-Suárez VJ, Navarro-Jiménez E, Moreno-Luna L, Saavedra-Serrano MC, Jimenez M, Simón JA, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Social, Health, and Economy. Sustainability 2021, Vol 13, Page 6314. 2021 Jun 2 ;13(11):6314.

39. Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi » Makale » KORONAVİRÜS (COVID-19) PANDEMİSİ SÜRECİNDE ÖZEL ALANINA KAMUSAL ALANI SİĞDIRAN ÇALIŞAN ANNELER.
40. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2020 Mar 5 ;26:e923549-1.
41. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nature Reviews Microbiology. 2009 ;7(6):439.
42. Chan JFW, To KKW, Chen H, Yuen KY. Cross-species transmission and emergence of novel viruses from birds. Current Opinion in Virology. 2015 ;10:63.
43. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls. 2022 Feb 5.
44. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020 579:7798. 2020 Feb 3;579(7798):265–9.
45. Zhou P, Yang X lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020 579:7798. 2020 Feb 3 ;579(7798):270–3.
46. Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. J Biol Chem . 2004 Jan 30 ;279(5):3197–201.
47. Li W, Wong S-K, Li F, Kuhn JH, Huang I-C, Choe H, et al. Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. J Virol. 2006 May ;80(9):4211–9.

48. Momtazi-Borojeni AA, Banach M, Reiner Ž, Pirro M, Bianconi V, Al-Rasadi K, et al. Interaction Between Coronavirus S-Protein and Human ACE2: Hints for Exploring Efficient Therapeutic Targets to Treat COVID-19. *Angiology*. 2021 Feb 1 ;72(2):122–30.
49. Arshad Ali S, Baloch M, Ahmed N, Arshad Ali A, Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-An emerging global health threat. *J Infect Public Health*. 2020 Apr 1 ;13(4):644–6.
50. Rothan HA, Byraredddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May 1 ;109.
51. Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol*. 2020 Apr 1 ;79.
52. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, di Perri G, de Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020 Jun 1 ;21:22–7.
53. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun 1 ;55(6).
54. Li JY, You Z, Wang Q, Zhou ZJ, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect*. 2020 Mar 1 ;22(2):80–5.
55. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Apr 1 ;26(4):450–2.
56. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery (London, England)*. 2020 Apr 1 ;76:71.

57. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun 1 ;55(6).
58. Li JY, You Z, Wang Q, Zhou ZJ, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect*. 2020 Mar 1 ;22(2):80–5.
59. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May 1 ;109.
60. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data.
61. COVID-19 (SARS-CoV-2 INFECTION) GUIDE REPUBLIC OF TURKEY
MINISTRY OF HEALTH DIRECTORATE GENERAL OF PUBLIC HEALTH.
62. BURUK K, OZLU T. New Coronavirus: SARS-COV-2. *Mucosa*. 2020 Mar 31 ;3(1):1–4.
63. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* . 2020 Apr 16 ;382(16):1564–7.
64. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019- nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20 28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Feb 6 ;25(5):2000062.
65. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun 1 ;20(6):656–7.
66. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 1 ;71(15):799–806.

67. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls. 2022 Feb 5.
68. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, Fung K, Choy KT, Wong AYL, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature. 2020 Jul 30 ;583(7818):834–8.
69. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ. 2020 Oct 23 ;371.
70. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15 ;395(10223):497–506.
71. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. 2020 Apr 1 ;10(2):102–8.
72. Türken M, Köse Ş. COVID-19 Transmission and Prevention. The journal of Tepecik Education and Research Hospital. 2020;
73. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol. 2020 Jun 1 ;92(6):568–76.
74. Treibel TA, Manisty C, Burton M, McKnight Á, Lambourne J, Augusto JB, et al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. Lancet. 2020 May 23 ;395(10237):1608–10.
75. Şener Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Çanakkale A, Yazar S, Author C, Alper Şener D. COVID-19 (SARS Cov-2) Tedavisi. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research. 2020 Apr 30 ;4:97–104.

76. MUTLU O, UYGUN İ, ERDEN F. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020 Oct 2 ;6(3):167–73.
77. Emergency Use Authorization | FDA . <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
78. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. New England Journal of Medicine. 2022 Feb 10 ;386(6):509–20.
79. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15 ;395(10223):497–506.
80. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020 Feb 28. The Journal of Emergency Medicine. 2020 Apr ;58(4):711.
81. Rothan HA, Byraredy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020 May 1 ;109.
82. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17 ;323(11):1061–9.
83. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar 28 ;395(10229):1054–62.
84. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol. 2020 Nov 1 ;19(11):919–29.

