

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK

**COVID-19’U HAFİF GEÇİRMİŞ KİŞİLERDE
BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN
SERUM BDNF DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Biçem DEMİR

TEKİRDAĞ – 2022



TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, tez sürecimde desteğiyle hep yanımda olan sevgili hocam Prof. Dr. Yakup Albayrak'a, eğitim sürecim boyunca derin bilgisinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Murat Beyazyüz'e ve emeklerini esirgemeyen sevgili hocam Dr. Öğretim Üyesi Elmas Beyazyüz'e

Tez sürecimdeki en büyük destekçilerimden biri olan sevgili sorumlu hemşiremiz Gamze Özyiğit'e, beraber çalışmaktan son derece mutlu olduğum tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, her daim yanımda olan kıymetli anneciğim Adile Demir ve babacığım Kadir Demir'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR.....	I
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
COVID-19.....	3
BDNF (BRAİN DERİVED NEUROTROPHIC FACTOR)	14
COVID-19 VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR.....	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	46
SONUÇLAR.....	56
ÖZET.....	58
SUMMARY.....	60
KAYNAKLAR.....	62
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

COVID-19: Coronavirüs Disease 2019

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ACE-2: Angiotensin Converting Enzyme-2

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinases

2019-nCOv: 2019-Novel Coronavirus

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

RNA: Ribonükleik Asit

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome

RTK: Replikasyon Transkripsiyon Kompleksi

NSPs: Nonstructural Proteins

sgRNA: Subgenomik RNA

ORF: Open Reading Frame

S Protein: Spike Protein

M Protein: Membrane Protein

E Protein: Envelope Protein

N Protein: Nükleokapsid Protein

HE: Hemagglutinin Esterase

RNP: Ribonükleoprotein

VOC: Variant Of Concern

VOI: Variant Of Interest

VUM: Variant Under Monitoring

RBD: Receptor Binding Domain

RAS: Renin Anjiotensin Aldosteron

TMPRSS2: Transmembrane Serine Protease 2

TMPRSS4: Transmembrane Serine Protease 4

ADAM 17: A Disintegrin And Metalloprotease 17

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

CRP: C Reaktif Protein

IL-6: İnterlökin-6

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

NGF: Nerve Growth Factor

p75NTR: p75 Neurotrophin Receptor

TrkB: Tropomyosin Related Kinase B

JNK: C-Jun N-Terminal Kinase

NF-kB: Nuclear Factor kappa B

mBDNF: Mature Brain Derived Neurotrophic Factor

MAPK: MAP kinaz

PLC-y: Phospholipase C gamma

CREB: cAMP Response Element Binding Protein

NMDA: N- metil D-aspartat

CAM kinaz: Calcium Calmodulin Dependent Protein Kinase

DAG: Diaçilgliserol

LTP: Long Term Potentiation

BKİ: Beden Kitle İndeksi

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği

HAM-A: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

GİSD-B: Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B

İS: İşitsel Sözel

GS: Görsel Sözel

İY: İşitsel Yazılı

GY: Görsel Yazılı

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

CPT: Continuous Performance Testing

MoCHA: Montreal Cognitive Assessment

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sosyodemografik veriler.....	31
Tablo 2. COVID-19 klinik veriler.....	32
Tablo 3. Ölçek verileri.....	32
Tablo 4. Stroop testi kelime okuma bölümü verileri.....	33
Tablo 5. Stroop testi kelime rengi söyleme bölümü verileri.....	33
Tablo 6. Stroop testi kutu rengi söyleme bölümü verileri.....	35
Tablo 7. Stroop testi enterferans ve hız faktörü verileri.....	36
Tablo 8. GİSD-B testi puanları.....	36
Tablo 9. Serum BDNF düzeyi verileri.....	38
Tablo 10. Sosyodemografik verilerin serum BDNF düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi.....	39
Tablo 11. Serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 12. Vaka grubunda sosyodemografik verilerin serum BDNF düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi.....	39
Tablo 13. Vaka grubunda serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 14. Nöropsikolojik test puanlarının serum BDNF düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi	41
Tablo 15. Stroop testi alt puanlarının GİSD-B toplam puanı ile ilişkilerinin incelenmesi.....	42
Tablo 16. Vaka grubunda nöropsikolojik test puanlarının serum BDNF düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi.....	43
Tablo 17. Vaka grubunda Stroop testi alt puanlarının GİSD-B toplam puanı ile ilişkilerinin incelenmesi.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsan koronavirüslerinin sınıflaması.....	6
Şekil 2. Koronavirüsün yapısının şematik gösterimi.....	7
Şekil 3. Renin anjiotensin aldosteron sistemi.....	10
Şekil-4. BDNF ve proBDNF reseptörlerinin sinyal yolları ile ilişkisi.....	15
Şekil-5. Anjiotensin 1,7 ve MAS reseptörü/PI3K/Akt/BDNF yolağı.....	15
Şekil 6. Stroop testi kelime okuma spontan düzeltme ve süre grafikleri.....	33
Şekil 7. Stroop testi kelime rengi doğru söyleme ve yanlış söyleme sayısı grafikleri.....	34
Şekil 8. Stroop testi kelime rengi söyleme spontan düzeltme ve süre grafikleri.....	34
Şekil 9. Stroop testi kutu rengi söyleme spontan düzeltme ve süre grafikleri.....	35
Şekil 10. Stroop enterferans ve hız faktörü süresi grafikleri.....	35
Şekil 11. GİSD-B testi bellek puan grafikleri.....	37
Şekil 12. GİSD-B testi uyarım ve anlatım puan grafikleri.....	37
Şekil 13. GİSD-B testi duyu ve toplam puan grafikleri.....	38
Şekil 14. Serum BDNF düzeyi grafiği.....	38

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan, yeni bir koronavirüs çeşidi olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin etken olduğu tespit edilen hastalık; Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımlanmış olup; 11.03.2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (1) (2).

Tüm dünyayı etkileyen bu hastalığın patofizyolojisini aydınlatılabilmek ve etkin bir tedavi yöntemi bulabilmek amacıyla pek çok bilimsel araştırma yapılmaya başlanmıştır. Bu araştırmalar; SARS-COV2'nin ana reseptörünün anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) olduğunu ortaya koymaktadır (3) (4). ACE-2; anjiotensin-1'in anjiotensin 1-9 molekülüne ve anjiotensin 2'nin anjiotensin 1,7 molekülüne yıkılmasını sağlayan bir enzimdir (5).

COVID-19'un patofizyolojisi; SARSCoV-2'nin ACE-2 reseptörlerini bloke etmesi sonucunda; anjiotensin 1-7 molekülünün miktarının azalmasıyla hücre koruyucu faaliyetlerin azalması ve anjiotensin 2 molekülünün miktarının artmasıyla da hücre ölümünün, fibrozisin, endotel hasarının, vazokonstriksiyonun, hipertansiyonun, koagülasyonun ve ROS üretiminin artması şeklinde açıklanmaktadır (3).

ACE-2 reseptörleri; akciğerlerde, alveolar hücrelerde, kapiller endotel hücrelerinde, bağırsaklarda, böbreklerde ve beyinde bulunmaktadır (6).

DSÖ; COVID-19 hastalarını hastalık şiddetine göre hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak sınıflandırmaktadır (7).

Yapılan çalışmalarda; hastalığın şiddetinin hafif olduğu COVID-19 hastalarında bile hastalık döneminde ve sonrasında nörobilişsel semptomların ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (8) (9).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) bir nörotrofik faktördür ve beyninrenme, hafıza ve üst düzey düşünme işlevlerinin yerine getirildiği yer olan hipokampus, korteks ve bazaln beyinde bulunmakta ve nöron gelişimi ile nöron hayatta kalmasını sağlamaktadır (10) (11).

Günümüzdeki mevcut literatür sayesinde; düşük serum BDNF düzeylerinin bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya sebep olduğu bilinmektedir (12).

ACE-2; BDNF'nin salınımını düzenleyen ana enzimlerden birisidir. Eğer anjiotensin 2 molekülü ACE-2 enzimi tarafından anjiotensin 1-7 molekülüne yıkılamazsa serum BDNF düzeyi düşmekte ve nöron koruyucu etkisi ortadan kalkmaktadır ve böylece bilişsel fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkmaktadır (13) (14).

Literatürde COVID-19'u geçirmiş kişilerdeki bilişsel bozulmanın, MAS reseptör / fosfotidilinozitol 3-kinaz (PI3K)/Akt/BDNF yolağı ile ilişkili olabileceğini savunan bir makale ve COVID-19'u geçirmiş kişilerde hastalığın klinik seyri ile serum BDNF düzeylerinin ilişkisini inceleyen iki makale bulunmaktadır (15) (16) (17).

Ancak literatüre bakıldığında; COVID-19'u hafif geçirmiş kişilerde bilişsel fonksiyonlar ve serum BDNF düzeylerinin ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; COVID-19'u hafif geçirmiş kişilerde serum BDNF düzeylerinin incelenmesi ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkisinin belirlenmesidir. Ayrıca bu çalışma ile bir halk sağlığı sorunu olan COVID-19'u geçirmiş kişilerin uzun vadedeki izlemi açısından literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

COVID-19

Tanım ve Tarihçe

2019 yılının Aralık ayında, Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan şehrinde, klinik olarak viral pnömoniye benzeyen ancak nedeni tam olarak ortaya konamayan bir hastalık ortaya çıkmıştır (1). 7 Ocak 2020 tarihinde bu belirtileri gösteren bir hastadan alınan boğaz sürüntüsü örneğinde Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından koronavirüs ailesine ait yeni bir virüs tespit edilmiş ve DSÖ tarafından bu virüse 2019-yeni koronavirüs (2019-nCoV) adı verilmiştir (18).

11 Şubat 2020'de; 2019-nCoV'un neden olduğu bu hastalık DSÖ tarafından COVID-19 olarak tanımlanmıştır (19). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi de 2019-nCoV olarak adlandırılmış olan bu hastalığın etkenini şiddetli akut solunum sendromu koronavirüslerine (SARS-CoV'lere) olan benzerliği nedeni ile SARS-CoV-2 olarak yeniden isimlendirmiştir (20). SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin çoğu asemptomatik olabilmekte birlikte semptomatik kişiler arasında da semptomların şiddeti hafiften ağıra olacak şekilde değişiklik gösterebilmektedir (21). Semptomatik vakalarda hastalığın klinik görünümü hafif bir soğuk algınlığından şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonuna kadar değişebilmektedir (22).

DSÖ, 30 Ocak 2020 tarihinde; SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeni ile ortaya çıkan salgın hastalığın acil bir durum olduğunu ve uluslararası bir önem taşıdığını, 28 Şubat 2020 tarihi itibarıyla de dünya çapında 80.000'den fazla vakanın bulunduğunu açıklamıştır (23).

11.03.2020 tarihinde ise COVID-19; DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (2). Yaklaşık 2 yıldır devam eden pandemi sürecinde neredeyse 5 milyon insan hayatını kaybetmiştir

ve halen hastalığın etkisi tüm dünyada sürmektedir. Başta DSÖ olmak üzere tüm dünyada bilim adamları ve halk sağlığı çalışanları Ocak 2020 tarihinden beri hastalığı yakından izlemekte ve değerlendirmektedir (24).

Epidemiyoloji

İlk vakaların çoğunun, Huanan deniz ürünleri ve hayvan pazarı ile bağlantılı olduğu fark edilmiş ve şiddetli akut solunum sendromu (SARS) salgını sonrası devreye alınan ortak bir vaka bildirme sistemi tekrar aktifleştirilerek bu vakalardan hastalık etkenini saptamak amacıyla solunum yolu örnekleri referans laboratuvarlarda incelenmeye başlanmıştır. Çin; gün geçtikçe artan bu hastalığın neden olduğu salgını 31 Aralık 2019 tarihinde DSÖ'ye bildirmiş ve 1 Ocak'ta vakaların kaynağı olduğu düşünülen pazar kapatılmıştır (25). 2 Ocak 2020'de 2019-nCoV ile enfekte olmuş 41 vaka tanımlanmış olup, hastaların %15'inin bu hastalıktan öldüğü düşünüldüğünde hastalığın mortalitesinin yüksek olduğu ve bu hastalardan bazılarının Huanan pazarı ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. 24 Ocak 2020 tarihi itibarıyla; Çin'de toplam 835 2019-nCoV enfeksiyonu ve 25 ölümcül vaka olduğu bildirilmiş, Çin'in çoğu bölgesinde ve pek çok ülkede de vakaların bildirilmesi ve Wuhan'daki vakaların içerisinde pek çok sağlık çalışanının da yer aldığı görülmesi üzerine hastalığın insandan insana bulaştığı anlaşılmıştır (1). Pek çok ülkede Çin'den gelen semptomatik kişileri tespit ve izole etmek için sistemler devreye alınmış ancak kısa bir süre sonra hastalığın asemptomatik kişiler ya da semptomu henüz ortaya çıkmamış kişiler tarafından da bulaştırılabileceği anlaşılacak Çin'den gelen kişilere 14 gün boyunca karantina uygulanmaya başlanmıştır (25).

Ancak alınan tüm önlemlere rağmen; 2019 yılının Aralık ayının sonlarına doğru Çin'in Wuhan kentinden başlayan bu salgın, ilk aylarında Tayland, Japonya, Güney Kore, Singapur ve İran'a yayılmış, sonra da İspanya, İtalya, Amerikan Birleşik Devletleri, İngiltere gibi ülkelere de yayılarak dünya çapında artış göstermeye başlamıştır (22). 11 Mart 2020 tarihinde Türkiye'de sağlık bakanlığı tarafından ilk vaka bildirilirken; mevcut salgın DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (26).

Yapılan çalışmalarda; COVID-19 pandemisinin gidişatı 1918-1919 yılları arasında ortaya çıkan ve seyrinde ikinci ve üçüncü dalgaların görüldüğü influenza pandemisinin gidişatı ile karşılaştırıldığında benzer bir sürecin ortaya çıkabileceği öngörülmüştür (27). Günümüzde çoğunlukla salgının ikinci ve üçüncü dalgalarıyla olmak üzere bazı ülkelerde dördüncü dalgasıyla dünya çapında mücadele edilmektedir. Yapılan çalışmada; İtalya, Brezilya, Japonya, Almanya, İspanya, Hindistan, Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, Polonya, Kolombiya,

Türkiye ve İsviçre olmak üzere toplam 12 ülkedeki salgının dalgaları arasında karşılaştırmalar yapılmış olup, ikinci dalgadaki vaka sayısı ve bulaşıcılık oranı daha fazla bulunurken, birinci dalgada ise ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Yine ikinci dalga ile üçüncü ve dördüncü dalga kıyaslandığında; vaka sayısı olarak ikinci dalga üçüncü ve dördüncü dalgadan daha düşük bulunmuş ancak ölüm oranları açısından belirgin bir farklılık görülmemiştir. Bu bulguların nedeninin geliştirilen tedavi rejimleri ve aşı olabileceği düşünülmüştür (28).

Dünya Sağlık 50/50 araştırmasında; hastalık tüm dünyada yayılım göstermeye başladıktan sonra tüm ülkelerden bilgiler toplanıp analiz edilerek; erkeklerde hastalığın daha ölümcül seyrettiği ancak kadın ve erkeklerde hastalığın görülme olasılığının eşit olduğu bulunmuştur (29). Her ne kadar insanlar arasında COVID-19'a yakalanma ve enfeksiyon gelişmesi açısından yaşla ilgili bir farklılık bulunmuyor olsa da; 60 yaş ve üstündeki kişilerde, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kanser gibi ek hastalıkları olan kişilerde, daha öncesinde kök hücre nakli olmuş kişilerde ve sigara kullanan kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiği tecrübe edilmiştir (30). Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre; asya etnik kökenli kişilerin ve siyahi ırka mensup kişilerin COVID-19'a yakalanma riskinin beyaz ırktan olan kişilerden daha yüksek olduğu ve beyaz ırka mensup olan kişilerde; asya etnik kökenli kişilere göre hastalığın daha az ölümcül seyrettiği bulunmuştur (31).

10 Aralık 2021 tarihi itibarıyla tüm dünya çapında; COVID-19 nedeniyle 5.285.888 ölüm ve 267.865.289 vaka DSÖ tarafından bildirilmiştir (32). Ülkemizde ise aynı tarih itibarıyla toplam ölüm sayısı 76.041 ve toplam vaka sayısı 8.700.641 olarak bildirilmiştir (33).

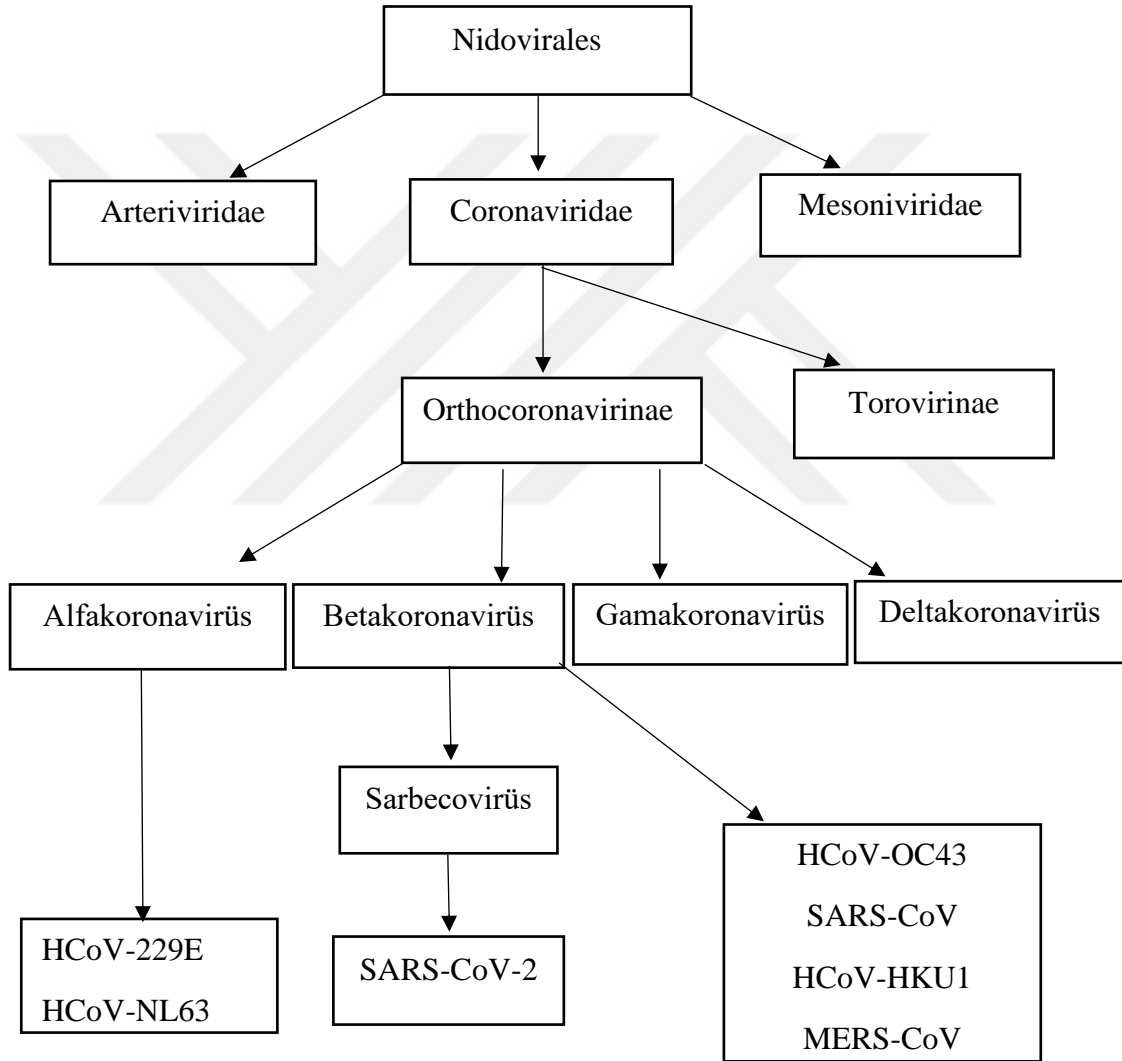
Ocak 2021'den beri SARS-CoV-2 virüsünün alfa, beta, gama ve delta adı verilen çeşitli varyantları ortaya çıkmış ve küresel yayılım göstermişlerdir. 26 Kasım 2021 tarihinde DSÖ tarafından omicron adı verilen yeni bir varyant tanımlanmış olup, bu varyantın Güney Afrika'da yaygın olarak bulunduğu belirtilmiştir (24).