85. Tsuruoka S, Wakaumi M, Ioka T, Yamamoto H, Ando H, Sugimoto K, et al. Angiotensin II receptor blocker-induces blunted taste sensitivity: comparison of candesartan and valsartan. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005 Aug ;60(2):204.
86. Clark HL, Jhingran A, Sun Y, Vareechon C, Carrion S de J, Skaar EP, et al. Zinc and Manganese Chelation by Neutrophil S100A8/A9 (Calprotectin) Limits Extracellular *Aspergillus fumigatus* Hyphal Growth and Corneal Infection. *J Immunol*. 2016 Jan 1 ;196(1):336.
87. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug 1 ;20(8):911–9.
88. Fenrich M, Mrdenovic S, Balog M, Tomic S, Zjalic M, Roncevic A, et al. SARS-CoV-2 Dissemination Through Peripheral Nerves Explains Multiple Organ Injury. *Front Cell Neurosci*. 2020 Aug 5 ;14.
89. Kohanski MA, Lo LJ, Waring MS. Review of indoor aerosol generation, transport, and control in the context of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Oct 1;10(10):1173–9.
90. Safety and Efficacy Trial of Zavegepant Intranasal for Hospitalized Patients With COVID-19 Requiring Supplemental Oxygen - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
91. Khattab MA, Soub H al, Maslamani M al, Khuwaiter J al, Deeb Y el. Herpes simplex virus type 2 (Mollaret's) meningitis: a case report. *Int J Infect Dis*. 2009 Nov ;13(6).
92. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020 ;51(9):254–8.

93. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2 ;395(10234):1417–8.
94. Bakheet N, Fouad R, Kassem AM, Hussin W, El-Shazly M. Persistent hiccup: A rare presentation of COVID-19. *Respir Investig* . 2021 Mar 1 ;59(2):263–5.
95. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Jun 1 ;76:233–5.
96. Gigli GL, Bax F, Marini A, Pellitteri G, Scalise A, Surcinelli A, et al. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: just an occasional cluster? *J Neurol*. 2021 Apr 1 ;268(4):1195–7.
97. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2004 Nov ;61(11):1669–73.
98. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M, et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol*. 2021 Jul 1 ;132(7):1733–40.
99. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021 Sep 1;114(9):428–42.
100. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021 Jan 30.
101. Swigris JJ, Streiner DL, Brown KK, Belkin A, Green KE, Wamboldt FS, et al. Assessing exertional dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014 Jan ;108(1):181–8.

102. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug 1 ;25.
103. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16 ;397(10270):220–32.
104. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* . 2020 Jul 1 ;7(7):611–27.
105. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020 Jun 1 ;77(6):683–90.
106. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. 2021 May 1 ;8(5):416–27.
107. Gross AL, Jones RN, Habtemariam DA, Fong TG, Tommet D, Quach L, et al. Delirium and Long-term Cognitive Trajectory Among Persons With Dementia. *Archives of Internal Medicine*. 2012 Sep 24 ;172(17):1324–31.
108. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul 1 ;7(7):611–27.
109. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine*. 2021 Jan 1 ;21(1):e63–7.

110. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021 May 1 ;8(5):416–27.
111. Zhang BZ, Chu H, Han S, Shuai H, Deng J, Hu Y fan, et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell Res*. 2020 Oct 1 ;30(10):928–31.
112. von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet*. 2020 Jun 20 ;395(10241):e109.
113. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1 ;5(11):1265–73.
114. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open* . 2021 Mar 30 ;11(3).
115. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16 ;397(10270):220–32.
116. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *Journal of Korean Medical Science*. 2020 Nov 30.
117. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* . 2021 Jan 1 ;31.

118. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 31 ;372.
119. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol*. 2020 Nov 18 ;5(53).
120. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2020 ;19(8):102597.
121. Giovanella L, Ruggeri RM, Ovčariček PP, Campenni A, Treglia G, Deandreis D. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *Clinical and Translational Imaging* . 2021 Jun 1 ;9(3):233.
122. Li Q, Wang B, Mu K, Zhang JA. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes - Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. *J Cell Physiol*. 2019 Mar 1 ;234(3):2204–16.
123. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 1 ;12(570).
124. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23 ;370(6515).
125. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020 Nov 1;13(6):1077–86.
126. Cojocaru M, Inimioara :, Cojocaru M, Silosi I, Doina Vrabie C. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Maedica (Bucur)*. 2011 ;6(4):330.

127. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018 Dec 1 6(1).
128. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 2020 Sep 1 ;44(9):1792–7.
129. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology Letters.* 2020 Sep 1 ;225:31.
130. Cheng Y, Zhao H, Song P, Zhang Z, Chen J, Zhou YH. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health.* 2019 Nov 1 ;12(6):878–83.
131. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020 ;148.
132. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021 Jan 1 ;27(1):28–33.
133. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022. 2022 Mar 7 ;1–17.
134. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian Journal of Psychiatry.* 2020 Aug 1 ;52:102066.
135. Interim Briefing Note Addressing Mental Health and Psychosocial Aspects of COVID-19 Outbreak | IASC.
136. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of Affective Disorders.* 2020 Dec 1 ;277:55

137. Kong X, Zheng K, Tang M, Kong F, Zhou J, Diao L, et al. Prevalence and Factors Associated with Depression and Anxiety of Hospitalized Patients with COVID-19. medRxiv. 2020 Apr 5 ;2020.03.24.20043075.
138. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020 5:1. 2020 Feb 21 ;5(1):1–3.
139. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2020 Oct 1 ;89:531–42.
140. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2020 ;1191:219–35.
141. Moghanibashi-Mansourieh A. Assessing the anxiety level of Iranian general population during COVID-19 outbreak. *Asian J Psychiatr*. 2020 Jun 1 ;51.
142. Liu D, Baumeister RF, Veilleux JC, Chen C, Liu W, Yue Y, et al. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res*. 2020 Oct 1 ;292.
143. Bo HX, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol Med*. 2021 Apr 1 ;51(6):1052–3.
144. McNally RJ, Robinaugh DJ, Wu GWY, Wang L, Deserno MK, Borsboom D. Mental Disorders as Causal Systems: A Network Approach to Posttraumatic Stress Disorder. <https://doi.org/101177/2167702614553230>. 2014 Dec 5 ;3(6):836–49.
145. Wang M, Hu C, Zhao Q, Feng R, Wang Q, Cai H, et al. Acute psychological impact on COVID-19 patients in Hubei: a multicenter observational study. *Translational Psychiatry*. 2021 Jun 1;11(1).

146. Sözen D. SBST SÖZEL BELLEK VE WMS GÖRSEL BELLEK TESTLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ.
147. Sinirbilim Bakış Açısıyla Bellek - Nöropsikoloji Derneği.
<https://noropsikoloji.org/sinirbilim-bakis-acisiyla-bellek/>
148. The Anatomical Bases of Memory | Request PDF.
https://www.researchgate.net/publication/285075327_The_Anatomical_Bases_of_Memory
149. Bilişsel Süreçler - Bilgiyi İşleme Modeli.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/mersinefd/issue/17379/181515>
150. GELİŞİM VE ÖĞRENME PSİKOLOJİSİ, İBRAHİM DÖNMEZER - İkinci El Kitap - kitantik | #102180103218.
151. Helmstaedter C, Gleißner U, Zentner J, Elger CE. Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* . 1998 Jun 1 ;36(7):681–9.
152. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurological Sciences* 2020 41:11 . 2020 Sep 15 ;41(11):3039–56.
153. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S v., Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1 ;57(11):1336–46.
154. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997 ;121(1):65–94.
155. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996 Jan ;37(1):51–87.
156. Davranışsal ve kognitif nörolojinin ilkeleri. <https://www.nadirkitap.com/davranissal-ve-kognitif-norolojinin-ilkeleri-m-marsel-mesulam-kitap3477157.html>

157. Prefrontal korteks ve şizofreni | TR Dizin.
<https://app.trdizin.gov.tr/makale/TmpneU56WTI/prefrontal-korteks-ve-sizofreni>
158. Bilişsel Psikoloji - Robert L. Solso | kitapyurdu.com.
<https://www.kitapyurdu.com/kitap/bilissel-psikoloji/450440.html>
159. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. Annual Review of Neuroscience. 1990 ;13:25–42.
160. Bilişsel Psikoloji - E. Bruce Goldstein | kitapyurdu.com.
<https://www.kitapyurdu.com/kitap/bilissel-psikoloji/291030.html>
161. Visual Attention (Allport, 1989).
<http://johnljerz.com/superduper/tlxdownloadsitenWEBSITEII/id52.html>
162. Simpson S, Tan H, Otahal P, Taylor B v., Ponsonby AL, Lucas RM, et al. Anxiety, depression and fatigue at 5-year review following CNS demyelination. Acta Neurol Scand. 2016 Dec 1 ;134(6):403–13.
163. Gates NJ, Kochan NA. Computerized and on-line neuropsychological testing for late-life cognition and neurocognitive disorders: are we there yet? Curr Opin Psychiatry. 2015 Mar 6 ;28(2):165–72.
164. (PDF) Görsel Mekânsal işlevler ve Bozukluklari.
https://www.researchgate.net/publication/303272310_Gorsel_Mekansal_islevler_ve_Bozukluklari
165. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. Journal of Consulting and Clinical Psychology. 1988 ;56(6):893–7.
166. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. Archives of General Psychiatry. 1961 Jun 1 ;4(6):561–71.

167. ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ - ÖKTEM-SBST El Kitabı Kitabını indirimli fiyata Satın Al - Nobel Akademik Yayıncılık.
168. Wechsler D, Härting C. WMS-R : Wechsler Memory Scale--Revised : manual. San Antonio: Psychological Corp. ;Harcourt Brace Jovanovich; 1987. 150 p.
169. Sözen D. SBST SÖZEL BELLEK VE WMS GÖRSEL BELLEK TESTLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ.
170. BİLNOT BATARYASI EL KİTABI: NÖROPSİKOLOJİK TESTLER İÇİN ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI - Prof.Dr.SİREL KARAKAŞ | Nadir Kitap
171. İz Sürme Testi | TOAD. <https://toad.halileksi.net/olcek/iz-surme-testi>
172. Lawlor BA. State-dependent nature of the clock drawing task in geriatric depression. J Am Geriatr Soc. 1995 ;43(7):796–8.
173. Freedman M. Clock drawing : a neuropsychological analysis. 1994;182.
174. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. International Journal of Geriatric Psychiatry. 1986 Oct 1 ;1(2):135–40.
175. Sözel Akıcılık Testi | TOAD. <https://toad.halileksi.net/olcek/iz-surme-testi>
176. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. JAMA Network Open. 2021 Oct 1 ;4(10):e2130645–e2130645.
177. Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F, et al. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. Brain Sciences 2021, Vol 11, Page 235. 2021 Feb 13 ;11(2):235.

178. Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breitve MH, Chwiszczuk LJ. Cognitive Impairment After COVID-19-A Review on Objective Test Data. *Front Neurol.* 2021 Jul 29 ;12.
179. MacLeod CM. Half a century of reseach on the stroop effect: An integrative review. *Psychological Bulletin.* 1991 ;109(2):163–203.
180. Favieri F, Forte G, Agostini F, Giovannoli J, di Pace E, Langher V, et al. The Cognitive Consequences of the COVID-19 Pandemic on Members of the General Population in Italy: A Preliminary Study on Executive Inhibition. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 170. 2021 Dec 29 ;11(1):170.



VIII. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

Tarih ve Sayı: 09.03.2021-113564

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ FİZİK TEDAVİ BİNASI KAT:2 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"COVID 19 Enfeksiyonu Sonrası Bilişsel İşlevler"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Neşe DİREK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Sayfa 1

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"COVID 19 Enfeksiyonu Sonrası Bilişsel İşlevler"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29.01.2021		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	HASTA KARTI/GÜNÜLÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV		
KARAR BELGELERİ	Karar No:05	Tarih: 19/02/2021			
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Neşe DİREK* in sorumluluğunda ve Dr. Zehra MURSALOVA* nın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	e-İmza
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	e-İmza
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	e-İmza
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	e-İmza

* :Araştırma ile ilişkisi
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik ahl komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.
 "Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında çalışmaya katılan gönüllülerin verilerinin korunması ile ilgili tedbirleri almak Araştırmacının sorumluluğundadır"

Ek-2: Sosyodemografik Veri ve Görüşme Formu

HASTA BİLGİ FORMU

1. Hastanın Adı- Soyadı:
2. Tel:
3. Cinsiyet 1-Kadın 0-Erkek
4. Yaş:
5. Okuduğu Yıl Sayısı:
6. Medeni durumu: 1- Bekar 0- Evli
7. Çocuğu: 1- Var 0- Yok
8. Çocuk sayısı:
9. Mesleği:
10. Yaşadığı yer: 1- Köy 2-Kasaba 3-Şehir merkezi
11. Pandemi döneminde aktif olarak çalıştı mı? 1-Evet 0-Hayır
12. Hasta grubu: 0- Ayakta tedavi olan hasta 1- Yatarak tedavi olan hasta
13. Covid 19 nedeniyle hastanede toplam yatış süresi:
14. Ayaktan tedavi olduysa kaç gün izolasyon/karantinada kaldı?
15. İlk hastalık belirtisi olarak anosmi ortaya çıktı mı? 1-Evet 0-Hayır
16. Yoğun bakım tedavisi gördü mü? 1- Evet 0- Hayır
17. Yoğun bakım tedavisi gerektirdiyse yoğun bakımda kalış süresi:
18. Entübasyon yapıldı mı? 1- Evet 0- Hayır
19. ECMO tedavisi: 1-Evet 0- Hayır