Etiyoloji

Koronavirüslerin Tanımı ve Sınıflandırılması: Koronavirüsler; elektron mikroskopunda zarfının üzerinde bulundurduğu spike glikoproteinleri nedeniyle latinede koronom olarak adlandırılan taç benzeri bir görünüme sahip olan pozitif sarmallı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir (30). Şekil-1'de koronavirüslerin taksonomik sınıflaması

gösterilmektedir. Koronavirüsler; Nidovirales takımının, Coronaviridae ailesinin, orthocoronavirinae alt familyasına aittirler (34). Bu aile dört cinse ayrılır (30):

- 1-) Alfakoronavirüs
- 2-) Betakoronavirüs
- 3-) Gamakoronavirüs
- 4-) Deltakoronavirüs

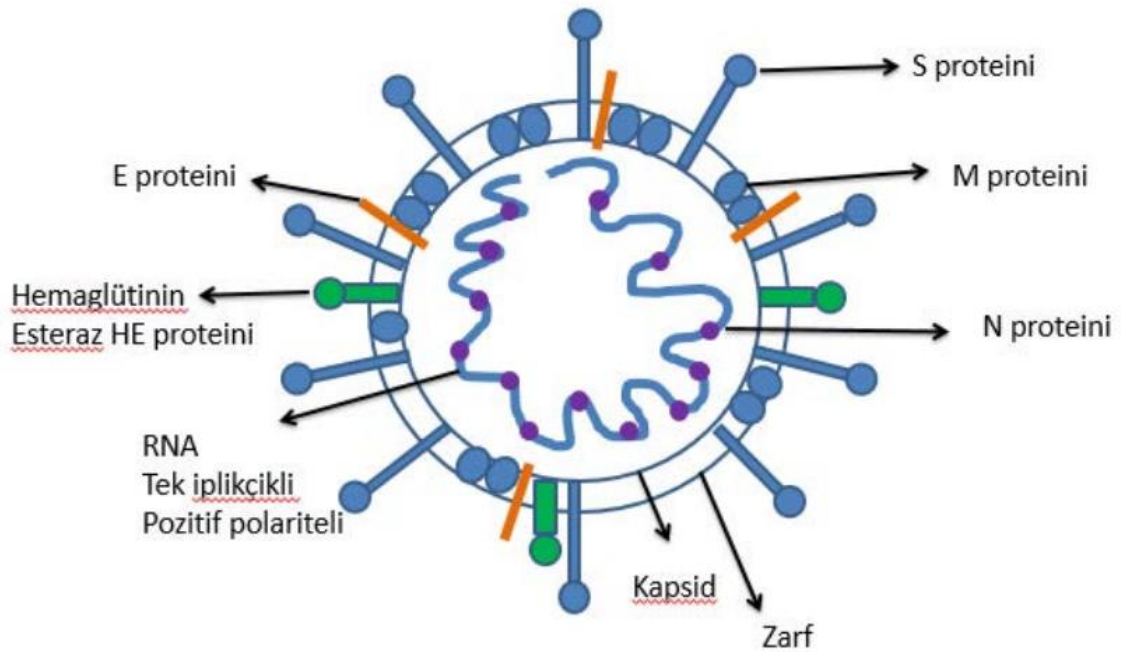


Şekil 1. İnsan koronavirüslerinin sınıflaması (34)

Koronavirüslerden 7 tanesi insanda enfeksiyon oluşturmaktadır. Bunlardan iki tanesi alfakoronavirüs cinsine ait İnsan CoV-229E ve İnsan CoV-NL63 olup; hafif solunum yolu enfeksiyonuna sebep olmaktadır. Geri kalan beş tanesi ise İnsan CoV-HKU1, İnsan CoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü), SARS-CoV-

2 olmak üzere betakoronavirüs cinsine aittir. Bunlardan SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2; ciddi akut solunum sistemi sendromuna neden olmaktadır (35).

Koronavirüslerin Yapısı ve Replikasyonu: Koronavirüsler; ortalama olarak 80-120 nm çaplarında olup, pleomorfik bir görünüme sahiptirler. Yüzeylerinde bulunan peplomerleri yaklaşık 17-20 nm'lik çıkıntılar yapmakta olan bu virüsler, armut, çomak, taç yaprağı gibi çeşitli şekillere benzetilmektedirler (36).



Şekil 2. Koronavirüsün yapısının şematik gösterimi (35)

Pozitif sarmallı RNA virüsleri arasında en büyük genoma sahip virüslerdir (35). Koronavirüslerin genom yapısı, 5' başlık yapısı ve 3' poli-A kuyruğundan oluşan bir tek sarmallı pozitif RNA'dır. Poliprotein 1a/1b translasyonu için genomik RNA kalıp olarak ve çift membranlı keseciklerde; replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturmak için yapısal olmayan proteinler (nsps) kullanılır (34). RTK; transkripsiyon ile subgenomik RNA (sgRNA) sentezler. Açık okuma çerçeveleri (ORF) arasında bulunan düzenleyiciler tarafından transkripsiyon işleminin sonlandırılması sağlanır ve yapısal proteinleri kodlayan RNA elde edilir (35). Koronavirüslerin genomu ve alt genomları en az altı adet ORF'tan oluşmaktadır ve ilk ORF'lar olan ORF1a/b genomun uzunluğunun yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. Bu ORF'lar; gamakoronavirüslerde istisnai olarak nsp-1'i kodlamamaları dışında tüm koronavirüslerde 16 tane nsp (nsp1-16) kodlamaktadırlar. Şekil 2'de gösterildiği gibi; Spike (S) protein, Membran (M) protein, Zarf (E) protein ve Nükleokapsid (N) protein koronavirüslerin

4 ana yapısal proteini olup; 3'-terminaline yakın olan genomun üçte birindeki ORF'lar tarafından kodlanmakta ve Hemaglütinin Esteraz (HE) proteini, 3a/b proteini ve 4a/b proteini gibi diğer yapısal proteinler de farklı koronavirüslerde sentezlenmektedir (34).

1-S Proteini: Koronavirüslerin yüzeyindeki peplomerleri meydana getirmekte ve tip 1 glikoproteinden oluşan bir yapısı bulunmaktadır (37). Bu yüzey proteini; hücresele reseptörlere bağlanmada ve hücresele membranlara füzyonda rol oynamaktadır (38). Hücredeki reseptöre bağlanan bir N-terminal alanı olan S1 ve hücre füzyonunu sağlayan bir C-terminal alanı olan S2 tüm koronavirüslerin spike proteinlerindeki ortak iki alandır. S1 alt birimi koronavirüs türü içerisinde bile değişkenlik göstermekteyken; S2 alt birimi tüm koronavirüslerde benzerdir (39).

2-M Proteini: Koronavirüslerdeki tüm proteinlerin en yüksek miktarda bulunan zar proteini olarak da bilinen M proteindir (40). M proteininin O glikozile edilmiş ve N glikozile edilmiş gruplardan oluştuğu ve bu grupların viral birleşme veya enfektivite gibi konakçı etkileşimlerine katkısı olduğu tahmin edilmektedir (37).

3-E Proteini: N-terminal alanı, hidrofobik alanı bulunan, C terminalindeki bir zincirden oluşan ve toplam 76-109 aminoasit içeren, boyut olarak 8-12 kDa ağırlığında olan bir integral zar proteini olarak tanımlanmaktadır (40). E proteini, virüsün hücreden ayrılmasındaki tomurcuklanma safhasında etkili olmaktadır (35).

4-N Proteini: Viral genomu, uzun, esnek ve sarmal şekilli nükleokapsid veya kapsid adı verilen ribonükleoprotein (RNP) komplekslerine paketlemekte, genomu korumakta replikasyonunu sağlamakta, aynı zaman da translasyonda ve transkripsiyonda da rol almaktadır (41).

5-HE Protein: Özellikle betakoronavirüslerin zarfları üzerinde bulunmaktadır (35). Virüsün; asetillenmiş sialik asit reseptörlerine bağlanmasına aracılık etmektedirler (42).

SARS-CoV-2: SARS-CoV-2'nin genomik olarak benzediği betakoronavirüs cinsi 5 alt cinsle ayrılmaktadır (35). SARS-CoV-2; betakoronavirüs cinsinin sarbecovirüs olarak adlandırılan alt cinsi içerisinde sınıflandırılmaktadır. Genomik yapısı %50 oranında MERS CoV'a , %79 oranında ise SARS-CoV'a benzemektedir (34).

SARS-CoV-2; çok sayıda varyant geliştirmeye yönelik bir genetik evrime yatkındır (30). DSÖ bu varyantları; ilgili varyantlar (VOC), ilgilenilen varyantlar (VOI) ve izlenen varyantlar (VUM) olarak sınıflandırmaktadır (43).

VOC'lar; bulaşıcılıkta artışa veya zararlı değişikliğe ya da virülansta artışa veya klinik sunumunda değişikliğe ya da halk sağlığı ve sosyal önlemlerin ya da mevcut teşhislerin, aşuların, terapötiklerin etkinliğinde azalmaya neden olmaktadır ve 08.01.2022 tarihi itibariyle alfa, beta, gamma, delta ve omicron olmak üzere beş tanedirler (44). Alfa varyantı; ilk olarak 14 Aralık 2020'de İngiltere'de B.1.1.7 soyundan bir SARS-CoV-2 olarak bildirilmiştir. (43). Beta varyantı ise 18 Aralık 2020'de Güney Afrika'da B.1.351 soyundan bir SARSCoV-2 olarak bildirilmiştir. (45). Gama varyantı P.1 soyu olarak ilk olarak Brezilya'da Aralık 2020'de ve sonrasında Ocak 2021'de ABD'de bildirilmiştir (30). Delta varyantı; ilk olarak 24 Mart 2021'de Hindistan'da spike proteininde E484Q ve L452R mutasyonları olan bir SARS-CoV-2 varyantı olarak bildirilmiş; kısa bir süre sonra diğer ülkelerde de tespit edilmesiyle B.1.617 soyu olarak tanımlanmış ve DSÖ tarafından 11 Mayıs 2021'de, B.1.617.2 alt dizisi VOC olarak belirlenmiştir (43). Omicron varyantı; ilk olarak Kasım ayında Güney Afrika'da tespit edilmiş, 26 Kasım 2021 tarihinde ise B.1.1.529 soyu olarak adlandırılmış ve DSÖ tarafından VOC olduğu belirlenmiştir. 15 Aralık 2021 tarihi itibari ile 77'den fazla ülkeye yayılmıştır (46).

VOI'lar 08.01.2022 tarihi itibariyle lambda ve mü olmak üzere iki tanedirler. Bir varyantın VOI olarak tanımlanabilmesi için; bulaşıcılık, bağışıklık, tanısal veya terapötik kaçış, hastalık şiddeti gibi özelliklerin etkilendiği genetik değişikliklere ve birden fazla ülkede önemli derecede toplumsal bulaşmaya veya küresel halk sağlığı için ortaya çıkan bir riske işaret eden diğer belirgin epidemiyolojik etkilere veya birden fazla COVID-19 kümesine neden olması gerekmektedir (44).

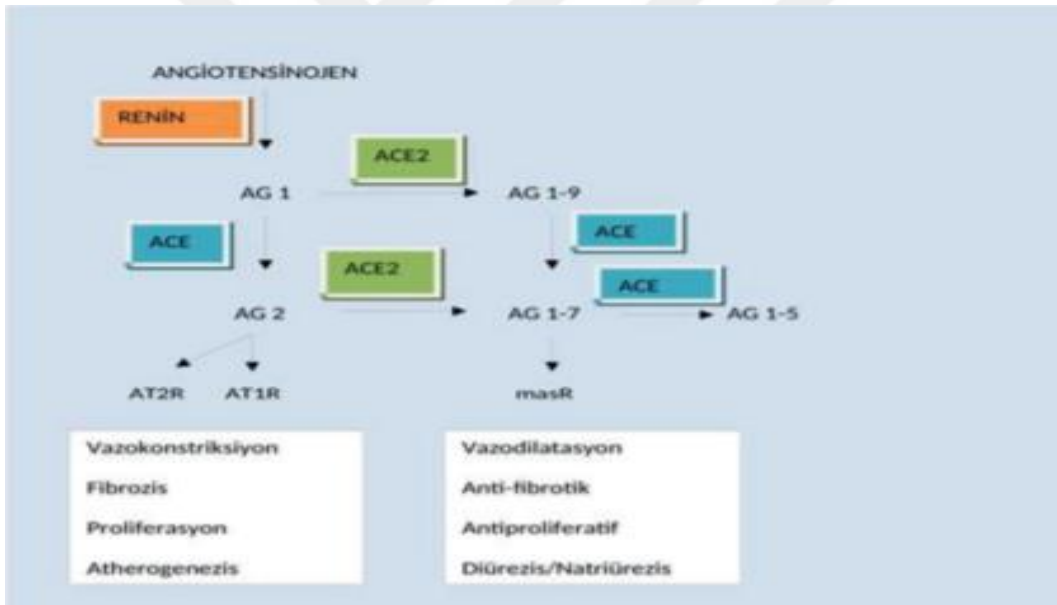
Patogenez

SARS-CoV-2 ve ACE-2 Reseptörleri: SARS-CoV-2; diğer koronavirüslerin aksine aminopeptidaz ve dipeptidil peptidaz 4'ü değil de SARS-CoV gibi ACE-2'yi reseptör olarak kullanmaktadır (3). ACE-2; substratlarının C-terminalinden bir hidrofobik bölgeyi ayıran bir karboksipeptidaz olarak işlev gören hücre membranında bulunan bir integral proteindir (47).

SARS-CoV-2 virüsü konak hücrelerin ACE-2 reseptörlerine bağlanmak için protein S birimini kullanmaktadır. Protein S, S1 ve S2 alt birimleri ve furinik bölge olarak adlandırılan bir iki alt birimi ayıran bir bölünme bölgesinden oluşmaktadır. SARS-CoV-2'nin S1 alt birimi ile ACE-2'ye bağlanması; S2 alt biriminin başlattığı füzyon sürecinin gelişmesine neden olmaktadır (48). S1 alt birimi; virüsün konakçı hücreye girişinden sorumlu reseptör bağlama alanı (RBD) ve N-terminal alanı (NTD) olarak bölünmüştür (49). S1 alt birimi; C terminalinde bulunan RBD ile ACE-2 reseptörlerinin peptidaz alanına bağlanmaktadır. ACE-2 reseptörünün

peptidaz alanı ile etkileşimi başlatmak için S1'in proteolitik bölünmesi gerekmektedir. Bu bölünme transmembran serin poteaz-2 (TMPRSS2), transmembran serin proteaz-4 (TMPRSS4), katepsinler veya insan hava yolu tripsin benzeri proteaz tarafından gerçekleştirilmektedir. (3). Bu bölünme; birleşme sürecinin etkinliğini ve patojeniteyi arttırmaktadır (48).

Fizyolojik olarak ACE ve ACE-2 enzimleri arasında bir denge söz konusu olmaktadır. ACE; renin anjiotensin aldosteron (RAS) sistemini düzenleyen enzimdir. Anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye dönüştürmektedir. Anjiotensin 2; AT1 ve AT2 reseptörlerini aktive ederek, endotelial ve epitelyal fonksiyonlar üzerine güçlü ve zararlı vazokonstriktör etkilerde bulunmaktadır. ACE-2 enzimi ise anjiotensin 1'i anjiotensin 1-9'a, anjiotensin-2'yi ise anjiotensin 1-7'ye yıkarak ve MAS/G proteinine bağlı reseptörü aktive etmekte ve böylece hücreyi korumaktadır (5), (50).



Şekil 3. Renin anjiotensin aldosteron sistemi (51)

SARS-CoV-2; ACE-2 reseptörüne bağlanarak akciğerdeki epitel hücrelerine girmektedir. Viral girişin kolaylaştırılması için; S proteini, TMPRSS2, katepsin G, tripsin veya disintegrin ve metalloproteaz 17 (ADAM17) gibi bir proteaz tarafından bölünmektedir. Bunun sonucunda; ACE-2 reseptörleri bloke olmaktadır. ACE-2 aktivitesi kaybolunca; anjiotensin 1-7 ve anjiotensin 1-9 miktarları azalmaktadır. Anjiotensin 1-7 miktarı azalınca, MAS/G proteinine bağlı reseptörler aktive olamamakta ve vazodilatasyon gerçekleşmemekte, hücre koruyucu mekanizmalar devreye sokulamamaktadır. Yine ACE-2 inhibe olunca anjiotensin 2 miktarı artmaktadır. Şekil-3'te gösterildiği üzere anjiotensin 2 miktarındaki bu artış;

vazokonstriksiyona, fibrozise, proliferasyona, aterogeneze ve bunlarla bağlantılı olarak da trombofiliye, mikrotrombozlara, alveolar epitel hasarına ve solunum yetmezliğine yol açmaktadır (3).

ACE-2 reseptörleri; akciğerlerde, ağız ve burun mukozasında, böbreklerde, kemik iliği ve dalakta, kalpte, arterlerde, deride, kalpte, yağ dokusunda, üreme sisteminde ve beyinde bulunmaktadır (6).

Merkezi sinir sistemi invazyonu ve ACE-2 reseptörleri: ACE-2 reseptörleri merkezi sinir sisteminde; talamik çekirdekler, beyincik ve alt olivary çekirdek bölgelerinde, nöronlarda ve glial hücrelerde bulunmaktadır (52), (6).

Virüsün merkezi sinir sistemine likör, lenf, kan gibi vücut sıvısı veya bir sinir aracılığı ile invaze olduğu tahmin edilmektedir. COVID-19'un insandan insana solunum damlacıklarıyla ve yakın temasla bulaşmasının yanı sıra SARS-CoV-2 içeren damlacıkların göz konjonktivası ile teması ile de bulaşabilmektedir. Virüs içeren solunum damlacıkları burun mukoza zarına ulaşarak koku alma siniri olarak da bilinen 1. kranial sinirden beyne girebilmektedir. Diğer yandan viral damlacıkların göz konjonktivası ile teması sonucunda da trigeminal sinir olarak adlandırılan 5. kranial sinir enfekte ederek virüs retrograd yolla beyine taşınabilmektedir. Ayrıca; SARS-CoV-2 dilde bulunan tat tomurcuklarına ulaşan duyu nöronlarını etkilediği takdirde soliter trakt olarak adlandırılan 7., 9. ve 10. kranial sinirlerin çekirdeklerine ve 5. kranial sinirin çekirdeğine yine retrograd olarak ulaşarak merkezi sinir sistemini enfekte edebilmektedir. Bütün bunların dışında; virüs nazal mukoza ve endotel hücreleri üzerinde bulunan ACE-2 reseptörlerine vücut sıvısı invazyonu yoluyla, kan ve lenfatik kılcal damarlardan kan dolaşımına giriş sağlayabilmektedir. Yine benzer şekilde solunum sistemini kaplayan epitel hücrelerinden de virüs kan dolaşımına geçebilmektedir (48).

Virüs merkezi sinir sistemine invaze olurken vasküler yolları kullanmanın yanı sıra periferden merkezi sinir sistemine solunum sistemini innerve eden ve vagus siniri olarak da bilinen 10. kranial sinir gibi nöronal yolları ve sinaptik bağlantıları da kullanabilmektedir. Bu mekanizmanın yardımcısı; endotelial, nöronal, glial ve immün hücrelerin bir bağlantı noktası olan pentapartit sinaps kavramı olarak tanımlanmaktadır. Aynı şekilde, gastrointestinal sistemi de enfekte etmiş olan virüs kan damarları, lenfoid yollar ve vagus siniri yoluyla kranial sinir sistemine girebilmektedir. Ayrıca bu yollardan biriyle kan dolaşımına geçen virüs kan beyin bariyerini işgal ederek; merkezi sinir sisteminin intraserebral lenfatik dolaşımına sızabilmekte ve dördüncü ventrikülü enfekte edebilmektedir. (53, 54)

Klinik Bulgular

SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olan kişilerde COVID-19 olarak adlandırılmakta olan bir solunum yolu hastalığı gelişmektedir. Bu virüsle enfekte olan kişilerde öksürük, ateş, baş ağrısı, nefes darlığı, tat ve koku kaybı, kas ağrısı ve yorgunluk en sık görülen semptomlar olmakla birlikte, bu kişilerin bir kısmında ise hastalık asemptomatik olarak seyretmektedir (55). Hastalığın insanlar arasında yayılımı; doğrudan bulaşma, temas yoluyla bulaşma, aerosoller aracılığıyla hava yoluyla bulaşma gibi bulaş yolları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Öksürük, enfekte kişinin damlacıklarını soluma, hapşırma, ağız, burun ve göz mukozaları ile temas etmek temas ile yayılmanın önemli şekillerindedir (22). Bir kişi enfekte olduktan sonra kişide semptomların ortaya çıkması için gereken süre yani kuluçka dönemi yaklaşık 5-6 gün sürmekte olup; bazı kişilerde bu süre 14 güne kadar uzayabilmektedir (56).

DSÖ'ye Göre Hastalık Şiddeti Sınıflaması: COVID-19; DSÖ tarafından hastalık şiddeti açısından hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere dört alt sınıfa; kritik şiddetteki klinik tablo ise iki alt sınıfa ayrılmaktadır.

Hafif şiddetteki hastalıkta; hastalar ateş (%83-99), öksürük (%59-82), yorgunluk (%44-70), anoreksi (%40-84), nefes darlığı (%31-40), miyalji (%11-35), boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, ishal, bulantı ve kusma, tat ve koku kaybı gibi semptomlardan bazılarını göstermektedirler ancak hastalarda viral pnömoni ya da hipoksi bulunmamaktadır.

Orta şiddetteki hastalıkta; hastalar ateş, öksürük, hızlı nefes alıp verme, dispne gibi viral pnömoninin klinik işaretlerini göstermekle birlikte şiddetli viral pnömoninin klinik işaretlerini göstermemekte ve hastaların oksijen saturasyonları 90'ın altına düşmemektedir.