20. Yatış sırasında ensefalopati, viral ensefalit, inme vb nörolojik komplikasyonlar gelişti mi 0-Evet 1- Hayır
21. Yatış sırasında hangi tedaviler uygulandı?
22. Akciyer tutulumu oldu mu? 1-Evet 0-Hayır
23. Yatış sırasında psikiyatri konsültasyonu istendi mi? 1- Evet 0- Hayır
24. Yatış sırasında nöroloji konsültasyonu istendi mi? 1-Evet 0-Hayır
25. Yatış sırasında beyin MRG yapıldı mı? 1-Evet 0-Hayır
26. Daha önce beyin MRG yapılmış mı? 1-Evet 0-Hayır
27. Yatış sırasında herhangi bir psikiyatrik tedavi aldı mı? 1-Evet 0- Hayır
28. Taburculuk sonrasında hastaneye başvuru sıklığı arttı mı? 1-Evet 0- Hayır
29. Pandemi öncesinde psikiyatrik hastalık öyküsü var mı?
- 1- Yok 2- M.Depresyon 3- Anksiyete bozukluğu 4- Psikotik bozukluk 5-Diğer
30. Geçmişte psikiyatrik tedavi gördü mü? (en az 6 ay) 1-Var 0-Yok
31. Geçmişte Psikiyatrik hastalık nedeniyle hospitalizasyon: 1- Var 0 - Yok Var ise Sayısı:
32. Sigara kullanımı: 1-Var 0-Yok
33. Alkol kullanımı: 1-Var 0-Yok
34. Madde kullanımı: 1-Var 0-Yok
35. Ek tıbbi hastalıklar: 1-yok 2-HT 3-DM 4-SVO
36. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var mı? : 1-Var 0-Yok
37. Hastaneden taburculuk sonrası psikiyatri başvurusu oldu? 1- Evet 0- Hayır
38. Taburculuk sonrası psikiyatri yatışı oldu mu? 1- Evet 0- Hayır
39. Hastaneden taburculuk sonrasında çalışmaya devam edebildi mi? 0-Evet 1- Hayır

Ek-3: Beck Anksiyete Ölçeği

		Hiç	Hafif Düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta Düzeyde Hoş değildi ama katlandım	Ciddi Düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1	Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma	①	①	②	③
2	Sıcak/ ateş basmaları	①	①	②	③
3	Bacaklarda halsizlik, titreme	①	①	②	③
4	Gevşeyememe	①	①	②	③
5	Çok kötü şeyler olacak korkusu	①	①	②	③
6	Başdönmesi veya sersemlik	①	①	②	③
7	Kalp çarpıntısı	①	①	②	③
8	Dengenizi kaybedeceğiniz duygusu	①	①	②	③
9	Dehşete kapılma	①	①	②	③
10	Sinirlilik	①	①	②	③
11	Boğuluyormuş gibi olma hissi	①	①	②	③
12	Ellerde titreme	①	①	②	③
13	Titreklik	①	①	②	③
14	Kontrolü kaybetme duygusu	①	①	②	③
15	Nefes almada güçlük	①	①	②	③
16	Ölüm korkusu	①	①	②	③
17	Korkuya kapılma	①	①	②	③
18	Midede hazımsızlık veya rahatsızlık hissi	①	①	②	③
19	Baygınlık	①	①	②	③
20	Yüzün kızarması	①	①	②	③
21	Terleme (sıcağa bağlı olmayan)	①	①	②	③

Ek-4: Beck Depresyon Evanteri

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

Aşağıda, kişilerin ruhsal durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruhsal durumu anlatmaktadır. Her maddede o ruhsal durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. **Son bir hafta içindeki (şu an dahil)** kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

- 1-
 - a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.
 - b) Kendimi üzgün hissediyorum.
 - c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
 - d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
- 2-
 - a) Gelecekte umutsuz değilim.
 - b) Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.
 - c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 - d) Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
- 3-
 - a) Kendimi başarısız görmüyorum.
 - b) Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
 - c) Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum.
 - d) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4-
 - a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
 - b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
 - c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
 - d) Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı.
- 5-
 - a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.
 - b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
 - c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
 - d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
- 6-
 - a) Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
 - b) Bazı şeyler için cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 - c) Cezalandırılmayı bekliyorum.
 - d) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

- 7- a) Kendimden hoşnutum.
b) Kendimden pek hoşnut değilim.
c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
d) Kendimden nefret ediyorum.
- 8- a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
c) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.
d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
- 9- a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum fakat bunu yapamam.
c) Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 10- a) Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
b) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
c) Şu sıralarda her an ağlıyorum.
d) Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.
- 11 a) Her zamankinden daha sinirli değil
b) Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.
c) Çoğu zaman sinirliyim
d) Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenmiyorum.
- 12- a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- 13- a) Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.
b) Şu sıralar kararlarımı vermeyi erteliyorum.
c) Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
d) Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- a) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
b) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.
c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.
d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.