Şiddetli hastalıkta; hastalar ateş, öksürük, hızlı nefes alıp verme, dispne gibi viral pnömoninin klinik işaretlerini göstermekle beraber solunum sayısının 30'dan fazla olması, şiddetli solunum sıkıntısı, oksijen saturasyonunun 90'ın altına düşmesi gibi şiddetli viral pnömoninin işaretlerinden birini göstermektedirler.

Kritik şiddetteki hastalık; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve sepsis ile septik şok tablosunun geliştiği iki alt sınıfa ayrılmaktadır (7).

Nöropsikiyatrik Belirtiler: COVID-19 geçiren kişilerde en sık görülen nörolojik semptomlar baş ağrısı, baş dönmesi, anosmi, yorgunluk, kas ağrısı, anoreksi ve ageusidir. Şiddetli nörolojik belirtiler ise kafa karışıklığı, bilinç bulanıklığı, nöbetler, serebrovasküler hastalıklar, meningoensefalit, akut nekrotizan ensefalopati, posterior hemorajik ensefolopati

sendromu, miyopati, radikülopati, serebeller ataksi, miyoklonus ve Gullian Barre sendromudur (55, 57).

COVID-19'u geçiren kişilerde en sık görülen psikiyatrik durumlar ise; depresyon, anksiyete bozukluğu, uyku bozuklukları, kronik yorgunluk sendromu, travma sonrası stres bozukluğunun semptomlarıdır (58).

COVID-19 hastalarında görülen ve yukarıda bahsedilen tüm bu nörolojik ve psikiyatrik semptomların dışında; özellikle son zamanlarda çeşitli yayımlara konu olmuş bilişsel belirtilerden de söz edilmektedir (59).

Laboratuvar Bulguları

COVID-19 ile enfekte hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde; lökositoz, lökopeni, lenfopeni, trombositoz, C-reaktif proteinde (CRP)'de artış, hipoalbuminemi, interlökin-6'da (IL-6) artış, laktat dehidrogenaz miktarında artış görülebileceği anlaşılmıştır (60).

Ayrıca özellikle hastalığın daha şiddetli olduğu durumlarda; kreatin kinaz, d-dimer, miyogloblin, aspartat aminotransferaz, alanin transferaz, kreatin fosfokinaz da artabilmektedir (61).

Radyolojik Bulgular

COVID-19 hastaları için en önemli radyolojik bulgu; hastaların toraks bilgisayarlı tomografilerinde pulmoner konsolidasyonu olan veya olmayan çoklu, iki taraflı buzlu cam opasiteleri ve bununla birlikte yamalı gölgeler, subplevral değişiklikler, kalınlaşmış interlobüler bölmeler ve ters halo belirtisidir (61).

Tanı

SARS- CoV-2 RNA testleri; COVID-19'un kesin tanısında kullanılmaktadır. Bu testler solunum yolu örnekleri ile yapılmaktadır. Bu testlerin içerisinde en yaygın kullanılanı transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)'dir. Hastalarda viral RNA belirtilerin ortaya çıkmasından yaklaşık iki üç gün öncesinden itibaren nazofarenks sürüntü örnekleri ve diğer üst solunum yolu örneklerinde tespit edilebilmektedir. Hastalığın bir haftası geride kaldıktan sonra ve özellikle pnömoni gelişmesi durumunda tanı için alt solunumu yolu örnekleri kullanılmaktadır (62).

Tedavi ve Aşılar

COVID-19'un tedavisinde favipiravir, klorokin, lopinavir, ritonavir, tocilizumab, remdesivir gibi çeşitli ilaç tedavileri kullanılmaktadır (63) (64). Ayrıca solunum güçlüğü olan vakalarda; konvansiyonel oksijen tedavisi, yüksel akışlı nazal kanül, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon, endotrakeal entübasyon, invaziv mekanik ventilasyon gibi diğer tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır (30).

COVID-19 pandemisinin yayılmasını azaltmak ve enfeksiyonun bulaşını kontrol altına almak için uygulanan halk sağlığı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin dışında en önemli yol aşılama değildir. Bu nedenle pandemi başlangıcından beri klinik araştırmacılar aşı geliştirmek için büyük bir hızla çalışmışlar ve bu durum da pek çok aşının geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır (30).

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)

Yapısı, Sentezi ve Reseptörleri

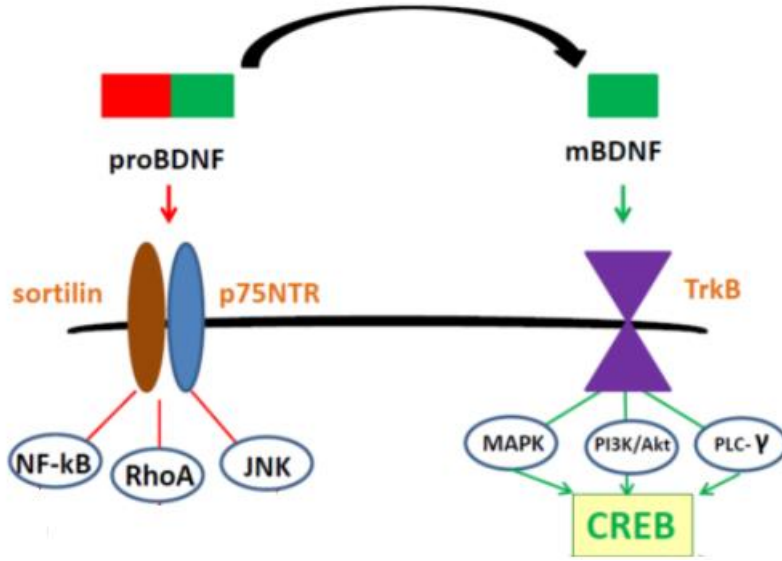
BDNF; Yves Alain ve Hans Thoenen tarafından ilk olarak 1989'da domuz beyninden izole edilmiş olan; sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 ve nörotrofin 4'ü içeren nörotrofin ailesinin bir üyesi olan protein yapıda bir moleküldür (65). Bu molekülü kodlayan gen 11. kromozomun üzerinde yer almakta ve 3' kodlayıcı ekzona eklenmiş alternatif bir 5' kodlanmayan ekzon içeren 24 transkriptin transkripsiyonunu başlatabilen 9 promotörden oluşmaktadır (66).

BDNF'nin öncü moleküllerinden olan pre-pro-BDNF endoplazmik retikulumda katlanmakta ve golgi aygıtında Pro-BDNF'ye dönüşmektedir. Pro-BDNF; N-terminal alan içeren 129 aminoasit ve C- terminal alan içeren 118 aminoasitten oluşmaktadır. Pro-BDNF; furin tarafından golgi aygıtında ve düzenlenmiş dönüştürücüler tarafından hücre içi salgı veziküllerinde, hücre dışında ise plazmin ve metalloproteaz 2 ve 9 tarafından BDNF'ye dönüşmektedir (65).

ProBDNF p75 nörotrofin reseptörüne (p75NTR), BDNF ise tropomiyosin reseptör kinaz B (TrkB) reseptörüne bağlanarak etkilerini ortaya çıkarmaktadırlar.

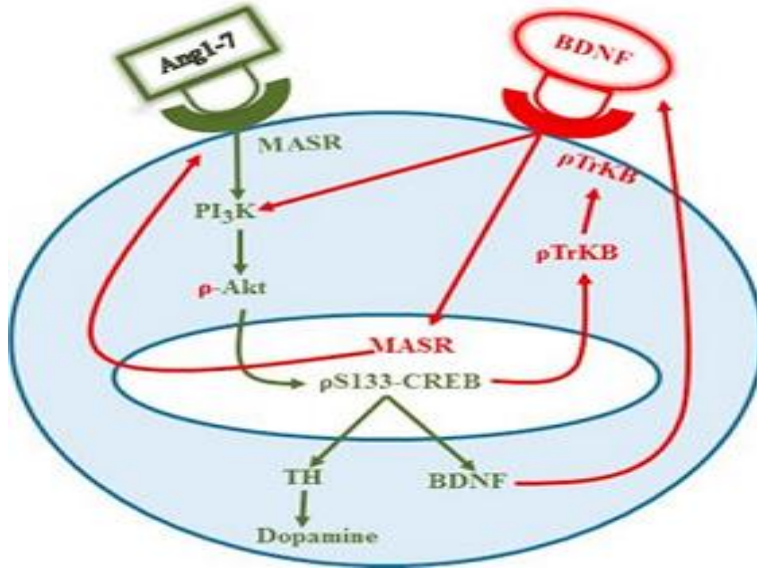
Şekil-4'te BDNF ve ProBDNF'nin hangi sinyal yolları üzerinden etkilerini ortaya çıkarttıkları gösterilmektedir. ProBDNF /p75/sortilin kompleksi; c-Jun N-terminal kinazı (JNK), transforming protein RhoA'yı, nüklear faktör kappa B'yi (NF-kB) aktive etmektedir. mBDNF (olgun BDNF)/TrkB kompleksi ise MAP kinazın (MAPK), PI3K/Akt sinyal yolağının

ve fosfolipaz c- gamanın (PLC-y) aktivasyonunu tetikleyerek; bir transkripsiyon faktörü olan c-AMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CREB) aktive etmektedir (66).



Şekil-4. BDNF ve proBDNF reseptörlerinin sinyal yolları ile ilişkisi (66).

ACE-2 ile İlişkisi



Şekil-5. Anjiotensin 1,7 ve MAS reseptörü/PI3K/Akt/BDNF yolağı

ACE-2; zara bağlı bir enzim olup; anjiyotensin 2'yi anjiyotensin 1-7'ye dönüştürmektedir (67). Şekil 5'te anjiotensin 1-7 molekülünün MAS reseptörü/PI3K/Akt BDNF yolağının aktivasyonunda nasıl bir rol aldığı gösterilmektedir. Anjiotensin 1-7 MAS reseptörüne bağlanarak PI3K'yı aktive etmekte ve bu molekül de Akt'nin fosforilasyonunu

tetiklemektedir. Fosforile olan Akt; CREB'i fosforile ederek aktive etmektedir. Aktive olan fosforile CREB; BDNF'nin ve reseptörü olan TrkB'nin transkripsiyonuna yardımcı olmakta ve BDNF'yi arttırmaktadır. Artan BDNF; pozitif feedback mekanizması ile kendi reseptörü olan TrkB'yi fosforile ederek aktive etmektedir. Aktive olan TrkB ise hem PI3K'yı hem de CREB'i aktive ederek; BDNF düzeyini arttırmaktadır (13).

İşlevleri

BDNF; beyinde amigdala, serebellumda ve serebral kortekste eksprese edilmekle birlikte en çok hipokampal bölgedeki nöronlarda bulunmaktadır. Beyin bölgelerinin dışında; kalp, karaciğer, akciğer gibi organlarda da düşük seviyelerde tespit edilebilmektedir (10).

BDNF; PI3K yolağı üzerinden, anti apoptotik aktiviteyi, NMDA (N- metil D-aspartat) reseptörlerinin sinaptik plastisitesinin modülasyonunu, protein sentezi ve hücre iskeletinin regülasyonunu, dendrit gelişiminin ve dallanmasının artmasını, MAP kinaz yolağı üzerinden sinyal kaskadını düzenleyen proteinlerin sentezini, ERK/CREB yolağının aktivasyonunu, erken yanıt genlerinin ekspresyonunun aktivasyonunu, hücre iskeleti proteinlerinin sentezinin aktivasyonunu, dendritlerin gelişiminin ve dallanmasının aktivasyonunu, PLC-y yolağı üzerinden Ca/kalmoduline bağımlı protein kinaz (CAM kinaz) ve fosfokinaz C 2'nin aktivasyonunu, 1,2 diaçilgliserol (DAG) ve Ca iyonu konsantrasyonunun artışı, sinaptik plastisitenin artmasını sağlamaktadır (65).

BDNF, yukarıda da bahsedildiği gibi sinaptik plastisite ve sinaptik iletişimin aşamalarında önemli bir rol almaktadır (68). BDNF'nin nörotrofik işlevleri, hafıza, öğrenme, uyku, iştah ve nöronal hayatta kalma ile ilişkilendirilmektedir (11). BDNF'nin; sinaptik etkinliğin uzun vadeli bir sonucu olan hipokampal uzun zamanlı güçlendirmede (LTP) rol oynadığı bilinmektedir (69).

BDNF'nin oldukça fazla nörofizyolojik sürece katıldığı belirlenmiş olup; özet olarak işlevlerinin temelinde nöronal ve glial hücrelerin gelişiminin kontrolü ile hafıza ve biliş açısından önemli bir role sahip olan sinaptik yapının aktiviteye bağlı düzenlenmesi yer almaktadır (65).

Bilişsel Fonksiyonlar ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar ile İlişkisi

BDNF düzeylerindeki azalmanın yaşa bağlı olarak arttığı ve bunun da yaşlandıkça oluşan bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır. Yaşlanma kranial sinir sistemindeki BDNF'nin düzeyinde azalmalara neden

olmaktadır. Bu nedenle, yaşa bağlı ortaya çıkan bilişsel fonksiyonlardaki azalma, beynin özellikle yaşla ortaya çıkan nörodejeneratif süreçlerden etkilenen beyin bölgelerinde bu nörotrofik faktörün azalması ile ilişkilendirilmektedir (12).

Yapılan uzun vadeli prospektif çalışmalarla da bilişsel fonksiyonlar azaldıkça serum BDNF düzeylerinin düştüğü gösterilmiş olup; bu sonuçlar, yaşlı popülasyonunda BDNF'nin bilişsel fonksiyonların korunmasını sağlayan nöroproteksiyonda rol oynayabileceğine işaret etmektedir (70).

Alzheimer hastalığı klinik olarak dil, davranış bozuklukları ve bilişsel fonksiyonlarda belirgin bozulma belirtileri ile giden, çoğunlukla 65 yaş üstü bireyleri etkileyen, kronik nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (71). BDNF; bu hastalığın ilerleyen evrelerinde bozulan nöron işlevleri ve nöronal hayatta kalma açısından önemli bir yer tutmaktadır (72). Bu bilgiler ışığında; Alzheimer hastalığı olan bireylerle yapılan pek çok çalışmada serum BDNF düzeylerinin azalmış olduğu bulunmuştur (73) (74) (75).

Ayrıca Alzheimer hastalığının klinik öncesi evrelerinde serum BDNF düzeylerinin azalmış olduğu ve bunların kognitif fonksiyonlardaki azalma ile de korele olduğu gösterilmiştir (72). Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar; Alzheimer hastalığından korunmak ve hastalığı tedavi etmek amacıyla BDNF'nin kullanılıp kullanılmayacağına odaklanmaktadır (76) (71).

Şizofreni, psikiyatrideki en yıkıcı bozukluklardan biri olup; genel popülasyonun neredeyse %1'inde bulunmaktadır (77). Şizofreninin temel bulgularından biri de bilişsel fonksiyonlardaki bozulmadır (78). Şizofrenideki bilişsel bozulmanın patofizyolojisini araştırmak için yapılan çalışmalarda düşük serum BDNF düzeylerinin bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (79) (80).

Şizofreni hastalarının akut atak döneminde aldıkları tedavi sonrası bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ortaya çıktığı ve serum BDNF düzeylerinin de bu iyileşmeye korele bir şekilde artmış olduğu gösterilmekle birlikte, bu nedenle şizofreni hastalığının tanısında ve tedavisinin izlem sürecinde BDNF'nin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dikkat çekilmektedir (78).

Depresif bozukluk; ön planda depresif duygudurum ve anhedoni belirtilerinin görüldüğü bir hastalık olmakla birlikte; bu belirtilere bilişsel bozulma da eşlik edebilmektedir (81). Yapılan çalışmalarda; majör depresif bozukluk hastalarında ortaya çıkan bilişsel

fonksiyonlardaki bozulmanın düşük serum BDNF düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (82) (83).

Major depresif bozukluk hastalarına uygulanan ilaç tedavisi ve elektrokonvulsif tedavi sonrasında bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmenin artmış serum BDNF düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterildiğinden; serum BDNF düzeyinin bu hastalarda bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (84) (85).

Bipolar bozukluk; manik epizod, depresif epizod ve ötimik dönem olmak üzere üç farklı duygudurum döneminden oluşan bir psikiyatrik hastalık olarak tanımlanmaktadır (86). Yapılan çalışmalar sonucunda; bipolar bozukluk hastalarında bilişsel bozulmanın varlığı ortaya konulmuştur. Serum BDNF düzeylerinin ötimik dönemlerde normal düzeyde olduğu ancak manik epizodlar ve depresif epizodlar esnasında düştüğü, yine hastalığın ilerleyen dönemlerinde de düştüğü gösterilmiştir (87).

Bipolar bozukluk tanılı 83 hasta ile yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi (BKİ) açısından eşleştirilmiş 222 kişilik kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada; hastaların daha düşük serum BDNF düzeylerine sahip olduğu olduğu belirtilmektedir (88). Serum BDNF düzeylerinin bipolar bozukluk hastalığı tedavi edildikten sonra arttığı gözlemlendiğinden; serum BDNF düzeylerinin biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaktadır (89) .

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB); deprem gibi doğal afetler, cinsel istismar, kaza, savaş gibi yaşamı tehdit eden olaylarla karşı karşıya kaldıktan sonra gelişen; yeniden yaşantılama, kaçınma ve aşırı uyarılma belirtileri ile kendisini gösteren bir hastalıktır (90). 2009 yılında yapılan ve 2014 yılında yapılan iki çalışmada; TSSB hastalarındaki serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (91) (90). 2010 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise TSSB hastalarındaki serum BDNF düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (92).

Uykunun azalması strese karşı savunma düzeyinde azalmaya neden olarak fiziksel ve zihinsel olarak sağlığın bozulmasına yol açmaktadır. Uyku ile ilişkili yaşanan problemler bu tetiklenen stres artışı ile ilişkili olarak pek çok ruhsal bozuklukta görülmektedir (93).

Yapılan çalışmalar serum BDNF düzeylerinin belirli bir ruhsal hastalık tanısından bağımsız olarak uykusuzluk ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (11). Ayrıca artmış stresin de uykuyu olumsuz yönde etkileme aracılığıyla serum BDNF düzeylerini azalttığı

bulunmuştur (94). Bu bilgilerle uyumlu olarak uykusuzluğun serum BDNF düzeylerinin azalmasına yol açarak; bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu da gösterilmiştir (95).

COVID-19 VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

İnfluenza A (H1N1), SARS ve MERS dahil olmak üzere sağlık hizmetlerinde acil durum oluşturan hastalıkların nöropsikiyatrik etkilerinin olabileceği tahmin edilmektedir (96). SARS geçirmiş kişilerin pek çoğunda konsantrasyon ve bellek bozuklukları olduğu gösterilmiştir (97).

SARS, MERS ve COVID-19 salgınlarında nöropsikiyatrik belirtiler üzerine yapılan çalışmaların meta analizinde; akut dönemdeki vakalarda konsantrasyon bozuklukları ve bellek bozuklukları görülebildiği ve hastalık sonrasında da bu kişilerde konsantrasyon ve bellek bozukluklarının azalmakla birlikte devam ettiği bulunmuştur (98).

COVID-19 salgınının ilk dönemlerinde COVID-19 geçirmiş kişiler ile yapılan bir çalışmada; bu kişilerin bir kısmında nöropsikiyatrik bir bozukluk olduğu saptanmış olup; nöropsikiyatrik bozukluk saptanan kişilerin de %26'sında nörobilişsel bozukluk olduğu tespit edilmiştir (99).

COVID-19 geçirmiş hastalar üzerinde hastalığı geçirdikten birkaç hafta sonra yapılan bir başka çalışmada ise; hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sürekli dikkat alanında hastalığı geçiren kişilerde bozulmalar olduğu görülmüş olup, bu çalışmanın kısa vadeli etkileri değerlendirdiği ancak daha uzun vadeli sonuçları değerlendiren çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (96).

Hastalığı geçiren kişilerde yaklaşık 2 ay sonra yapılan başka bir çalışmada da; ani sözel bellekte bu kişilerin %38'inde orta derecede bozulma ve %11,2'si ciddi bozulma, gecikmiş sözel bellekte bu kişilerin %11,8'inde orta derecede bozulma ve %2,8'inde ciddi derecede bozulma, semantik sözel akıcılıkta, bu kişilerin %34,6'sında orta derecede bozulma ve %8,4'ünde ciddi derecede bozulma, çalışma belleğinde bu kişilerin %6,1'inde orta derecede bozulma ve %1,1'inde ciddi derecede, son olarak, %58,7'sinde orta derecede nörobilişsel bozukluk ve %18,4'ünde ciddi derecede nörobilişsel bozukluk saptanmış olup; kritik derecede hasta olmayan kişilerde bile önemli bir nörobilişsel bozulma olduğu ve bu durumun erken teşhisi, önlenmesi ve iyileştirilmesi için çaba sarf edilmesi gerektiği belirtilmiştir (100).

COVID-19 geçiren kişiler üzerinde yapılan bir başka çalışmada da; hastalar hastalığın geçirilmesinden 100 gün sonra değerlendirilmiş, hafıza ve konsantrasyon bozukluklarının en sık bildirilen kalıcı semptomlardan olduğu gösterilmiştir (101).

COVID-19'u hafif ya da orta şiddette geçiren kişilerde hastalığın iyileşmesinden ortalama 85 gün sonra yapılan bir çalışmada; bu kişilerin çoğunluğunun hafif bilişsel yetersizliklerinin devam ettiğini belirttikleri ve bilişsel fonksiyonları değerlendiren tarama testi yapıldığında bu kişilerin sağlıklı kontrollere göre özellikle kısa süreli hafıza, dikkat ve konsantrasyon alanlarında daha düşük performans gösterdikleri görülmüş ve böylece COVID-19'u hafif geçiren kişilerde ve hastalığın geçirilmesinden sonraki uzun dönemde de bilişsel bozuklukların görülebileceği sonucuna varılmıştır (8).

COVID-19'u hafif ya da orta şiddette geçiren sağlık çalışanları ile yapılan bir başka çalışmada ise; bu kişiler hastalığı geçirdikten 4 ay sonra bilişsel fonksiyonlar açısından taranmış ancak hastalığı geçirmiş kişiler ve sağlıklı kontroller arasında bilişsel bozulmaya işaret edebilecek istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (9).

Ayrıca COVID-19'un etkeni olan SARS-CoV-2'nin taşınabileceği nöral yolların Alzheimer ve Parkinson hastalığının başlangıcında rol oynayan bölgelerle rtyeceği tahmin edildiğinden demansın başlangıcını hızlandırarak uzun vadede bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olabileceği öngörülmüştür (59).

COVID-19'u geçirmiş yaşlı kişilerde hastaneden taburcu edildikten 6 ay sonra sağlıklı kontrollerle kıyaslanarak yapılan bir çalışmada; uzun vadeli bilişsel gerileme riskinin hastalığı geçirmiş popülasyonda arttığı ve özellikle hastalığı ağır geçiren kişilerin bilişsel bozukluk açısından uzun vadede izlenmesi gerektiği ifade edilmiştir (102).

COVID-19'un etkeni olan SARS-CoV-2'nin reseptörünün ACE-2 olduğu bilinmektedir. ACE-2; Mas proteini ve benzeri moleküller aracılığı ile BDNF gibi nörotrofik faktörlerin salınmasını sağlayan bir enzimdir. BDNF de nörogelişim için önemli bir molekül olup, bilişsel fonksiyonlara katkı sağlamaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde ve ACE-2'nin aktivitesinin azalmasının bazı nörobilişsel bozulmalara neden olabileceği ve uzun vadeli sekeller bırakabileceği tahmin edilerek yapılan araştırmalar da göz önüne alındığında; ACE-2'nin beyinde de bulunduğu gösterildiğinden COVID-19 için bir hedef olabileceği ve beyindeki ACE-2 reseptörlerinin aktivitesinin azalmasına bağlı olarak BDNF düzeyinin azalabileceği ve

bu durumun da nörodejenerasyona neden olarak; klinikte görülen nörobilişsel bozulmaların patofizyolojisinin altında yatan mekanizma olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (15).



GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız kesitsel bir araştırmadır. Çalışmamızın örneklem genişliğini belirleyebilmek amacıyla yapılan nicel verilerde örneklem büyüklüğü hesabında; Stroop bozucu etki (Enterferans) esas alınarak, sağlıklı kontrol grubunun ortalaması 11,5, standart sapması 6 olarak, hasta grubun ortalaması 8, standart sapması 4 olarak kabul edilerek, %5 hata payı, %80 güç ile standart etki büyüklüğü 0,69 olarak belirlenmiş, her bir gruba n=33 kişi alınması yeterli bulunmuştur. Çalışmamızın etik kurul onayı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.05.2021 tarih ve 2021.131.05.04 protokol numarası ile alınmıştır (Ek 1). Çalışmamıza; Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi polikliniklerine Temmuz 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran COVID-19 PCR testi hastalık döneminde pozitif olarak sonuçlanmış ve hastalık sonrası iki kez negatif olarak sonuçlanmış olan ve DSÖ'nün COVID-19 hastalık şiddeti sınıflamasına göre COVID-19'u hafif şiddette geçirmiş olan çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 54 kişi ve yine çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden COVID-19'u geçirmemiş, vaka grubu ile yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim düzeyi, sigara kullanımını açısından eşleştirilmiş 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup; vaka ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur.

Vaka Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. COVID-19 PCR testinin hastalık döneminde pozitif olarak sonuçlanmış ve hastalık sonrası dönemde iki kez negatif olarak sonuçlanmış olması

2. DSÖ'nün COVID-19 hastalık şiddeti sınıflamasına göre hastalığı hafif şiddette geçirmiş olmak
3. 18-50 yaş arasında olmak
4. Eğitim süresinin en az 12 yıl olması
5. BKİ'sinin 18,5'un altında, 30 ve üstünde olmaması
6. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. COVID-19 hastalığını geçirmemiş olmak
2. 18-50 yaş arasında olmak
3. Eğitim süresinin en az 12 yıl olması
4. BKİ'sinin 18,5'un altında, 30 ve üstünde olmaması
5. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Tüm Katılımcılar İçin Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

1. 18-55 yaş aralığının dışında olma
2. Eğitim seviyesinin 12 yıldan az olması
3. BKİ'sinin 18,5'un altında, 30 ve üstünde olması
4. Hamilton Depresyon Ölçeğinden (HAM-D) 7 puanın üstünde almış olmak
5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeğinden (HAM-A) 6 puan ve üstünde almış olmak
6. Bilinen bir psikiyatrik hastalığa sahip olma ya da geçirilmiş bir psikiyatrik hastalık ve tedavi öyküsünün bulunması
7. Alkol veya madde kullanım bozukluğu olması ya da geçmişte alkol veya madde kullanım bozukluğu öyküsünün bulunması
8. Bilinen bir nörolojik hastalığa sahip olma ya da geçirilmiş nörolojik hastalık ve tedavi öyküsünün bulunması
9. Antidepresan, antipsikotik, duygudurum dengeleyici, antiepileptik, benzodiazepin ve nörobilişsel test değerlendirmesine etki edebilecek diğer ilaçları kullanıyor olmak
10. Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser veya otoimmün bir hastalığın bulunması
11. Akut ya da kronik bir enfeksiyon hastalığı olması
12. Kafa travması öyküsünün bulunması
13. Kafa içi basıncını arttıracak bir hastalığının bulunması

14. Vücudun ana organlarını etkileyen ya da nörobilişsel testlerin yapılmasına engel olabilecek bir fiziksel hastalığa sahip olma
15. Görme fonksiyonlarında merceklerle düzeltilemeyecek bir bozukluk bulunması
16. Renk körlüğü tanısının bulunması
17. Bilinen bir alerjik hastalığının bulunması

YÖNTEM

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi polikliniklerine Temmuz 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran, çalışma için dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan vaka grubuna ve vaka grubu ile yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim düzeyi, sigara kullanımı açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuna çalışma ile ilgili sözel olarak bilgi verilmiş ve yazılı onam formu okutulmuş imzaları alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden vaka ve sağlıklı kontrol grubuna çalışmayı yürüten araştırmacı tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Sosyodemografik veri formu doldurulduktan sonra klinik görüşme yapılarak her iki gruba da öncelikle HAM-D ve HAM-A uygulanmış ve HAM-D'den 7 puan ve altında, HAM-A'dan 6 puanın altında alan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen katılımcılardan her iki gruba da bireysel olarak ve denetimli eğitimden geçmiş test uygulayıcısı tarafından nörobilişsel testler olan Stroop Testi TBAG Formu ve Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi-B (GİSD-B) uygulanmıştır.

Yapılan klinik görüşme ve psikometrik değerlendirmeler sonrasında; vaka ve kontrol grubundaki katılımcılardan serum BDNF düzeyinin ölçülmesi amacıyla 5 ile 8 ml arasında periferik venöz kan örnekleri alınmış ve jelli tüpe konulduktan sonra hastanemiz biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Bu form; çalışmamızdaki vaka ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara ilişkin demografik bilgileri toplamak amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanmış olup; toplam 19 sorudan oluşmaktadır. Bu formda; her iki gruptaki katılımcılar için; katılımcının yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu, BKİ'si, eğitim süresi, medeni durumu, çalışma durumu, nerede yaşadığı, kiminle yaşadığı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, halihazırda ya da geçmişte madde kullanımı olup olmadığı, halihazırda psikiyatrik bir hastalığı ya da psikiyatrik bir ilaç kullanımı olup olmadığı, geçmişte psikiyatrik bir hastalığı olup olmadığı, bilinen ek bir tıbbi hastalığı olup

olmadığı soruları ve yalnızca hasta grup için; COVID-19'u kaç kez geçirdiği, COVID-19'u ne kadar bir süre önce geçirdiği, COVID-19'u geçirdiği sırada kendisinde hangi semptomlar bulunduğu, COVID-19'u geçirdiği esnada tedavi alıp almadığı soruları yer almaktadır. Etik kurallar gereğince araştırma sırasında katılımcılara kimlik bilgilerini içeren sorular kesinlikle yöneltilmemiştir.

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)

Hamilton depresyon ölçeği ilk olarak; 1960 yılında Max Hamilton tarafından geliştirilmiş olup; depresyonun derecesini ölçmek ve tedavi yanıtını izlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu ölçek; son 1 hafta içerisinde yaşanan depresif belirtileri sorgulayan 17 maddeden oluşmaktadır ve klinisyen tarafından uygulanmaktadır. Ölçeğin depresif ruh hali, suçluluk duyguları, intihar, çalışma ve aktivasyon, retardasyon, psişik anksiyete, somatik anksiyete, hipokondriaklık ile ilgili maddeleri 0-4 puan arasında; uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, ajitasyon somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2 puan arasında derecelendirilmiştir (103). Ölçekten alınan puanlara göre depresyon derecelendirmesi yapıldığında; 29 ve üzerindeki puanlar ağır depresyonu, 16-28 puan arası orta derecede depresyonu, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu ve 0-7 puan arası depresyon olmadığını göstermektedir (104) (105).

Ülkemizde bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Asena ve ark. (106) tarafından yapılmıştır (Ek 3).

Çalışmada bu ölçek katılımcıların çalışmaya dahil edilme aşamasında; psikiyatrik belirtileri ve hastalığı mevcut olan katılımcıları dışlamak amacıyla kullanılmıştır.

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği ilk olarak; 1959 yılında Max Hamilton tarafından geliştirilmiş olup; anksiyetenin derecesini ölçmek ve tedavi yanıtını izlemek amacıyla geliştirilmiştir. Bu ölçek; son üç gün içerisindeki anksiyete belirtilerini sorgulayan toplam 14 maddeden oluşmaktadır ve klinisyen tarafından uygulanmaktadır. Bu 14 madde; anksiyeteli mizaç, gerilim, korkular, uykusuzluk, entelektüel, depresif mizaç, muskuler belirtiler, duyuşsal belirtiler, kardiyovasküler belirtiler, solunum belirtileri, gastrointestinal belirtiler, genitoüriner belirtiler, otonomik belirtiler, görüşme sırasındaki davranışı içermektedir. Her madde, beş puanlık oran ölçeğine göre puanlanmaktadır. Buna göre; 0 puan, kişide bu hissin hiç olmadığını; 1 puan, hafif derecede olduğunu; 2 puan, orta derecede

olduğunu, 3 puan ciddi derecede olduğunu, 4 puan çok şiddetli derecede olduğunu göstermektedir (107).

Ülkemizde bu ölçeğin geçerlik ve güvenirlik çalışması Yazıcı ve ark. (108) tarafından 1998 yılında yapılmıştır (Ek 4).

Ölçeğin toplam puanı 0-56 arasında olmaktadır. Yapılan çalışmada; 6 puanın altındaki değerlerin normal olduğu, 6-14 puan arasındaki değerlerin hafif derecede anksiyeteyi işaret ettiği, 15-28 puan arasındaki değerlerin orta derecede anksiyeteyi işaret ettiği, 29 puan üzerindeki değerlerin ise şiddetli derecede anksiyeteyi işaret ettiği gösterilmiştir (109).

Çalışmada bu ölçek katılımcıların çalışmaya dahil edilme aşamasında; psikiyatrik belirtileri ve hastalığı mevcut olan katılımcıları dışlamak amacıyla kullanılmıştır.

Nöropsikolojik Testler

Stroop Testi TBAG Formu: Stroop testi; ilk olarak Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilmiş, frontal lob işlevlerinden odaklanmış dikkat, seçici dikkat, tepki ketlemesi, bozucu etkiye direnç, bilgi işleme hızını ölçen bir nöropsikiyatrik testtir (110).

Kelimelerin ifade ettiği renkten farklı bir renk kullanılarak basılmış renk isimlerinin söylenmesi temel özelliğini barındıran orjinal Stroop testi, Nehemkis ve Lewinsohn formu, Dodrill formu, Victoria formu olarak birden fazla stroop testi bulunmaktadır. Türk formu olan Stroop Testi TBAG Formu ise Stroop testi ve Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur (111).

Stroop Testi TBAG Formu; 5 karttan oluşmaktadır. 1. bölümde; 1. karttaki siyahla yazılmış renk isimlerinin denek tarafından okunması, 2. bölümde; 2. karttaki farklı renkte basılmış renk isimlerinin denek tarafından okunması, 3. bölümde; 3. karttaki renkli basılmış dairelerin denek tarafından renklerinin söylenmesi, 4. bölümde; renkli basılmış nötr kelimelerin denek tarafından renklerinin söylenmesi, 5. bölümde; 2. karttaki farklı renkte basılmış renk isimlerinin denek tarafından renklerinin söylenmesi istenmektedir. Her bir bölümde deneğin kelime okuma ya da renk söyleme toplam süresi, doğru sayısı, hata sayısı ve spontan düzeltme sayısı hesaplanmaktadır (110).

Kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği rengin aynı olmadığı durumda, kelimenin yazılışında kullanılan renk ile ifade ettiği rengin aynı olduğu duruma göre; renk söyleme zamanı uzamakta, denekte renk ismini okumaya yönelme ortaya çıkmaktadır ve

bu durum Stroop bozucu (enterferans) etki olarak adlandırılmaktadır. Buna göre 5. karttaki farklı renkte basılmış renk isimlerinin denek tarafından söylenmesi istenen 5. bölüm, Stroop bozucu etkinin ortaya çıkmasına neden olan bölüm olarak kabul edilmekte, 3. karttaki dairelerin renklerinin denek tarafından söylendiği 3. bölümün süresi ise, renk söyleme hızının temel düzeyini belirlemektedir (111). Stroop bozucu etki puanı; 5. bölümün süresinden 3. bölümün süresinin çıkarılması ile oluşan fark 3 puanı olarak hesaplanmaktadır. Siyahla basılmış renk isimlerinin bulunduğu 1. kartın okunma süresi yani 1. bölüm süresi ise okuma hızının temel düzeyini göstermekte ve hız faktörü olarak hesaplanmaktadır (110).

Stroop Testi TBAG Formu'nun güvenilirlik ve geçerlik çalışması Karakaş ve ark. (111) tarafından 1999 yılında yapılmıştır.

Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B formu (GİSD-B): Karakaş ve ark. tarafından, Koppitz'in 1977 yılında çocuklarda kullanılmak üzere geliştirdiği Görsel İşitsel Sayı Dizileri testini esas alarak geliştirilmiş, beynin hipokampus ve prefrontal korteks bölümlerinin dikkat ve kısa süreli bellek işlevlerini ölçen nöropsikiyatrik bir testtir (110) (112).

GİSD-B, görsel ve işitsel uyarıların verildiği ve tepkilerin hem sözlü hem de yazılı olarak alındığı bir test olma özelliğini taşımaktadır. GİSD-B ardışık sayı dizilerinden oluşmakta, en kısa dizi 2 sayıdan ve en uzun dizi ise 9 sayıdan meydana gelmektedir. Sayı dizileri hatalı tekrarlandığında deneye ikinci bir deneme yaptırılmaktadır. Bu test; işitsel sözel (İS), görsel sözel (GS), işitsel yazılı (İY), görsel yazılı (GY) olmak üzere dört alt testten oluşmaktadır. İşitsel olarak verilen uyarılarda sayı dizileri okunmakta, görsel olarak verilen uyarılar da ise sayı dizileri test materyalinden deneye okunmaktadır. Sözel yanıtlarda denekten sayı dizilerini sesli olarak okuması, görsel yanıtlarda ise kağıda yazılı olarak yazması istenmektedir.

GİSD-B'nin toplam 11 puanı bulunmaktadır. Bu puanların 4'nü her alt testten elde edilen İS, GS, İY ve GY temel puanları oluşturmakta, 6'sını işitsel uyarım (İS+İY), görsel uyarım (GS+GY), sözel anlatım (İS+GS), yazılı anlatım (İY+GY), duyu içi kaynaşım (İS+GY), duyu dışı kaynaşım (GS+İY) birleşik puanları ve toplam puan (İS+GS+İY+GY) oluşturmaktadır. Her bir alt test en fazla 9 puan, her bir birleşik testten en fazla 18 puan, toplam olarak da en fazla 36 puan alınabilmektedir (110).

GİSD-B'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarından biri Karakaş ve ark. tarafından 1995 yılında yapılmıştır (112).

BIYOKİMYASAL ANALİZ

Biyolojik Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya dahil edilen bireylerden, 8 saatlik açlık sonrası saat 08:00-10:00 arasında kırmızı kapaklı jelli tüpe 5-8 ml periferal kan örnekleri alınmıştır. Tüm periferal kan örnekleri serum elde etmek amacıyla 1000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri mikrosantrifüj tüplere ayrıldıktan sonra derin dondurucuda (-80 °C) çalışma gününe kadar saklanmıştır. Toplanan serum örnekleri çalışma günü oda ısısına (22-24 °C) getirilerek analiz edilmiştir.

Biyolojik örneklerin toplanması ve saklanması sürecinde; Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında bulunan BioTek markalı ELx50 modellenli washer (plaka yıkayıcısı), BioTek markalı ELx800 reader (plaka okuyucusu), termal markalı etüv, DRAGON LAB markalı MX-M modellenli shaker (plaka çalkalayıcı), Hettich markalı UNİVERSAL 320R modellenli soğutmalı santrifüj, Eppendorf markalı pipetler araç, gereç ve cihaz olarak kullanılmıştır.

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin serum BDNF düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçülmüştür. Bu ölçüm için, 96 testlik Bioassay Technology Laboratory (Shangai Korain Biotech Co., Ltd. Shangai, China) markalı ticari ELİSA kiti (Katalog No: E1302Hu) kullanılmıştır. Kitle sandviç ELISA prensibi ile ölçüm yapılmıştır. KİT bileşenleri oda ısısına getirildikten sonra kullanılmıştır. Kitin ölçüm aralığı 0,05-10 ng/ml olup ölçüm yapılırken standart sapma göz önüne alınmış ve örnekler dilüe edilmiştir. Kitin intra-assay CV (coefficient of variation) <%8, inter-assay CV (coefficient variation)<%10'dur.

Analiz Prensibi: Stok standart numunesi kullanılarak seri dilüsyonla kitin ölçüm aralığındaki standartlar hazırlanmıştır. Plaka üzerinde bulunan mikrokuyucuklar insan BDNF'ne spesifik antikora kaplıdır. Örnekler ve standartlar bu mikrokuyucuklara eklendiğinde içlerinde bulunan BDNF, bu spesifik antikora bağlanmıştır. Sonra mikrokuyucuklara BDNF'ye spesifik biyotinli antikora eklenmiş ve bu biyotinli antikora örneklerdeki BDNF'ye bağlanmıştır. Daha sonra Streptavidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı mikrokuyucuğa eklenmiş ve bu konjugatın inkübasyonla biyotinli-BDNF antikora bağlanması sağlanmıştır. İnkübasyon sonrası bağlanmayan maddeler yıkamayla uzaklaştırılmıştır. Daha sonra substrat eklenmiş ve sadece BDNF bulunan kuyucuklarda mavi

renk oluşumu gözlenmiştir. Enzim substrat reaksiyonu asidik stop solüsyonun eklenmesiyle durdurulmuş ve sarı renk oluşumu gözlenmiştir. Bütün kuyucukların optik dansiteleri 450 nm’de ölçülmüştür. Optik dansite örneklerdeki BDNF konsantrasyonu ile orantılı olmuştur. Standart eğrisi çizilmiş ve bu eğriye göre örneklerdeki BDNF konsantrasyonu hesaplanmıştır.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin analiz edilmesinde SPSS 28.0 (Statistical Package for the Social Sciences) adlı paket programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann Whitney U testi, nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare testi, Ki-Kare testi koşulları sağlanamadığında Fischer testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde ise Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya COVID-19'u DSÖ sınıflamasına göre hafif şiddette geçirmiş 54 kişi, 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup; vaka grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur.

Vaka grubunun yaş ortalaması $29,9 \pm 6,9$, kontrol grubun yaş ortalaması ise $28,5 \pm 5,4$ olarak hesaplanmış olup; her iki grup arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubunun 31'i (%57,4) kadın, 23'ü (%42,6) erkek, kontrol grubunun 22'si (%61,1) kadın, 14'ü (%38,9) erkektir ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1).