- 15- a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.
c) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
d) Hiçbir iş yapamıyorum.
- 16- a) Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.
b) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.
d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- a) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
b) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.
c) Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.
d) Öyle yorgunum ki hiçbir şey yapamıyorum.
- 18- a) İştahım eskisinden pek farklı değil.
b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
c) Şu sıralarda iştahım epey kötü.
d) Artık hiç iştahım yok
- 19- a) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
b) Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.
c) Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim.
d) Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.
- Daha az yiyerek kilo kaybetmeye çalışıyorum:* Evet () Hayır ()
- 20- a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.
c) Ağrı, sızı gibi sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka birşey düşünemiyorum.
- 21- a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.
b) Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
c) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.
d) Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

Ek-5: Öktem Bellek Süreçleri Testi

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ Anabilim Dalı Psikoloji Laboratuvarı															ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (ÖKTEM-SBST) (A LİSTESİ)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR								
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindli	Renk	Ev	Nehir									
1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
8																								
9																								
10																								
U																Top.Hat:								
S																								
B																								
T																Y.T:								

DUVAR

DAVUL

ZURNA

PENCERE

PERDE

PİDE

ZİL

ZİNCİR

KAPI

ÇAY

KAHVE

KAHVALTI

OYUN

OKUL

ÖĞRETMEN

ABLA

ANNE

BABA

AĞAÇ

ÇİÇEK

BAHÇE

EŞARP

ŞAPKA

KASKET

AY

AYVA

GÜNEŞ

TARLA

ÇİFTÇİ

ÇİFTLİK

BOĞAZ

BURUN

AĞIZ

HİNDİ

HOROZ

HENDEK

RESİM

RENK

REKLAM

ODA

EL

EV

DENİZ

NEHİR

DERE

SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Perseverasyon	
Tutarsızlık Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanım	
TOPLAM Hatırlama	
Yanlış Hatırlama Puanı	
Yanlış Tanım	

Ek-6: WMS R Sayı Menzili Testi

WMS R SAYI MENZİLİ

Düz Sayı Dizisi

Puan	1.Deneme	2.Deneme
3	629	375
4	5417	8396
5	36925	69471
6	918427	635482
7	1285346	2814975
8	38295174	59182647

Ters Sayı Dizisi

Puan	1.Deneme	2.Deneme
2	51	38
3	493	526
4	3814	1795
5	62973	48527
6	715286	831964
7	4739128	8129365



Ek-7: Stroop Testi



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi

..... Anabilim Dalı

..... Psikoloji Laboratuvarı

STROOP TESTİ

SİYAH / BEYAZ OKUMA

YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİ OKUMA

KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	YEŞİL	MAVİ	MAVİ
KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI
KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	MAVİ	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI
MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	MAVİ	KIRMIZI	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ
MAVİ	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	KIRMIZI	YEŞİL	MAVİ	YEŞİL	MAVİ

Süre :
Açıklama

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

Ek-8: Sözel Akıcılık Testi

SÖZEL AKICILIK

Meyve	İsim	Meyve	İsim
1.		9.	
2.		10.	
3.		11.	
4.		12.	
5.		13.	
6.		14.	
7.		15.	
8.		16.	
Puan:	Kategori Pers:	Meyve/İsim Pers:	Kategori Dışı

	HAYVAN	K HARFİ	A HARFİ	S HARFİ
0-15 saniye				
16-30 saniye				
31-45 saniye				
46-60 saniye				
	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:	Puan: Perseverasyon: Kategori Dışı: Özel İsim:
KAS TOPLAM PUAN: _____ Pers: _____ Kategori Dışı: _____ Özel İsim: _____				

Ek-9: İz Sürme Testi A Formu



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
..... Anabilim Dalı

Tarih : / /

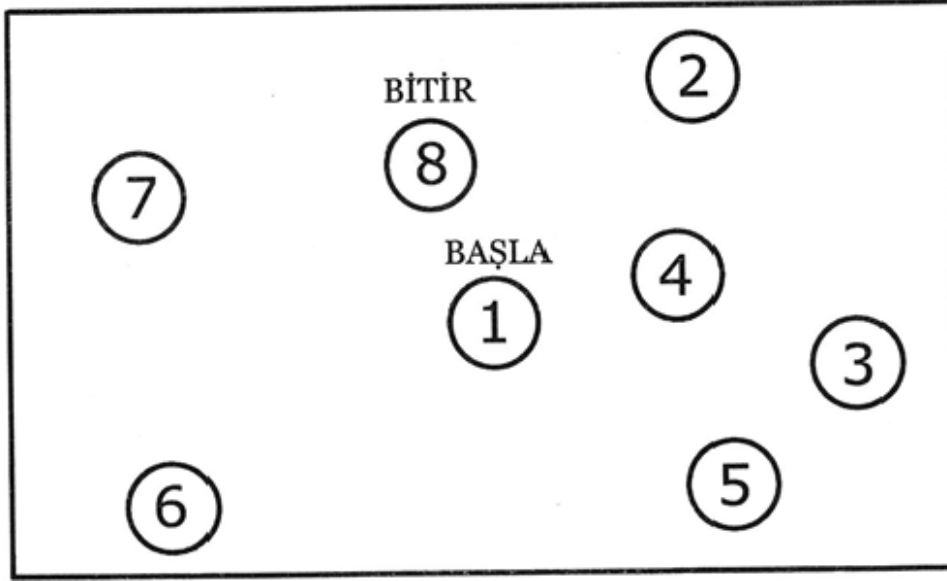
Adı Soyadı :