Grupların BKİ ortalamalarına bakıldığında; vaka grubu için BKİ ortalaması $24,0 \pm 3,4$, kontrol grubu için ise $22,8 \pm 3,0$ olarak saptanmış olup, grupların BKİ ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($p>0,05$) bir fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Vaka ve kontrol grubu arasında meslek dağılımı, eğitim süresi, medeni durum, yaşadığı bölge, yaşadığı kişi parametreleri açısından anlamlı ($p>0,05$) farklılık görülmemiştir (Tablo 1).

Vaka grubunda eğitim süresi $17,2 \pm 3,0$ kontrol grubunda $17,6 \pm 2,6$ olarak hesaplanmış olup, her iki grup arasında eğitim süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 1).

Vaka grubunda sigara kullanan 11 (%20,4) kişi, kontrol grubunda 7 (%19,4) kişi saptanmış olup, her iki grup arasında sigara kullanım oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Vaka ve kontrol grubu arasında alkol kullanım oranı, madde kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Her iki grup arasında psikiyatrik hastalık oranı,

psikiyatrik ilaç kullanım oranı, daha önceden psikiyatrik hastalık geçirmiş olma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Sosyodemografik veriler

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	28,5 ± 5,4	28,0	29,9 ± 6,9	29,0	0,400 m
Cinsiyet	Kadın	22 61,1%	31 57,4%		0,726 X ²
	Erkek	14 38,9%	23 42,6%		
Kilo	67,0 ± 13,2	62,5	69,6 ± 14,0	69,0	0,426 m
Boy	170,8 ± 7,5	170,0	169,8 ± 8,9	167,5	0,386 m
BKİ	22,8 ± 3,0	22,2	24,0 ± 3,4	23,9	0,115 m
Meslek					
Memur/İşçi	27 75,0%		40 74,1%		0,921 X ²
Öğrenci	9 25,0%		13 24,1%		0,920 X ²
Ev Hanımı	0 0,0%		1 1,9%		1,000 X ²
Eğitim Süresi	17,6 ± 2,6	17,0	17,2 ± 3,0	17,0	0,514 m
Medeni Durum					
Evli	9 25,0%		16 29,6%		0,631 X ²
Bekar	27 75,0%		37 68,5%		
Boşanmış	0 0,0%		1 1,9%		
Yaşadığı İl	36 100,0%		53 98,1%		1,000 X ²
Bölge Köy	0 0,0%		1 1,9%		
Yaşadığı Kişiler					
Ebeveynleri ile	0 0,0%		1 1,9%		0,506 X ²
Eş ve Çocukları ile	9 25,0%		16 29,6%		
Yalnız	27 75,0%		37 68,5%		
Ek (-)	34 94,4%		50 92,6%		0,730 X ²
Hastalık (+)	2 5,6%		4 7,4%		
Sigara Kullanımı	7 19,4%		11 20,4%		0,914 X ²
Alkol Kullanımı	0 0,0%		0 0,0%		1,000 X ²
Madde Kullanımı	0 0,0%		0 0,0%		1,000 X ²
Psikiyatrik Hastalık	0 0,0%		0 0,0%		1,000 X ²
Psikiyatrik İlaç Kullanımı	0 0,0%		0 0,0%		1,000 X ²
Daha Önce Psikiyatrik Hastalık	0 0,0%		0 0,0%		1,000 X ²

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

Tablo 2. COVID-19 klinik veriler

		n	%
Kaç Kez COVID-19 Geçirdiği	I	53	98,1%
	II	1	1,9%
COVID-19'u Ne Kadar Süre Önce Geçirdiği	1-3 Ay	7	13,0%
	3-6 Ay	6	11,1%
	6 Ay-1 Yıl	35	64,8%
	1 Yıldan Fazla	6	11,1%
COVID-19 Semptomları	Kas Ağrısı	27	50,0%
	Halsizlik	22	40,7%
	Boğaz Ağrısı	16	29,6%
	Öksürük	15	27,8%
	Baş Ağrısı	14	25,9%
	Ateş	13	24,1%
	Tat-Koku Kaybı	12	22,2%
	İshal	3	5,6%
Aldığı COVID-19 Tedavisi	Favipiravir	43	79,6%
	Enoksaparin Sodyum	24	44,4%
	Hidroksiklorokin	5	9,3%
	Asetilsalisilik Asit	2	3,7%
	Yok	8	14,8%

Vaka grubunun 53'ü (%98,1) 1 kez COVID-19 geçirmiş olarak saptanmıştır. COVID-19'u ne kadar süre önce geçirdiklerine bakıldığında 35'inin (%64,8) 6 ay-1 yıl arasında bir süre önce geçirdiği görülmüştür. Vaka grubunda COVID-19'u geçirdikleri esnada en sık saptanan iki semptom kas ağrısı ve halsizlik olarak bulunmuştur. Hastalık esnasında aldıkları tedavilere bakıldığında 43'ünün (%79,6) favipiravir tedavisi aldıkları görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 3. Ölçek verileri

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>Hamilton</i>					
Anksiyete Ölçeği Puanı	0,28 ± 0,81	0,00	0,31 ± 1,02	0,00	0,849 m
Depresyon Ölçeği Puanı	0,06 ± 0,33	0,00	0,15 ± 0,76	0,00	0,791 m

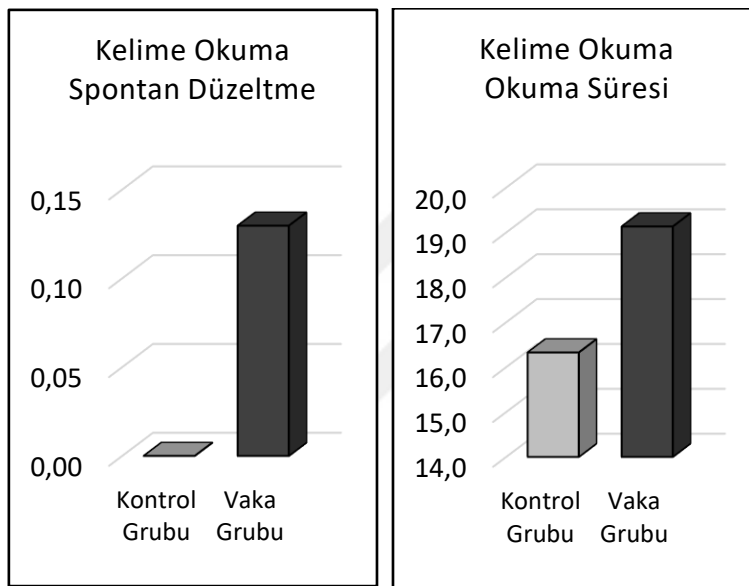
^m Mann-whitney u test

Vaka ve kontrol grubu arasında Hamilton anksiyete ölçeği ve Hamilton depresyon ölçeği puanı açısından anlamlı ($p>0,05$) bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 4. Stroop testi kelime okuma bölümü verileri

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>Stroop</i>					
<i>Kelime Okuma</i>					
Doğru Sayısı	48,0 ± 0,0	48,0	48,0 ± 0,1	48,0	0,414 ^m
Yanlış Sayısı	0,00 ± 0,00	0,00	0,02 ± 0,14	0,00	0,414 ^m
Spontan Düzeltme	0,00 ± 0,00	0,00	0,13 ± 0,39	0,00	0,040 m
Okuma Süresi	16,3 ± 2,7	15,7	19,1 ± 3,7	18,3	0,000 m

^mMann-whitney u test



Şekil 6. Stroop testi kelime okuma spontan düzeltme ve süre grafikleri

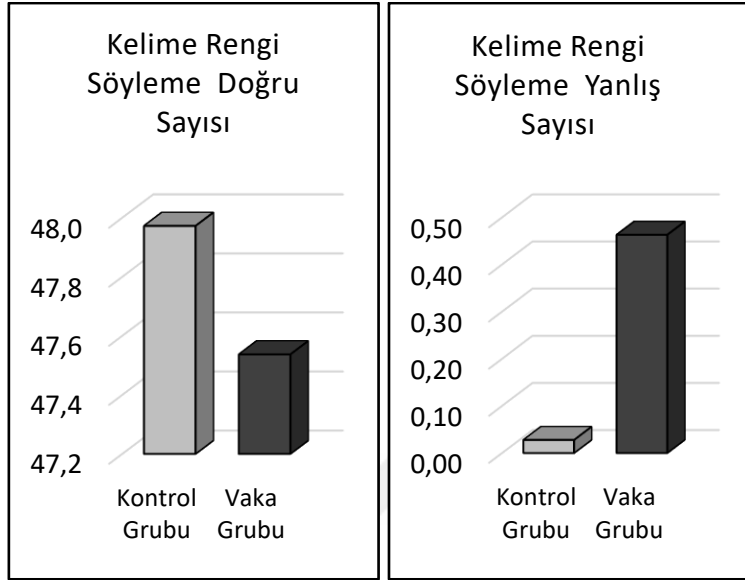
Stroop testinin kelime okuma bölümünde doğru sayısı ve yanlış sayısı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiş olup; spontan düzeltme sayısı ve okuma süresi vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4) (Şekil 6).

Tablo 5. Stroop testi kelime rengi söyleme bölümü verileri

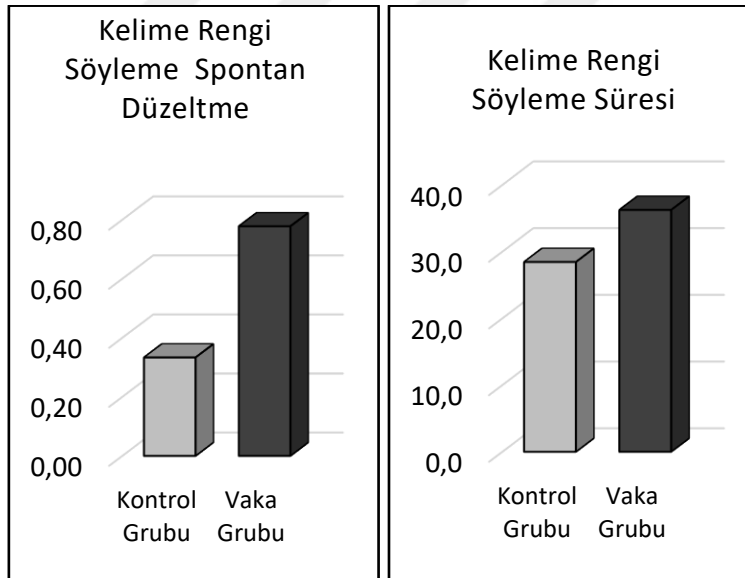
	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>Kelime Rengi Söyleme</i>					
Doğru Sayısı	48,0 ± 0,2	48,0	47,5 ± 1,1	48,0	0,023 m
Yanlış Sayısı	0,03 ± 0,17	0,00	0,46 ± 1,13	0,00	0,023 m
Spontan Düzeltme	0,33 ± 0,68	0,00	0,78 ± 0,92	1,00	0,009 m
Söyleme Süresi	28,5 ± 5,0	28,5	36,2 ± 10,8	33,0	0,000 m

^mMann-whitney u test

Vaka grubunda Stroop testi kelime rengi söyleme bölümünün doğru sayısı kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 5) (Şekil 7). Yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı, okuma süresi ise vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5) (Şekil 7) (Şekil 8).



Şekil 7. Stroop testi kelime rengi doğru söyleme ve yanlış söyleme sayısı grafikleri



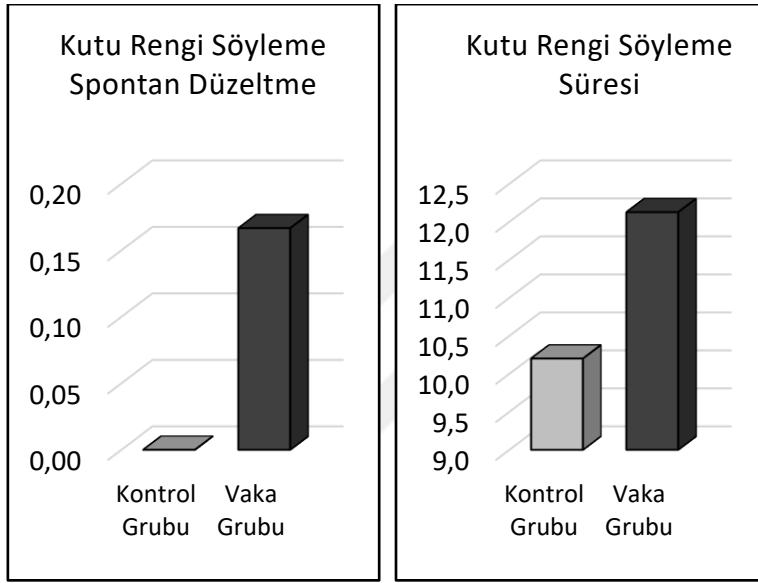
Şekil 8. Stroop testi kelime rengi söyleme spontan düzeltme ve süre grafikleri

Vaka ve kontrol grubu arasında Stroop testinde kutu rengi söyleme doğru sayısı ve yanlış sayısı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 6). Vaka grubunda Stroop testi kutu rengi söyleme spontan düzeltme sayısı ve okuma süresi kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6) (Şekil 9).

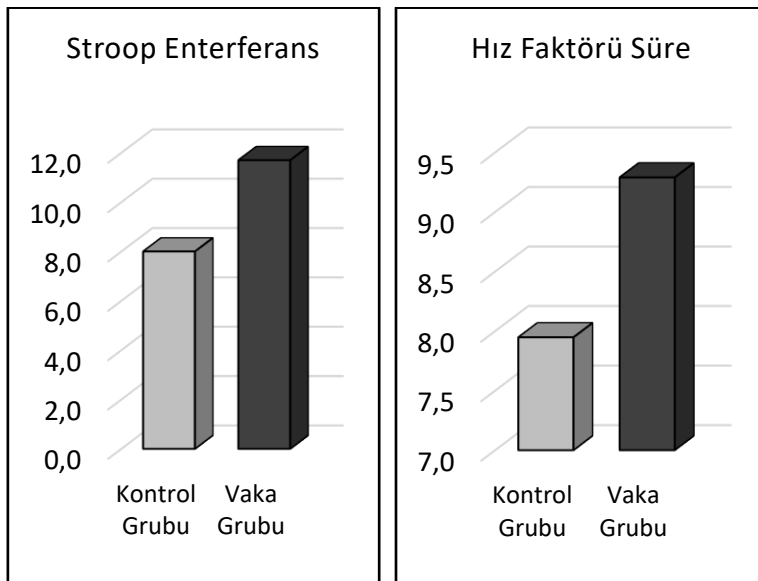
Tablo 6. Stroop testi kutu rengi söyleme bölümü verileri

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
<i>Kutu Rengi Söyleme</i>					
Doğru Sayısı	24,0 ± 0,0	24,0	23,9 ± 0,4	24,0	0,246 ^m
Yanlış Sayısı	0,0 ± 0,0	0,0	0,1 ± 0,4	0,0	0,246 ^m
Spontan Düzeltme	0,0 ± 0,0	0,0	0,2 ± 0,4	0,0	0,010 ^m
Söyleme Süresi	10,2 ± 1,3	10,0	12,1 ± 2,2	11,7	0,000 ^m

^m Mann-whitney u test



Şekil 9. Stroop testi kutu rengi söyleme spontan düzeltme ve süre grafikleri



Şekil 10. Stroop enterferans ve hız faktörü süresi grafikleri

Tablo 7. Stroop testi enterferans ve hız faktörü verileri

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Enterferans	8,0 ± 3,8	8,3	11,7 ± 6,3	9,7	0,010 m
Hız Faktörü Süre	7,9 ± 1,2	7,7	9,3 ± 1,5	9,1	0,000 m

^m Mann-whitney u test

Stroop testi enterferans değeri vaka grubunda $8,0 \pm 3,8$ ve kontrol grubunda $11,7 \pm 6,3$ olup; vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Vaka grubunda Stroop testi hız faktörü süresi kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 7) (Şekil 10).

Tablo 8. GİSD-B testi puanları

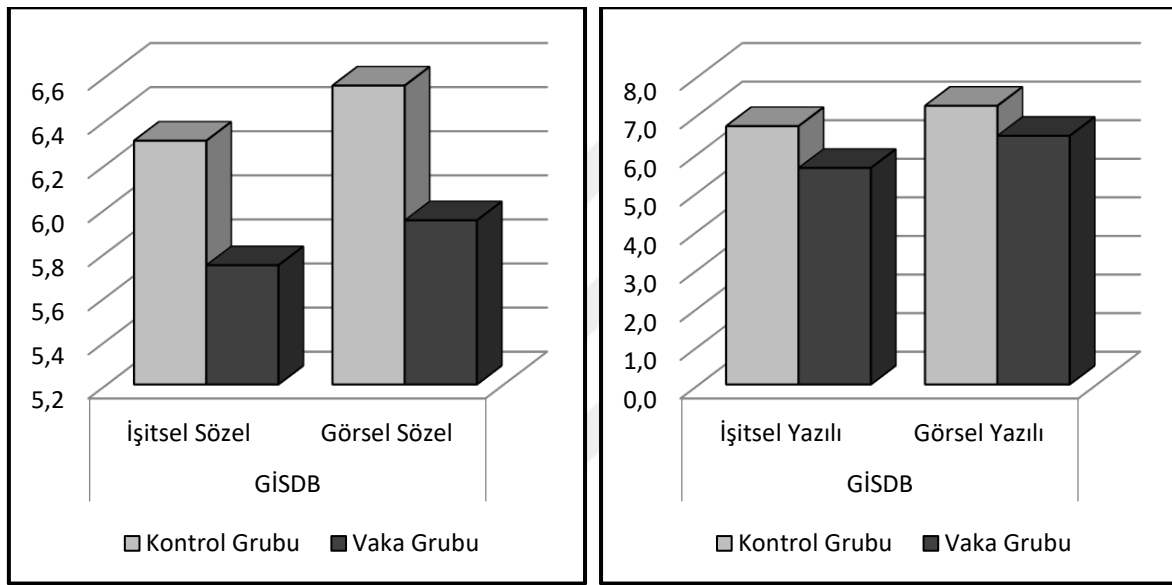
	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
GİSD-B					
İşitsel Sözel	6,3 ± 1,0	6,0	5,7 ± 1,1	6,0	0,018 m
Görsel Sözel	6,6 ± 0,9	7,0	5,9 ± 1,2	6,0	0,015 m
İşitsel Yazılı	6,7 ± 1,1	6,0	5,6 ± 1,2	5,0	0,000 m
Görsel Yazılı	7,2 ± 1,2	7,0	6,4 ± 1,5	6,5	0,010 m
İşitsel Uyarım	13,0 ± 1,9	13,0	11,4 ± 2,0	11,0	0,000 m
Görsel Uyarım	13,8 ± 1,7	14,0	12,4 ± 2,4	12,0	0,005 m
Sözel Anlatım	12,9 ± 1,7	13,0	11,7 ± 2,1	11,5	0,004 m
Yazılı Anlatım	13,9 ± 1,9	14,0	12,1 ± 2,4	12,0	0,000 m
Duyu İçi Kaynaşım	13,5 ± 1,7	14,0	12,2 ± 2,2	12,5	0,003 m
Duyular Arası Kaynaşım	13,3 ± 1,8	13,0	11,6 ± 2,1	11,0	0,000 m
Toplam Puan	26,8 ± 3,2	27,0	23,7 ± 4,0	24,0	0,000 m

^m Mann-whitney u test

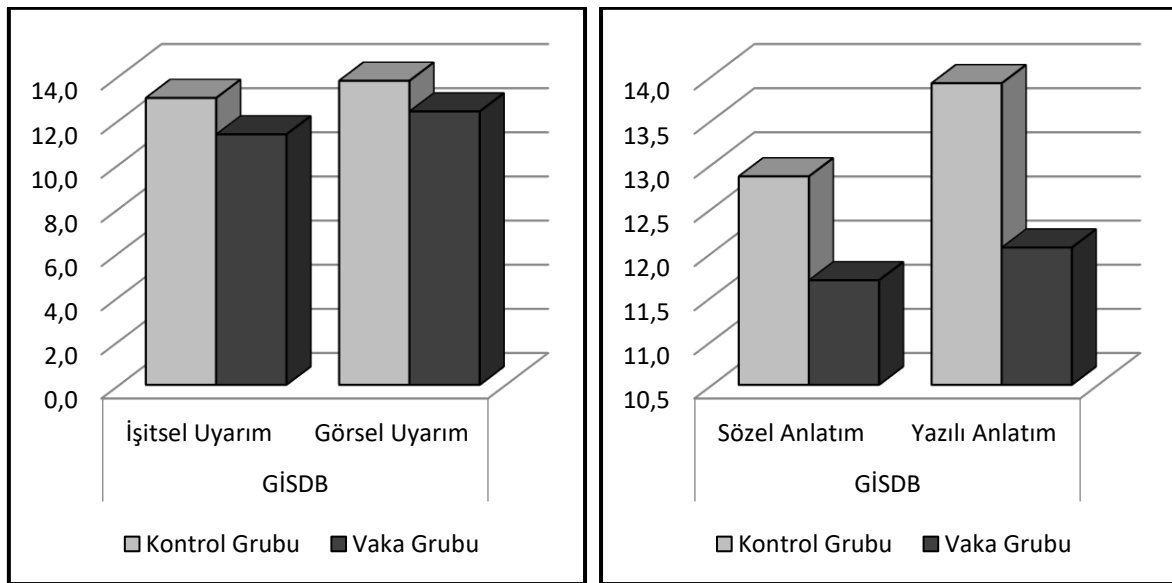
GİSD-B testi bellek puanlarından; işitsel sözel bellek, görsel sözel bellek, işitsel yazılı bellek ve görsel yazılı bellek puanları vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşük saptanmıştır (Tablo 8) (Şekil 11).

GİSD-B testinin işitsel uyarım, görsel uyarım, sözel anlatım ve yazılı anlatım puanları da vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 8) (Şekil 11).

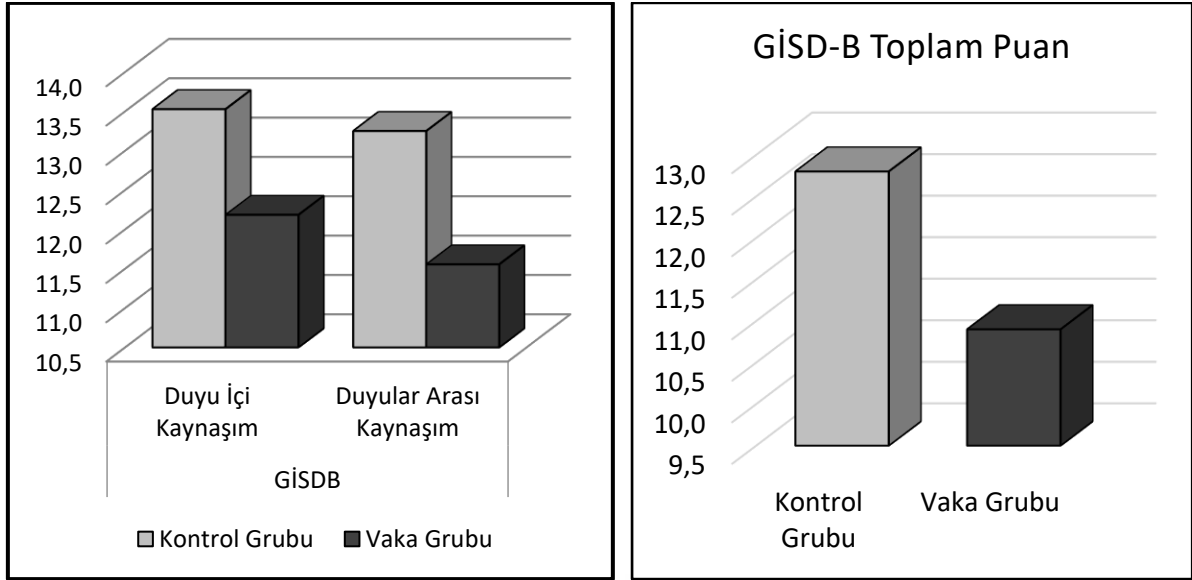
Duyu içi kaynaşım, duyular arası kaynaşım puanları analiz edildiğinde; vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak düşük saptanmıştır (Şekil 12). GİSD-B toplam puanları karşılaştırıldığında vaka grubunda toplam puanın $23,7 \pm 4,0$ kontrol grubunda ise $26,8 \pm 3,2$ olduğu görülmüş olup; vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 8) (Şekil 13).



Şekil 11. GİSD-B testi bellek puan grafikleri



Şekil 12. GİSD-B testi uyarım ve anlatım puan grafikleri



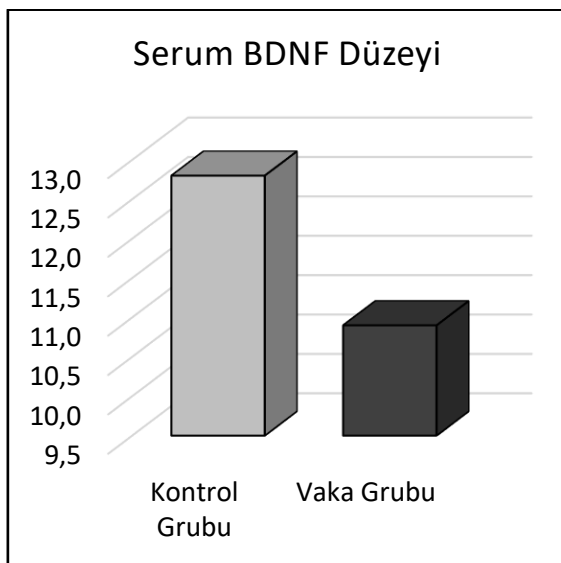
Şekil 13. GİSD-B testi duyu ve toplam puan grafikleri

Tablo 9. Serum BDNF düzeyi verileri

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Serum BDNF düzeyi	12,8 ± 6,4	15,4	10,9 ± 6,9	8,9	0,253 ^m

^m Mann-whitney u test

Serum BDNF düzeyleri incelendiğinde; vaka grubunda $10,9 \pm 6,9$ ve sağlıklı kontrol grubunda $12,8 \pm 6,4$ olduğu tespit edilmiş ve vaka grubunda daha düşük olduğu görülmüştür ancak her iki grup arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık bulunamamıştır (Tablo 9) (Şekil 14).



Şekil 14. Serum BDNF düzeyi grafiği

Tablo 10. Sosyodemografik verilerin serum BDNF düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi

	Serum BDNF Düzeyi	
	r	p
Yaş	-0,272	0,010
Kilo	-0,271	0,010
Boy	-0,890	0,405
BKİ	-0,330	0,002

Pearson Korelasyon

Sosyodemografik verilerden yaş, kilo, boy ve BKİ ile serum BDNF düzeyleri arasında yapılan korelasyon değerlendirmesi sonuçları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Serum BDNF düzeyleri ile yaş, kilo ve BKİ arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Yaş, kilo ve BKİ arttıkça serum BDNF düzeyi azalmakta; yaş, kilo ve BKİ azaldıkça ise serum BDNF düzeyi artmaktadır.

Tablo 11. Serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın		Erkek		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Serum BDNF	12,6 ± 6,5	11,8	10,2 ± 6,9	7,9	0,079 m

^m Mann-whitney u test

Serum BDNF düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırıldığı istatistik sonuçları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Kadınların serum BDNF düzeyleri ile erkeklerin serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı ($p>0,05$) fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Vaka grubunda sosyodemografik verilerin serum BDNF düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi

	Serum BDNF Düzeyi	
	r	p
Yaş	-0,307	0,024
Kilo	-0,383	0,004
Boy	-0,215	0,118
BKİ	-0,391	0,003

Pearson Korelasyon

Vaka grubundaki sosyodemografik verilerden yaş, kilo, boy ve BKİ ile serum BDNF düzeyleri arasında yapılan korelasyon değerlendirmesi sonuçları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Serum BDNF düzeyleri ile yaş, kilo ve BKİ arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Yaş, kilo ve BKİ arttıkça serum BDNF düzeyi azalmakta; yaş, kilo ve BKİ azaldıkça ise serum BDNF düzeyi artmaktadır.

Tablo 13. Vaka grubunda serum BDNF düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadın		Erkek		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Vaka grubu Serum BDNF	12,4 ± 6,9	10,8	8,8 ± 6,2	6,7	0,037 m

^m Mann-whitney u test

Vaka grubunun serum BDNF düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırıldığı istatistik sonuçları Tablo 13’de gösterilmiştir.

Vaka grubundaki kadınların serum BDNF düzeylerinin vaka grubundaki erkeklerden anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek olduğu bulunmuştur.

Nöropsikolojik testler olan Stroop Testi TBAG Formu’nun ve GİSD-B’nin alt ve toplam puanları ile serum BDNF düzeyleri arasında yapılan korelasyon değerlendirmesi sonuçları Tablo 14’de gösterilmiştir.

Serum BDNF düzeyi ile Stroop testi kelime okuma doğru sayısı, yanlış sayısı, spontan düzeltme arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir. Serum BDNF düzeyi ile Stroop kelime okuma süresi arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Serum BDNF düzeyi arttıkça kelime okuma süresi azalacaktır. Aynı şekilde serum BDNF düzeyi azaldıkça kelime okuma süresi artacaktır.

Serum BDNF düzeyi ile Stroop testi kelime rengi söyleme doğru sayısı, yanlış sayısı arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir. Serum BDNF Düzeyi ile Stroop kelime rengi söyleme spontan düzeltme sayısı, okuma süresi arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Serum BDNF düzeyi arttıkça kelime rengi söyleme spontan düzeltme sayısı ve kelime rengi okuma süresi azalacaktır. Aynı şekilde serum BDNF düzeyi azaldıkça kelime rengi söyleme spontan düzeltme sayısı ve kelime rengi okuma süresi artacaktır.

Serum BDNF düzeyi ile Stroop testi kutu rengi söyleme doğru sayısı, yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı, söyleme süresi arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 14. Nöropsikolojik test puanlarının serum BDNF düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi

		Serum BDNF Düzeyi	
		r	p
Stroop Kelime Okuma	Doğru Sayısı	0,029	0,787
	Yanlış Sayısı	-0,029	0,787
	Spontan Düzeltme	-0,030	0,781
	Süresi	-0,235	0,026
Stroop Kelime Rengi Söyleme	Doğru Sayısı	0,180	0,092
	Yanlış Sayısı	-0,180	0,092
	Spontan Düzeltme	-0,229	0,031
	Süresi	-0,258	0,015
Stroop Kutu Rengi Söyleme	Doğru Sayısı	-0,066	0,536
	Yanlış Sayısı	0,066	0,536
	Spontan Düzeltme	-0,094	0,379
	Süresi	-0,173	0,104
Stroop Enterferans		-0,198	0,063
Stroop Hız Faktörü		-0,183	0,087
GİSD-B	İşitsel Sözel	0,006	0,952
	Görsel Sözel	0,153	0,153
	İşitsel Yazılı	0,090	0,402
	Görsel Yazılı	0,116	0,278
	İşitsel Uyarım	0,065	0,546
	Görsel Uyarım	0,176	0,098
	Sözel Anlatım	0,101	0,347
	Yazılı Anlatım	0,122	0,254
	Duyu İçi Kaynaşım	0,090	0,402
	Duyular Arası Kaynaşım	0,155	0,147
Toplam Puan	0,134	0,209	

Spearman Korelasyon

Serum BDNF düzeyi ile Stroop enterferans, Stroop hız faktörü arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Serum BDNF düzeyi ile GİSD-B toplam ve alt skorları arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Nöropsikolojik testler olan Stroop Testi TBAG Formu'nun alt puanları ile GİSD-B'nin toplam puanları arasında yapılan korelasyon değerlendirmesi sonuçları Tablo 15'de gösterilmiştir.

GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kelime okuma doğru sayısı, yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir. GİSD-B toplam puanı

ile Stroop testi kelime okuma süresi arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop testi kelime okuma süresi azalacaktır. Aynı şekilde GİSD-B toplam puanı azaldıkça Stroop testi kelime okuma süresi artacaktır.

Tablo 15. Stroop testi alt puanlarının GİSD-B toplam puanı ile ilişkilerinin incelenmesi

		GİSD-B Toplam	
		R	p
Stroop Kelime Okuma	Doğru Sayısı	0,043	0,687
	Yanlış Sayısı	-0,043	0,687
	Spontan Düzeltme	-0,176	0,097
	Süresi	-0,328	0,002
Stroop Kelime Rengi Söyleme	Doğru Sayısı	0,385	0,000
	Yanlış Sayısı	-0,385	0,000
	Spontan Düzeltme	-0,439	0,000
	Süresi	-0,509	0,000
Stroop Kutu Rengi Söyleme	Doğru Sayısı	0,093	0,382
	Yanlış Sayısı	-0,093	0,382
	Spontan Düzeltme	-0,102	0,340
	Süresi	-0,361	0,000
Stroop Enterferans		-0,444	0,000
Stroop Hız Faktörü		-0,305	0,004

Spearman Korelasyon

GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kelime rengi söyleme doğru sayısı arasında anlamlı ($p<0,05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop testi kelime rengi söyleme doğru sayısı artacak, azaldıkça azalacaktır. GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı, okuma süresi arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop testi kelime rengi söyleme yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı ve okuma süresi azalacaktır. Aynı şekilde GİSD-B toplam puanı azaldıkça Stroop testi kelime rengi söyleme yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı ve okuma süresi artacaktır.

GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kutu rengi söyleme doğru, sayısı, yanlış sayısı ve spontan düzeltme sayısı arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir. GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kutu rengi söyleme süresi arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop testi kutu rengi söyleme süresi azalacaktır. Aynı şekilde GİSD-B toplam puanı azaldıkça Stroop testi kutu rengi söyleme süresi artacaktır.

GİSD-B toplam puanı ile Stroop enterferans ve Stroop hız faktörü arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop enterferans ve Stroop hız faktörü azalacak, GİSD-B toplam puanı azaldıkça Stroop enterferans ve Stroop hız faktörü artacaktır.

Tablo 16. Vaka grubunda nöropsikolojik test puanlarının serum BDNF düzeyleri ile ilişkilerinin incelenmesi

		Serum BDNF Düzeyi	
		R	P
Stroop Kelime Okuma	Doğru Sayısı	0,013	0,924
	Yanlış Sayısı	-0,013	0,924
	Spontan Düzeltme Süresi	0,002	0,988
		-0,209	0,128
Stroop Kelime Rengi Söyleme	Doğru Sayısı	0,206	0,136
	Yanlış Sayısı	-0,206	0,136
	Spontan Düzeltme Süresi	-0,053	0,705
		-0,102	0,462
Stroop Kutu Rengi Söyleme	Doğru Sayısı	-0,094	0,497
	Yanlış Sayısı	0,094	0,497
	Spontan Düzeltme Süresi	-0,091	0,513
		-0,118	0,396
Stroop Enterferans		-0,029	0,833
Stroop Hız Faktörü		-0,223	0,105
GİSD-B	İşitsel Sözel	-0,042	0,760
	Görsel Sözel	0,103	0,460
	İşitsel Yazılı	-0,025	0,855
	Görsel Yazılı	0,052	0,707
	İşitsel Uyarım	-0,054	0,700
	Görsel Uyarım	0,099	0,477
	Sözel Anlatım	0,042	0,764
	Yazılı Anlatım	0,053	0,703
	Duyu İçi Kaynaşım	-0,002	0,989
	Duyular Arası Kaynaşım	0,075	0,589
Toplam Puan		0,037	0,793

Spearman Korelasyon

Nöropsikolojik testler olan Stroop Testi TBAG Formu'nun ve GİSD-B'nin vaka grubundaki alt ve toplam puanları ile vaka grubunun serum BDNF düzeyleri arasında yapılan korelasyon değerlendirmesi sonuçları Tablo 16'de gösterilmiştir.

Vaka grubundaki Stroop Testi TBAG Formu'nun puanları ve serum BNDF düzeyleri arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Vaka grubundaki GİSD-B'nin alt ve toplam puanları ve serum BNDF düzeyleri arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo 17. Vaka grubunda Stroop testi alt puanlarının GİSD-B toplam puanı ile ilişkilerinin incelenmesi

		GİSDB Toplam	
		R	p
Stroop Kelime Okuma	Doğru Sayısı	-0,013	0,924
	Yanlış Sayısı	0,013	0,924
	Spontan Düzeltme	-0,127	0,361
	Süresi	-0,325	0,017
Stroop Kelime Rengi Söyleme	Doğru Sayısı	0,368	0,006
	Yanlış Sayısı	-0,368	0,006
	Spontan Düzeltme	-0,414	0,002
	Süresi	-0,489	0,000
Stroop Kutu Rengi Söyleme	Doğru Sayısı	0,032	0,820
	Yanlış Sayısı	-0,032	0,820
	Spontan Düzeltme	0,021	0,881
	Süresi	-0,375	0,005
Stroop Enterferans		-0,397	0,003
Stroop Hız Faktörü		-0,253	0,065

Spearman Korelasyon

Nöropsikolojik testler olan Stroop Testi TBAG Formu'nun vaka grubundaki alt puanları ile GİSD-B'nin vaka grubundaki toplam puanları arasında yapılan korelasyon değerlendirmesi sonuçları Tablo 17'de gösterilmiştir.

Vaka grubunda GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kelime okuma doğru sayısı, yanlış sayısı, spontan düzeltme arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir. GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kelime okuma süresi arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop testi kelime okuma süresi azalacaktır. Aynı şekilde GİSD-B toplam puanı azaldıkça Stroop testi kelime okuma süresi artacaktır.

Vaka grubunda GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kelime rengi söyleme doğru sayısı arasında anlamlı ($p<0,05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop testi kelime rengi söyleme doğru sayısı artacak, GİSD-B toplam puanı azaldıkça

azalacaktır. GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı, okuma süresi arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop testi kelime rengi söyleme yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı ve okuma süresi azalacaktır. Aynı şekilde GİSD-B toplam puanı azaldıkça Stroop testi kelime rengi söyleme yanlış sayısı, spontan düzeltme sayısı ve okuma süresi artacaktır.

Vaka grubunda GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kutu rengi söyleme rengi söyleme doğru, sayısı, yanlış sayısı ve spontan düzeltme sayısı arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir. GİSD-B toplam puanı ile Stroop testi kutu rengi söyleme süresi arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop testi kutu rengi söyleme süresi azalacaktır. Aynı şekilde GİSD-B toplam puanı azaldıkça Stroop testi kutu rengi söyleme süresi artacaktır.

Vaka grubunda GİSD-B toplam puanı ile Stroop enterferans arasında anlamlı ($p<0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. GİSD-B toplam puanı arttıkça Stroop enterferans azalacak, GİSD-B toplam puanı azaldıkça Stroop enterferans artacaktır.

Vaka grubunda GİSD-B toplam puanı ile Stroop hız faktörü arasında anlamlı ($p>0,05$) korelasyon gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, COVID-19'u hafif geçirmiş 54 kişilik vaka grubu ile yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim düzeyi ve sigara kullanımı açısından eşleştirilmiş 36 kişilik sağlıklı kontrol grubunun serum BDNF düzeyleri ölçümü, nöropsikolojik testlerle bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi yapılmış olup iki grubun istatistiksel analiz yoluyla sosyodemografik özellikleri, nörobilişsel test puanları ve serum BDNF düzeyleri karşılaştırılmış, serum BDNF düzeylerinin sosyodemografik verilerle ve nörobilişsel test sonuçları ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda her iki grup yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim düzeyi ve sigara kullanımı parametreleri yönünden serum BDNF düzeyleri açısından karıştırıcı etken olmaları nedeniyle eşleştirilmiştir.

Çalışmamıza katılan vaka grubunun yaş ortalaması $29,9 \pm 6,9$, kontrol grubunun ise $28,5 \pm 5,4$ olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Zhou ve ark. (96) tarafından yapılan iyileşmiş COVID-19 hastalarındaki bilişsel fonksiyonları değerlendiren bir çalışmada hasta grubunda yaş ortalaması $47,00 \pm 10,54$, kontrol grubunda ise $42,48 \pm 6,94$ olarak saptanmıştır. Yine 2021 yılında Mattioli ve ark. (9) tarafından yapılan 120 COVID-19 geçiren kişinin ve 30 sağlıklı kontrolün dahil edildiği enfeksiyondan 4 ay sonraki bilişsel fonksiyonların değerlendirildiği bir araştırmada hasta grubun yaş ortalaması $47,86$ ve kontrol grubunun $45,73$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi COVID-19'u hafif geçiren kişilerde yapılan Woo ve ark. (8)'nin çalışmasında ise hasta grubunun yaş ortalaması $42,11$, sağlıklı kontrol grubunun ise $38,4$ 'tür. Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızın yaş ortalamasının daha düşük olduğu ve genç popülasyonun sonuçlarını yansıttığı görülmektedir.

Manoux ve ark. (113) tarafından yapılan çalışmada da söz edildiği gibi yaşla bilişsel fonksiyonlar arasında ters bir orantı bulunmakta yani yaş arttıkça bilişsel fonksiyonlar azalmaktadır. Yine Golden ve ark. (114) tarafından yapılan çalışmada da gösterildiği üzere serum BDNF düzeyi ile yaş arasında da aynı şekilde ters bir orantı bulunmakta, yaş arttıkça serum BDNF düzeyi azalmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızdaki kişilerin yaş ortalamasının genç popülasyonu yansıması, bilişsel fonksiyonlar ve serum BDNF düzeylerinde yaşa bağlı etkilenmenin en az olduğu grubu anlamına geldiği için avantaj sağlamaktadır. Çalışmamızda hem tüm katılımcı grubunda hem de vaka grubunda yaşla serum BDNF düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında yaş arttıkça serum BDNF düzeyinin azaldığı yönünde bir ilişki bulunmuştur. Minuzzi ve ark. (17) tarafından 145 COVID-19'u geçirmiş kişi dahil edilerek yapılan bir çalışmada serum BDNF düzeylerinin yaş arttıkça azaldığı bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarının bu açıdan literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda vaka grubunun 31'i (%57,4) kadın, 23'ü (%42,6) erkek, kontrol grubunun 22'si (%61,1) kadın, 14'ü (%38,9) erkek olarak belirlenmiş olup, her iki grupta da kadın sayısı fazla olmakla birlikte aralarında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Woo ve ark. (8) tarafından yapılan araştırmada vaka grubunda kadın oranı %57,9, sağlıklı kontrol grubunda %40 tır. Venturelli ve ark.(115) tarafından yapılan COVID-19'u geçirmiş kişilerin taburculuk sonrası yeniden değerlendirildiği bir çalışmada ise katılımcıların %32,9'u kadın, %67,1'i ise erkektir. Bu bilgiler ışığında literatürdeki çalışmaların örneklemelerinin cinsiyet dağılımı açısından farklılık gösterebildiği görülmektedir.

Sağlıklı kişilerde Choi ve ark. (116) tarafından yapılan bir çalışmada kadın ve erkeklerin serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da erkek ve kadınların BDNF düzeyleri arasında fark olup olmadığı incelendiğinde aralarında fark olmadığı bulunmuştur. Vaka grubunda ise erkek cinsiyetteki kişilerin serum BDNF düzeylerinin kadın cinsiyettekilerden anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Minuzzi ve ark. (17) tarafından COVID-19'u geçirmiş kişilerde BDNF ölçümü yapılan literatürdeki iki çalışmadan biri olan çalışmada erkek cinsiyettekilerin serum BDNF düzeylerinin kadın cinsiyettekilerden daha düşük olduğu tespit edilmiş ve bu nedenle özellikle erkek hastalarda serum BDNF düzeyinin prognostik bir gösterge olabileceği yönünde yorumlanmıştır. Cai (117) tarafından, Gargaglioni ve ark. (118) tarafından ve Mukherjee ve ark. (119) tarafından yapılan çalışmalarda COVID-19'un erkeklerde daha şiddetli seyretmesinin ACE-2 ekspresyonunun erkeklerde daha fazla olması ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmektedir. Rabie ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada da bahsedildiği gibi; BDNF, ACE-2'nin rol aldığı reaksiyon

sonucunda oluşan anjiotensin 1,7 molekülünün, MAS reseptörü/PI3K/Akt BDNF yolağının aktive olmasında rol aldığı ve eğer ACE-2 inhibe olursa BDNF miktarının da azalabileceği bilinmektedir. Her ne kadar literatürde COVID-19'u geçirmiş kişilerin BDNF ölçümü ile ilgili sınırlı veri olsa da bu konuda yapılan diğer çalışma ile çalışmamızın benzer sonuçlar gösterdiği göz önüne alınarak çalışmamızın sonuçları bu anlamda literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiş olup, iki grubun toplamında cinsiyet açısından serum BDNF düzeylerinde farklılık saptanmadığı halde COVID-19'u geçirmiş kişiler arasında erkek cinsiyette olanların serum BDNF düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük saptanmasının nedeni olarak COVID-19'u geçiren erkek cinsiyettekilerin serum BDNF düzeyleri açısından daha fazla etkilenmiş olabileceği ve mekanizmasının da literatürdeki çalışmalar göz önüne alınca SARSCoV-2'nin hedef reseptörü olan ACE-2'nin ekspresyonunun erkek cinsiyette daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüş olup, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu şeklinde yorumlanmıştır.

BKİ açısından her iki grup karşılaştırıldığında çalışmamızda aralarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Vaka grubun BKİ $24,0 \pm 3,4$, sağlıklı kontrol grubununki ise $22,8 \pm 3,0$ olarak saptanmış ve bu ortalamaların DSÖ'nün BKİ sınıflamasına göre (120), normal aralıkta olduğu görülmüştür. Nanri ve ark. (121) tarafından 2019 yılında yapılan serum BDNF düzeyinin demografik verilerle ve yaşam tarzı ile ilişkisini inceleyen bir araştırmada serum BDNF düzeyinin BKİ arttıkça arttığı sonucuna varılmıştır. Kronenberg ve ark. (122) tarafından yapılan çalışmada ise BKİ ile serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Araya ve ark. (123) tarafından yapılan çalışmada aşırı kilolu veya obez deneklerde 3 aylık diyet programı sonrası yapılan BDNF ölçümlerinde artış olduğu görülmüş ve bu çalışma da BKİ ile serum BDNF düzeyi arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu vurgulamıştır. Bu sonuçlardan yola çıkıldığında, literatürde BKİ ve serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar olduğu fark edilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm katılımcıların BKİ ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, BKİ arttığında serum BDNF düzeylerinin azaldığı yönünde anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Çalışmamızın BKİ ile serum BDNF düzeyleri arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılması açısından literatüre katkı sağlayıcı nitelikte olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda sadece vaka grubunda bakılan BKİ ve Serum BDNF düzeyi ilişkisinin de aynı şekilde negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Minuzzi ve ark. (17) tarafından yapılan çalışmanın sonucu da çalışmamızla benzer şekilde BDNF düzeylerinin BKİ'den açıkça negatif yönde etkilendiği yönünde

yorumlanmıştır ve çalışmamız bu açıdan literatürü destekleyici olduğu yönünde değerlendirilmiştir.

Bilişsel fonksiyonlar açısından eğitim süresinin önemli olduğu ve eğitim süresi arttıkça bilişsel fonksiyonlarda da artış olduğu bilinmektedir (124). Çalışmamızda eğitim süresi en az 12 yıl olarak belirlenmiş olup, eğitim süresinin azlığına bağlı bilişsel fonksiyonlarda düşüş olmasının yanıtıcı bir faktör olması engellenmeye çalışılmıştır. Her iki grubun eğitim seviyeleri karşılaştırıldığından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Vaka grubun eğitim yılı ortalaması $17,2 \pm 3,0$, sağlıklı kontrol grubunun $17,6 \pm 2,6$ olarak hesaplanmıştır. Zhou ve ark. (96) tarafından yapılan çalışmada bu değerler hasta grubunda $12,59 \pm 2,78$ sağlıklı kontrol grubunda $12,38 \pm 3,14$ olarak, Crivelli ve ark. (125) tarafından yapılan COVID-19 sonrası bilişsel fonksiyonları inceleyen diğer bir çalışmada da eğitim süresi her iki grupta da 17 yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız eğitim süresi açısından literatürle benzerlik göstermektedir.

Diğer sosyodemografik verilerden meslek, medeni durum, yaşadığı bölge, yaşadığı kişiler, ek hastalık, sigara kullanımı açısından çalışmamızda her iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Alkol ve madde kullanan kişi sayısının ise her iki grupta da sıfır olduğu görülmüştür. Mukherjee (119) tarafından yayınlan alkolün merkezi sinir sistemine etkilerinin incelendiği derlemede alkolün nörobilişsel bozukluklara sebep olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca yine Loganathan (126) tarafından yayınlanan bir gözden geçirmede madde kullanımının bilişsel bozukluklara yol açtığına değinilmiştir. Literatür göz önüne alındığında alkol ve madde kullanımının bilişsel bozukluklara sebep olabileceği öngörüldüğünden çalışmamızda alkol veya madde kullanan kişinin bulunmamasının bilişsel değerlendirmenin güvenilirliği açısından çalışmamızın önem taşıdığı yönünde değerlendirilmiştir.

Douglas ve ark (127) tarafından yapılan çalışmada da bahsedildiği gibi depresyon, bipolar bozukluk ve çeşitli psikiyatrik hastalıklar bilişsel bozulmayla ilişkili olabileceğinden dolayı çalışmamıza öncesinde psikiyatrik hastalık geçirmiş kişiler, halen psikiyatrik hastalığı bulunanlar ve psikiyatrik ilaç kullananlar dahil edilmemiştir.

Çalışmamızın vaka grubunun %98,1'ini COVID-19'u bir kez geçirmiş kişiler oluşturmaktadır. En sık görülen iki semptom ise sırasıyla kas ağrısı ve halsizlik olarak belirlenmiştir. Hidalgo ve ark. (55) tarafından ve Ochani ve ark. (128) tarafından yapılan çalışmalarda ateş, baş ağrısı, öksürük, nefes darlığı, tat koku kaybı, kas ağrısı, halsizlik ve yorgunluk gibi semptomların hastalığın en sık görülen semptomları olduğundan bahsedilmektedir. Çalışmamızda en sık semptom olarak ateş, öksürük, nefes darlığı gibi

semptomlardan ziyade kas ağrısı ve halsizliğin saptanmış olmasının çalışmaya sadece COVID-19'u hafif geçirmiş kişilerin dahil edilmesinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Çalışmamızda COVID-19'un tedavisinde en sık kullanılan ilacın favipiravir olduğu belirlenmiştir. Berenji ve ark. (129) tarafından yayınlanan bir makalede favipiravirin tedavide en önde gelen ajanlardan biri olduğunun altı çizilmektedir. Çalışmamızın sonucu bu anlamda literatürle uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda vaka grubu ve sağlıklı kontrol grubuna Stroop Testi TBAG Formu ve GİSD-B uygulanarak, her iki grubunda bilişsel işlevleri ölçülmüş, gruplar arasında her iki testin puanları açısından karşılaştırma yapılmıştır. Vaka grubunda frontal lob işlevlerinden odaklanmış dikkat, seçici dikkat, tepki ketlemesi, bozucu etkiye direnç, bilgi işleme hızını ölçen Stroop testinin alt puanlarından kelime okuma ve kutu rengi söyleme alt testlerinin spontan düzeltme sayısı ve sürelerinin anlamlı olarak kontrol grubundan fazla olduğu, kelime rengi söyleme doğru sayısının anlamlı olarak az olduğu, yanlış sayısının, spontan düzeltme sayısının ve okuma süresinin anlamlı olarak fazla olduğu ve yine Stroop enterferansın ve hız faktörünün kontrol grubundan anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur. Bu bulgular değerlendirildiğinde bilişsel fonksiyonların önemli bir parçası olan dikkatin COVID-19'u hafif geçirmiş genç kişilerde geçirmemiş olanlara göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.

Zhou ve ark (96)'nın 18 erkek ve 11 kadın olmak üzere toplam 29 COVID-19'u geçirmiş kişi üzerinde, hastalığın geçirilmesinden yaklaşık iki ya da üç hafta sonra yaptıkları çalışmada bilişsel fonksiyonlar iz sürme testi, işaret kodlama testi, sürekli performans testi (CPT) ve dijital yayılım testi ile değerlendirilmiş, sürekli ve seçici dikkati ölçen sürekli performans testinin, CPT-2 ve CPT-3 bölümlerindeki doğru sayılarının hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak az olduğu ve CPT-1 ve CPT-2 reaksiyon sürelerinde hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak uzama olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da yine seçici dikkati ölçtüğümüz Stroop testinin alt testlerinden olan kelime rengi söyleme doğru sayısının vaka grubunda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak az olduğu, kelime okuma, kutu ve kelime rengi söyleme, Stroop enterferans ve hız faktörü süresinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuş olup, bu araştırmadaki hasta grubu her ne kadar hastalığı sadece hafif geçiren kişilerden oluşmasa ve araştırmanın sonuçlarından olan dikkat fonksiyonundaki bozulmanın CRP gibi enfeksiyonun akut döneminde yükselme gösteren inflamatuvar parametrelerle ilişkili olabileceği yönünde yorumlanmış olsa da çalışmamızdaki örneklem grubunun çoğunluğunu özellikle enfeksiyonu geçirmelerinin üzerinden 6 ay ile 1 yıl arasında zaman geçmiş olan kişilerin

oluşturduğu da göz önüne alındığında, çalışmamızın sonuçlarının seçici dikkat alanında bu araştırmanın sonuçları ile uyumlu olmasının yanı sıra bu sonuçların enfeksiyonun akut dönemi ya da inflamatuvar parametrelerle ilişkili olmadan COVID-19'u hafif geçirmiş kişilerde bile seçici dikkatte bozulmalar olduğuna işaret etmesi açısından önemli olduğu lehine yorumlanmıştır.

Çalışmamızda vaka grubunda hipokampus ve prefrontal korteks bölümlerinin kısa süreli bellek ve dikkat işlevlerini ölçen nöropsikiyatrik bir test olan GİSD-B'nin toplam ve işitsel sözel, görsel sözel, işitsel yazılı, görsel yazılı, işitsel uyarım, görsel uyarım, sözel anlatım, yazılı anlatım, duyu içi kaynaşım, duyu dışı kaynaşım olmak üzere tüm alt test puanlarının anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular; bilişsel fonksiyonların önemli bir parçası olan kısa süreli belleğin ve Stroop testinde olduğu gibi dikkatin COVID-19'u hafif geçirmiş genç kişilerde geçirmemiş olanlara göre anlamlı olarak azaldığı yönünde yorumlanmıştır.

Woo ve ark (8)'nin COVID-19'u hafif geçirmiş 18 genç kişide bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla hastalığın iyileşmesinden ortalama 85 gün sonra yaptıkları bir çalışmada bilişsel durum için değiştirilmiş telefon görüşmesi (TICS-M) kullanılmış olup, bu değerlendirmenin özellikle kısa süreli hafıza ve dikkat fonksiyonlarının ölçüldüğü bölümlerinde hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük sonuçlar elde ettiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da Stroop testi ve GİSD-B ile değerlendirilen dikkat ve kısa süreli bellek işlevlerinde vaka grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük sonuçlar bulunması yönünden ve ayrıca yine çalışmanın dizayn olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde genç erişkinlerden, hastalığı hafif geçirmiş kişilerden oluşması ve her ne kadar bizim çalışmamızda hastalığı 6 ay-1 yıl önce geçirmiş kişi sayısı daha fazla olsa da kişilerin hastalığı geçirmesinden yaklaşık 3 ay sonra yapılması açısından süresinin de çalışmamıza yakın olması nedeniyle çalışmamızın bu çalışmanın sonuçlarını destekleyici olduğu ve vaka grubunun 54 kişiden oluşması nedeniyle sonuçları daha geniş popülasyonda sunması açısından literatüre katkı sağladığı yönünde değerlendirilmiştir.

Darley ve ark. (130) tarafından yapılan 97 kişinin dahil edildiği, hastalıktan 8 ay sonra bilişsel fonksiyonların Somatik ve Psikolojik Sağlık Raporu-34 testi ile tarandığı bir çalışmada hastaların %33'nün dikkatte bozulma, %27'sinin ise hafızada azalma bildirildiği görülmüştür. Mendez ve ark. (100)'nin çalışmasında ise hastaneden taburcu olduktan 2 ay sonrasında değerlendirilen hastaların sözel ve çalışma belleklerinde bozulmalar olduğu gözlenmiştir.

Graham ve ark. (131)'nin yaptığı COVID-19 nedeniyle hastanede yatırılması gerekmeyen kişilerin bilişsel fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada dikkat ve kısa süreli bellek işlevlerinde sağlıklı kontrollere göre düşüşler olduğu belirtilmektedir. Ancak literatürde nadir de olsa Mattioli ve ark. (9)'nin COVID-19'u hafif ve orta şiddette geçiren 120 sağlık çalışanı ile 30 sağlıklı kontrolün bilişsel fonksiyonlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada olduğu gibi her iki grup arasında bilişsel fonksiyonlar açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ve COVID-19'u geçirmiş kişilerde bilişsel bozulma olduğunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızın sonuçları da mevcut literatürün çoğunluğunda olduğu gibi özellikle dikkat ve bellek alanında bilişsel fonksiyonlarda düşüşe işaret etmektedir.

Del Brutto ve ark. (132) tarafından yapılan çalışmada COVID-19'u hafif geçirmiş kişilerde SARSCoV-2 salgınından 6 ay sonra Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCHA) kullanılarak bilişsel değerlendirme yapılmış ve bu kişilerin salgın öncesine göre bilişsel fonksiyonlarında düşüşler olduğu bulunmuştur. Van Den Borst ve ark. (133) tarafından yapılan çalışmada ise COVID-19'u geçiren kişilerin bilişsel fonksiyonları enfeksiyonu geçirdikten 3 ay sonra incelenmiş ve bu kişilerin üçte birinin bilişsel fonksiyonlarında bozulmalar olduğu görülmüş ancak hastalık şiddetinin bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ile korelasyon göstermediği bulunmuştur. Solaro ve ark. (134)'nin yaptığı bir diğer çalışma da yine MOCHA kullanılarak genç COVID-19 hastalarının subakut dönemdeki bilişsel fonksiyonları değerlendirilmiş ve bozulmalar olduğu görülerek bu kişilerin uzun vadede izlenmesi önerilmiştir. Crivelli ve ark. (125) tarafından yapılan çalışmaya ise hastalık öncesinde bilişsel fonksiyonlarında bozukluk olmayan 29 hasta, 29 da sağlıklı kontrol alınmış ve bu kişilerin bilişsel bir batarya ile bilişsel fonksiyonları değerlendirilmiş, bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve dil alanındaki bilişsel fonksiyonlarında COVID-19'u geçirmiş kişilerde geçirmemiş olanlara göre düşüklük olduğu görülmüş ve bilişsel fonksiyonlardaki düşüklüğün hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Helmuth ve ark.(135) tarafından yapılan çalışmada da hastanede yatırılmasına gerek olmayan COVID-19'u geçirmiş genç ve orta yaşlı erişkinlerde de bilişsel bozulmalar olduğu gösterilmiştir. Beaud ve ark. (136)'nin COVID-19'u şiddetli geçiren kişilerde yaptıkları çalışmada ise hastalık sonrası görülen bilişsel bozulmaların hastalığın akut dönemindeki şiddetinden bağımsız olduğuna dikkat çekilmiştir. Ferrando ve ark. (137) tarafından yapılan bir çalışmada katılımcıların %27'sinde bilişsel fonksiyonlarda düşüş olduğu tespit edilmiş ve bunun akut hastalık dönemindeki semptomların şiddeti ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Diğer taraftan Almeria ve ark. (138) tarafından yapılan çalışmada ise hastalık döneminde oksijen tedavisine ihtiyaç duymuş kişilerde dikkat, hafıza ve yürütücü işlevler gibi

bilişsel yetilerde daha fazla gerileme olduğu gösterilmiştir. Yine Negrini ve ark. (139) tarafından yapılan diğer bir çalışmada da hastalığı şiddetli geçiren kişilerde, yoğun bakımda daha uzun süre kalma ihtiyacı olanlarda bilişsel fonksiyon bozukluklarının daha fazla olduğu bulunmuştur. Ceban ve ark. (140) tarafından 43 çalışmanın dahil edilerek yapıldığı bir meta analizde ise kişilerin yaklaşık %20'sinin COVID-19 sonrası 3 ay ya da daha fazla zaman boyunca bilişsel fonksiyon bozukluğu gösterdikleri ancak bu bozukluğun hastanede yatırılıp yatırılmama ile ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Yapılan bu literatür incelemelerinin ışığında; hastalığı geçirmiş olan kişilerin bilişsel fonksiyonlarının etkilenme derecesinin hastalığın şiddeti ile ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar bulunmakla birlikte; ulaşılan sonuçlar bizim çalışmamızda da olduğu gibi hastalığı hafif geçirmiş genç kişilerde dahi bilişsel fonksiyonlarda düşüşlerin görülebileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda vaka grubu ile sağlıklı kontrol grubunun serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamakla birlikte; vaka grubunda ortalama düzeyin $10,9 \pm 6,9$, sağlıklı kontrol grubunda ise $12,8 \pm 6,4$ olduğu tespit edilmiş ve serum BDNF düzeyinin vaka grubunda sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür.

Literatüre bakıldığında; Motaghinejad ve ark. (15) tarafından yayınlanan bir makalede COVID-19 enfeksiyonu sonucunda gelişen bilişsel fonksiyon bozukluklarının nedeninin ACE-2 yolağının inhibe olmasına bağlı azalan serum BDNF düzeyleri olabileceği hipotezi üzerinde durulmuştur. Ancak literatürde COVID-19'u geçiren kişilerde bilişsel fonksiyon bozuklukları ile ilgili pek çok araştırma olmasına rağmen serum BDNF düzeyleri ile ilişkisini inceleyen hiçbir çalışma bulunmamakla birlikte, COVID-19 hastalarında serum BDNF düzeylerinin ölçüldüğü yalnızca iki çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmalardan bir tanesi Azoulay ve ark (16) tarafından COVID-19'u geçiren 4 kadın ve 5 erkek olmak üzere toplam 9 hasta ile yapılan serum BDNF düzeylerinin hastalığın iyileşmesindeki rolünü inceleyen bir araştırmadır. Çalışma sonucunda hastalığı şiddetli geçiren kişilerde daha düşük serum BDNF düzeylerinin bulunduğu, hastalığın iyileşmesinden sonra serum BDNF düzeylerinin zamanla normale döndüğü bulunmuş ve bu nedenle COVID-19 hastalarının iyileşme sürecinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Minuzzi ve ark. tarafından yapılan COVID-19 hastalarında serum BDNF düzeylerinin ölçüldüğü diğer çalışmaya ise hastanede yatan 145 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve serum BDNF düzeylerinin hastalığı şiddetli geçirenlerde daha düşük olduğu ve yine ölen kişilerde de sağ kalanlardan daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında bu çalışmanın

sonuçları bir önceki çalışma ile uyumlu olup, hastalığın akut döneminde serum BDNF düzeylerinde belirgin bir düşüş olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise hastalığın şiddetinin eşit derecede ve hafif olduğu 54 kişinin serum BDNF düzeyleri ölçülmüş ve bunlar sağlıklı kontrollerin sonuçları ile karşılaştırılmış, aralarında anlamlı bir fark bulunamamış ancak yine de hasta grubunun ortalamasının sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızın popülasyonunun %64,8'ini hastalığı geçirmesinin üzerinden 6 ay ile 1 yıl arasında bir zaman geçmiş kişiler oluşturmaktadır. Bu açıdan bakıldığında; çalışmamızda her iki grup arasındaki serum BDNF düzeyleri kıyaslandığında vaka grubunda daha düşük bulunmasına rağmen bu düşüklüğün anlamlı bir fark oluşturacak düzeyde olmamasının nedeninin hastalığın iyileşme süresinin üzerinden en az 6 aylık bir zaman diliminin geçmiş olması olduğu düşünülmekle birlikte anlamlılık derecesinde olmasa bile serum BDNF düzeylerinin düşüklüğünün bilişsel fonksiyonları etkileyebilme ihtimali olabileceğinin de göz önünde bulundurulması tarafımızca önerilmektedir.

Çalışmamızdaki katılımcıların serum BDNF düzeyleri ile nöropsikolojik testler arasındaki ilişki incelendiğinde; serum BDNF düzeylerinin sadece Stroop alt testlerinden kelime okuma süresi, kelime rengi söyleme spontan düzeltme sayısı ve kelime rengi söyleme süresi ile arasında negatif yönde bir ilişki olduğu bulunmuştur. Diğer yandan sadece vaka grubundaki kişilerde aynı inceleme yapıldığında serum BDNF düzeylerinin hiçbir nöropsikolojik testle arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Literatüre bakıldığında; Siuda ve ark (141)'nın, 134 kişinin Alzheimer hastası, 115 kişinin hafif bilişsel bozukluk ve 129 kişinin sağlıklı kontrol olduğu toplam 378 kişiden oluşan çalışmada serum BDNF düzeylerinin bilişsel fonksiyonları düşük olan popülasyonda daha düşük olduğunun bulunduğu görülmüştür. Yine Paulsen ve ark. (70) tarafından yaşlı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada da düşük serum BDNF düzeylerinin bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları da düşük serum BDNF düzeylerinin Stroop alt testlerindeki bilişsel düşüşle uyumlu olması yönünden literatürü desteklemektedir. Ancak çalışmamızda vaka grubunda serum BDNF düzeylerinin nöropsikolojik testlerle arasındaki ilişki her ne kadar serum BDNF düzeyleri azaldıkça testlerdeki doğru sayılarında azalma, yanlış sayılarında, spontan düzeltmelerde ve sürelerde artış yönünde olsa da anlamlı bir farklılık saptanamamış olması ve her iki grubun tamamında anlamlı düzeyde olan bu

ilişkinin COVID-19'u geçirmiş kişilerde ortaya çıkmaması, bu kişilerde bilişsel bozulmanın altında yatan başka parametrelerin de olabileceğini ortaya koymaktadır.

Literatürde COVID-19'u geçirmiş kişilerde bilişsel fonksiyonları değerlendiren pek çok çalışma ve serum BDNF düzeylerini ölçen iki adet çalışma olmakla birlikte COVID-19'u hafif geçirmiş kişilerde bilişsel fonksiyonları ölçerek, bu sonuçları serum BDNF düzeyleri ile karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu değerlendirmelerin yapıldığı ilk çalışma olması şüphesiz ki çalışmamızın en güçlü yanıdır.

Yine çalışmamıza dahil edilen kişilerin yaş ortalamasının literatürdeki diğer çalışmalardan daha genç olması bilişsel fonksiyonlardaki yaşa bağlı düşüşü dışlaması açısından, BKİ'si 18,5'un altında, 30 ve üstünde olan kişilerin çalışmadan dışlanması serum BDNF düzeylerini etkileyebilme olasılığını düşürmesi açısından, yine her iki grubun eğitim seviyesinin yüksek olmasının bilişsel fonksiyonlardaki eğitim seviyesine bağlı düşüşü dışlaması açısından, psikiyatrik, nörolojik ve diğer tıbbi hastalıklardan bilişsel fonksiyonları etkileyebileceği öngörülen hastalığa sahip kişilerin çalışmadan dışlanmasının yine bilişsel fonksiyonları ve serum BDNF düzeylerini etkileyebilmesi açısından ve her iki grubun yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim düzeyi, sigara kullanımı yönünden eşleştirilmiş olması yine karıştırıcı faktörleri dışlaması açısından çalışmamızın güçlü yanlarından.

Çalışmamızda kullanılan nöropsikolojik testlerden Stroop Testi TBAG Formu'nun ve GİSDB'nin özellikle bilişsel fonksiyonlardan literatürün de çoğunda COVID-19 hastalarındaki bilişsel bozulmanın olduğu en önemli alanlar olarak belirtilen dikkat ve kısa süreli hafızayı ölçmesi, çalışmamızın özellikle hastalığı geçirmesinin üzerinden 6 aydan daha uzun bir süre geçmiş kişileri barındırması nedeniyle COVID-19'un uzun dönem etkilerine ışık tutması yine çalışmamızın güçlü yanlarından.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise; hasta ve sağlıklı kontrol grubunun örneklem sayısının kısmen az olması, enfeksiyon parametrelerinden bilişsel fonksiyonlarda bozulma açısından etkili olabilecek olanların kanda ölçümlerinin yapılmamış olması, BDNF düzeylerinin sadece serumdaki düzeylerinin ölçülmüş olması ve BDNF genetik varyasyonlarının göz ardı edilmiş olması sayılabilmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamıza DSÖ hastalık şiddeti sınıflamasına göre COVID-19'u hafif derecede geçirmiş 54 kişi ve yaş, cinsiyet, BKİ, eğitim düzeyi ve sigara kullanımı açısından eşleştirilmiş 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup, her iki grubun bilişsel fonksiyonları Stroop Testi TBAG Formu ve GİSD-B ile değerlendirilerek karşılaştırılmış, serum BDNF düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmış ve bilişsel değerlendirmelerin serum BDNF düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir.

1. Her iki grubun bilişsel fonksiyonları kıyaslandığında; vaka grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre özellikle bilişsel fonksiyonların dikkat alanını ölçen Stroop testinin çoğu alt puanının ve yine dikkat ve kısa süreli bellek alanını ölçen GİSD-B'nin tüm alt puanlarının ve toplam puanının daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamız COVID-19'u geçirmiş kişilerde bilişsel fonksiyonlarda düşüş olduğu yönündeki hipotezi desteklemektedir.
2. Her iki grubun serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında vaka grubunda daha düşük ortalama bulunmakla birlikte aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç değerlendirildiğinde, vaka grubundaki kişilerin çoğunluğunun hastalığı geçirmelerinin üzerinden 6 ay-1 yıl arasında bir süre geçmesi nedeniyle serum BDNF düzeyinin anlamlı bir fark yaratacak düzeyde düşük kalmadığı tahmin edilmiştir.
3. Vaka grubundaki serum BDNF düzeyleri her iki cinsiyet arasında karşılaştırıldığında; erkeklerde serum BDNF düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Bu anlamlı farklılığın erkek cinsiyette ACE-2 ekspresyonunun daha fazla olması ile ilişkili olabileceği ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu yönünde yorumlanmıştır.

4. Tüm katılımcılarda serum BDNF düzeyleri ile nöropsikiyatrik testler arasındaki ilişki incelendiğinde; serum BDNF düzeylerinin Stroop alt testlerinden kelime okuma süresi, kelime rengi söyleme spontan düzeltme sayısı ve kelime rengi söyleme süresi ile arasında negatif yönde bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, serum BDNF düzeyleri düştükçe bilişsel fonksiyonların azaldığı yönündeki literatürle uyumlu bulunmuştur.
5. Vaka grubundaki serum BDNF düzeyleri ile nöropsikiyatrik testler arasındaki ilişki incelendiğinde ise, serum BDNF düzeylerindeki azalma her iki nöropsikiyatrik testte de daha düşük skorlarla ilişki olsa da bu fark anlamlı olarak saptanmamıştır. Bu grupta anlamlı fark bulunamaması sonucunda, COVID-19'a bağlı bilişsel fonksiyonlardaki düşüklüğün altında yatabilecek başka parametrelerin de araştırılması için ileri çalışmalara gerek duyulduğu öngörülmüştür.

ÖZET

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) pandemik bir hastalık olup, hastalığın uzun vadeli sonuçları ile ilgili literatür bilgileri halen kısıtlıdır. Son zamanlarda hastalığın uzun vadede bilişsel fonksiyonlara olan etkileri üzerine yapılan çalışmalar artmış, hastalığı hafif geçiren kişilerde bile bu etkilerin ortaya çıkabildiği gösterilmiş, çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüş ancak hiçbiri tam olarak kanıtlanamamıştır. Çalışmamızda bu bilişsel etkilerin mekanizmasını aydınlatmak amacıyla Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'u hafif geçirmiş kişilerdeki bilişsel fonksiyonların nöropsikiyatrik testlerle değerlendirilmesi, serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeylerinin ölçülmesi ve aralarındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza, Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'u hafif derecede geçirmiş 54 kişi ve yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), eğitim düzeyi ve sigara kullanımı açısından eşleştirilmiş 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Her iki gruba da bilişsel fonksiyonların ölçülmesi amacıyla nöropsikiyatrik testler olan Stroop Testi TBAG Formu ve Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu uygulanmıştır. Tüm katılımcıların Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile venöz kandan serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeyleri çalışılmıştır.

Vaka grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre nöropsikiyatrik test puanlarının çoğunda anlamlı olarak bilişsel düşüşü ifade eden farklılık saptanmış ve Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'u hafif geçiren kişilerde dahi bilişsel bozulmaların olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır. Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeyleri vaka grubunda daha düşük bulursa da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış, vaka grubunda Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeyleri erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve hastalığı geçirmiş özellikle erkek cinsiyetteki

kişilerde Serum Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeylerinin daha geniş popülasyonlarda çalışılması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: COVID-19, BDNF, Bilişsel



THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE FUNCTIONS AND SERUM BDNF LEVELS OF PEOPLE WITH A HISTORY OF MILD COVID-19 SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a pandemic, on which the relevant literature is still limited with respect to its long-term consequences. Recently, the number of studies concerning the effects of the disease on cognitive functions in the long term has increased, with their results indicating that the effects can occur even in people who have recovered with mild symptoms. In this regard, various mechanisms have been suggested, though none of them have been fully proven. In an effort to elucidate the mechanism of these cognitive effects, this study aimed to evaluate the cognitive functions of people who had recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with mild symptoms, by means of neuropsychiatric tests, as well as to measure serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels and to examine the relationship between them.

Our study included 54 people with a history of mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and 36 age-, gender-, body mass index (BMI)-, education level-, and smoking- matched healthy control subjects. Both groups were administered a Stroop Test TBAG Form and Auditory Verbal Digit Span Test- Form B, which are neuropsychiatric tests, in order to measure cognitive functions. All subjects' venous blood samples were collected to examine the Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels through the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

When compared to the healthy control group, the case group presented a statistical significance in most of the neuropsychiatric test scores, indicating a cognitive decline and

proving once again the presence of cognitive impairments even in people who had recovered from mild coronavirus disease 2019 (COVID-19). In conclusion, even though serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels were found to be relatively lower in the case group, no statistical significance was found between the two groups. Also, serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in the case group were found to be significantly lower in male subjects than in female ones. We, therefore, suggest that serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels be examined in larger populations, especially in men who have had the disease.

Key words: COVID-19, BDNF, Cognitive



KAYNAKLAR

1. 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;395(10223):497-506.
2. Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Geneva, Switzerland; 2020.
3. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:317.
4. Cousin VL, Giraud R, Bendjelid K. Pathophysiology of COVID-19: Everywhere You Look You Will See ACE(2)! *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:694029.
5. Gopallawa I, Uhal BD. Molecular and cellular mechanisms of the inhibitory effects of ACE-2/ANG1-7/Mas axis on lung injury. *Curr Top Pharmacol*. 2014;18(1):71-80.
6. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol*. 2020;26(2):143-8.
7. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Internet].
8. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa205.
9. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, Sala E, Tomasi C, De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol*. 2021;268(12):4422-8.
10. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:363.

11. Giese M, Unternährer E, Hüttig H, Beck J, Brand S, Calabrese P, et al. BDNF: an indicator of insomnia? *Mol Psychiatry*. 2014;19(2):151-2.
12. Laing KR, Mitchell D, Wersching H, Czira ME, Berger K, Baune BT. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: a gender-specific role in cognitive function during normal cognitive aging of the MEMO-Study? *Age (Dordr)*. 2012;34(4):1011-22.
13. Rabie MA, Abd El Fattah MA, Nassar NN, El-Abhar HS, Abdallah DM. Angiotensin 1-7 ameliorates 6-hydroxydopamine lesions in hemiparkinsonian rats through activation of MAS receptor/PI3K/Akt/BDNF pathway and inhibition of angiotensin II type-1 receptor/NF- κ B axis. *Biochem Pharmacol*. 2018;151:126-34.
14. Wang XL, Iwanami J, Min LJ, Tsukuda K, Nakaoka H, Bai HY, et al. Deficiency of angiotensin-converting enzyme 2 causes deterioration of cognitive function. *NPJ Aging Mech Dis*. 2016;2:16024.
15. Motaghinejad M, Gholami M. Possible Neurological and Mental Outcomes of COVID-19 Infection: A Hypothetical Role of ACE-2\Mas\BDNF Signaling Pathway. *Int J Prev Med*. 2020;11:84.
16. Azoulay D, Shehadeh M, Chepa S, Shaoul E, Baroum M, Horowitz NA, et al. Recovery from SARS-CoV-2 infection is associated with serum BDNF restoration. *J Infect*. 2020;81(3):e79-e81.
17. Minuzzi LG, Seelaender M, Silva BSA, Cunha E, Deus MC, Vasconcellos FTF, et al. COVID-19 Outcome Relates With Circulating BDNF, According to Patient Adiposity and Age. *Front Nutr*. 2021;8:784429.
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
19. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
20. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric R, Groot RJd, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. 2020.
21. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W-C, Wang C-B, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020;57(6):365-88.

22. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-8.
23. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157-60.
24. Petersen E, Ntoumi F, Hui DS, Abubakar A, Kramer LD, Obiero C, et al. Emergence of new SARS-CoV-2 Variant of Concern Omicron (B.1.1.529) - highlights Africa's research capabilities, but exposes major knowledge gaps, inequities of vaccine distribution, inadequacies in global COVID-19 response and control efforts. *Int J Infect Dis*. 2021;114:268-72.
25. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6.
26. Şahin MK, Aker S, Şahin G, Karabekiroğlu A. Prevalence of Depression, Anxiety, Distress and Insomnia and Related Factors in Healthcare Workers During COVID-19 Pandemic in Turkey. *J Community Health*. 2020;45(6):1168-77.
27. He D, Zhao S, Li Y, Cao P, Gao D, Lou Y, et al. Comparing COVID-19 and the 1918–19 influenza pandemics in the United Kingdom. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;98:67-70.
28. Zawbaa HM, Osama H, El-Gendy A, Saeed H, Harb HS, Madney YM, et al. Effect of mutation and vaccination on spread, severity, and mortality of COVID-19 disease. *J Med Virol*. 2022;94(1):197-204.
29. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29.
30. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
31. Sze S, Pan D, Nevill CR, Gray LJ, Martin CA, Nazareth J, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100630.
32. <http://covid19.who.int> erişim tarihi: 11.12.2021 [Internet].
33. <https://covid19.saglik.gov.tr/> erişim tarihi: 11.12.2021 [Internet].
34. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.

35. Memikoğlu O, Genç V. COVID-19. E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara. 2020.
36. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193-292.
37. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):635-64.
38. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol.* 2006;13(8):751-2.
39. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4(6):1011-33.
40. Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Arch Med Res.* 2020;51(6):482-91.
41. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses.* 2014;6(8):2991-3018.
42. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol.* 2017;25(1):35-48.
43. Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med J.* 2021;62(11):961-8.
44. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> erişim tarihi: 08.01.2022 [Internet].
45. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature.* 2021;592(7854):438-43.
46. Thakur V, Ratho RK.OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear. *J Med Virol.* 2021.
47. Warner FJ, Smith AI, Hooper NM, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme-2: a molecular and cellular perspective. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(21):2704-13.
48. Panariello F, Cellini L, Speciani M, De Ronchi D, Atti AR. How Does SARS-CoV-2 Affect the Central Nervous System? A Working Hypothesis. *Front Psychiatry.* 2020;11:582345.
49. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog.* 2018;14(8):e1007236.
50. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(7):413-26.

51. EROĞLU İm, UYAROĞLU OA, GÜVEN GS. Güncel Veriler Işığında COVID-19 ve Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi İlişkisi. *Osmangazi Tıp Dergisi*.43(1):86-93.
52. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-8.
53. Li Z, Liu T, Yang N, Han D, Mi X, Li Y, et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med*. 2020;14(5):533-41.
54. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint "Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism". *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(8):1192-4.
55. Hidalgo P, Valdés M, González RA. Molecular biology of coronaviruses: an overview of virus-host interactions and pathogenesis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(1):41-58.
56. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
57. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(1):9-24.
58. Poyraz B, Poyraz CA, Olgun Y, Gürel Ö, Alkan S, Özdemir YE, et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res*. 2021;295:113604.
59. Ritchie K, Chan D. The emergence of cognitive COVID. *World Psychiatry*. 2021;20(1):52-3.
60. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, R JT, Mansournia MA, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;147:104390.
61. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):e3303.
62. Erensoy S. [SARS-CoV-2 and Microbiological Diagnostic Dynamics in COVID-19 Pandemic]. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(3):497-509.
63. Rezaee H, Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Entezari-Maleki T, Asvadi-Kermani T, Nouri-Vaskeh M. Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(1):e00705.

64. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;102:501-8.
65. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(3):579-93.
66. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3).
67. Dhaundiyal A, Kumari P, Jawalekar SS, Chauhan G, Kalra S, Navik U. Is highly expressed ACE 2 in pregnant women "a curse" in times of COVID-19 pandemic? *Life Sci.* 2021;264:118676.
68. Sasi M, Vignoli B, Canossa M, Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch.* 2017;469(5-6):593-610.
69. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:223-50.
70. Paulsen AJ, Schubert CR, Pinto A, Carlsson CM, Chappell RJ, Fischer ME, et al. Neuroprotective Biomarkers and Cognitive Function in a Long-Term Prospective Population-based Study of Aging US Adults. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2020;34(1):31-9.
71. Caffino L, Mottarlini F, Fumagalli F. Born to Protect: Leveraging BDNF Against Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease. *CNS Drugs.* 2020;34(3):281-97.
72. Peng S, Wu J, Mufson EJ, Fahnstock M. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2005;93(6):1412-21.
73. Xie B, Zhou H, Liu W, Yu W, Liu Z, Jiang L, et al. Evaluation of the diagnostic value of peripheral BDNF levels for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: results of a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2020;130(3):218-30.
74. Qin XY, Cao C, Cawley NX, Liu TT, Yuan J, Loh YP, et al. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease: a meta-analysis study (N=7277). *Mol Psychiatry.* 2017;22(2):312-20.
75. Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RC. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2).

76. Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, Budni J, Kim YK. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci.* 2020;257:118020.
77. Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2019;29(5):200-10.
78. Zhang Y, Fang X, Fan W, Tang W, Cai J, Song L, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for cognitive recovery in acute schizophrenia: 12-week results from a prospective longitudinal study. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(4):1191-8.
79. Zhang XY, Liang J, Chen DC, Xiu MH, Yang FD, Kosten TA, et al. Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;222(2):277-84.
80. Huo L, Zheng Z, Lu X, Wu F, Ning Y, Zhang XY. Decreased Peripheral BDNF Levels and Cognitive Impairment in Late-Life Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021;12:641278.
81. Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U. BDNF/NF- κ B Signaling in the Neurobiology of Depression. *Curr Pharm Des.* 2017;23(21):3154-63.
82. Teng Z, Wang L, Li S, Tan Y, Qiu Y, Wu C, et al. Low BDNF levels in serum are associated with cognitive impairments in medication-naïve patients with current depressive episode in BD II and MDD. *J Affect Disord.* 2021;293:90-6.
83. Oral E, Canpolat S, Yildirim S, Gulec M, Aliyev E, Aydin N. Cognitive functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Brain Res Bull.* 2012;88(5):454-9.
84. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J Psychiatr Res.* 2016;83:47-53.
85. Sagud M, Nikolac Perkovic M, Dvojkovic A, Jaksic N, Vuksan-Cusa B, Zivkovic M, et al. Distinct association of plasma BDNF concentration and cognitive function in depressed patients treated with vortioxetine or escitalopram. *Psychopharmacology (Berl).* 2021;238(6):1575-84.
86. Lin CC, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomed J.* 2020;43(2):134-42.
87. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig.* 2010;7(4):243-50.
88. Chiou YJ, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2019;274:395-9.

89. Schröter K, Brum M, Brunkhorst-