Prot. No.:

Yaşı : Cinsiyeti :

İZ SÜRME TESTİ - **A** FORMU -

ALİŞTIRMA





Ek-10: İz Sürme Testi B Formu



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
..... Anabilim Dalı

Tarih : / /

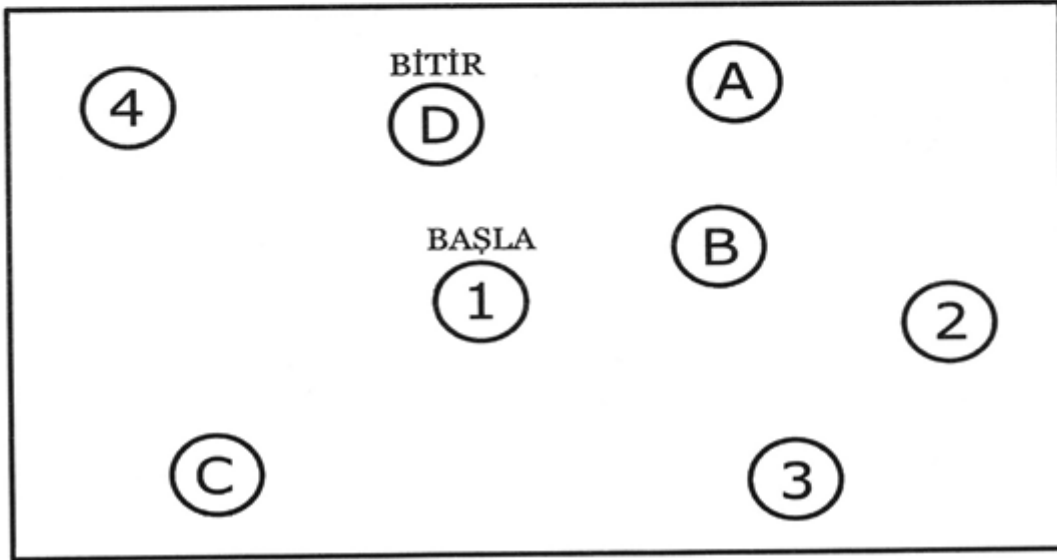
Adı Soyadı :

Prot. No.:

Yaşı : Cinsiyeti :

İZ SÜRME TESTİ - B FORMU -

ALİŞTIRMA



BİTİR

13

8

9

B

4

I

D

10

3

BAŞLA

1

7

5

H

C

12

G

A

J

2

6

L

E

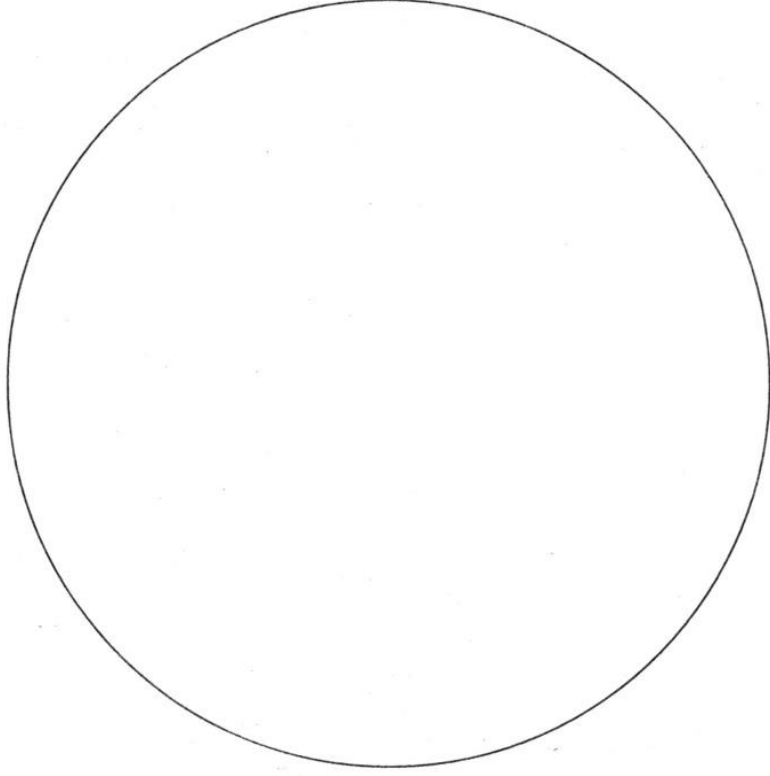
F

11

K

Ek-11: Saat Çizim Testi

SAAT ÇİZİMİ



Ek-12: Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU

“COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Bilişsel İşlevler” adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız.

I. ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER

COVID-19 vakalarında çoklu nörolojik semptomlar tanımlanmıştır. Bunlar koku alma hissinin kaybı, tat duyusunun kaybı, baş ağrıları, nöbetler, zihin bulanıklığı, deliryum ve komayı içerir. Bazı hastalarda, uzun süreli veya kalıcı bilişsel bozukluğun akut hastalıktan iyileştikten sonra da devam edeceğine dair artan bir endişe vardır. Dahası, COVID-19'dan kurtulanlar, yıllar sonra yıkımla giden kalıcı nörolojik hastalıklar geliştirme riski taşıyor olabilir.

Bazı araştırmaların sonucuna göre, hastaların yaklaşık %10-35'i, kalıcı nörolojik semptomlardan şikayet etmektedir. Bu belirtiler, hastalığın erken evresinden sonra ortaya çıkabilir. Bu hastalar ağır egzersiz yapamama, uyku bozuklukları, ağrı sendromları, hafif ateş, baş dönmesi, nefes darlığı, kalp çarpıntısı, kabızlık veya ishal ve bilişsel zorluklardan şikayet etmektedir.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarının %55'i yorgunluktan ve %34'ü taburculuk sonrası bilişsel zorluklardan şikayet etmektedir. Hastalığın yaygınlığı, süresi ve bu bulguların gerçek kapsamı bilinmemektedir, ancak bu bulgular, kalıcı etkileri de dahil olmak üzere enfeksiyonun doğasını anlamamıza yardımcı olacak önemli bir araştırma yoludur.

Hastaların yaklaşık %20-30'da çeşitli nöropsikiyatrik (baş ağrısından bilinç bulanıklığına kadar) bulguların olduğu bildirilse de uzun dönemde ortaya çıkan bilişsel bozukluklar hakkında çok az şey bilinmektedir. Hastalıktan sonra uzun dönemdeki çalışmalar genellikle yetersiz ve nadiren nöropsikiyatrik belirtilerin sistematik değerlendirmesini içeriyor.

“COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Bilişsel İşlevler” isimli bu klinik çalışmanın amacı COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda, uzun dönemde bilişsel bozukluk görülme riskini arttıran durumları saptamaktır. Bu sayede bilişsel bozuklukların gelişmesini engelleyecek müdahaleler yapılabilecektir.

1. Bu çalışma kapsamında COVID-19 tanısı almış, yatarak veya ayaktan tedavi görmüş, rutin kontrol için COVID-19 izlem polikliniğine başvuran hastalara çalışma hakkında sözel bilgi verilerek iletişim bilgileri alınacak, altıncı ayını dolduran hastalara telefon ile ulaşılarak görüşmeyi gerçekleştirmek üzere randevu verilerek psikiyatri binasına davet edilecektir.

2. Görüşmeyi kabul eden hastalara Sosyodemografik veri formu, Beck depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği, Apati Değerlendirme Ölçeği, Nöropsikiyatrik Değerlendirme: Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu- Sayı Menzili Alt Ölçeği, Stroop Testi, İz Sürme testi, Saat Çizim Testi, Sözel Akıcılık Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi uygulanacaktır.

3. Çalışma sırasında çıkabilecek herhangi bir istenmeyen etki veya risk bulunmamaktadır.

4. Görüşmelerin 90 dakika sürmesi planlanmaktadır.

5. Çalışmaya yaklaşık 135 katılımcının alınması planlanmıştır

II. GÖNÜLLÜNÜN HAKLARIYLA İLGİLİ BİLGİLER

1. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkınız vardır.

2. İstedığınız zaman araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde haber verilerek araştırma dışı bırakılabilirsiniz.

3. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır.

4. Bilgileriniz yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır.

5. Dosyalarınızdan ya da sizden alınan bilgiler, sadece çalışmaya katılan hekimler ve sizin aranızda kalacaktır, üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

6. Herhangi bir sorunuz olduğunda araştırmayı yürüten Zhala Mursalova'ya 0212 414 20 00 / 31185 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

KATILIMCININ BEYANI

Dr. Zhala Mursalova tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya katılımcı olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca herhangi bir zarar görmeden araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkilerime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana

yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde katılımcı olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adres:

Tel:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adres:

Tel: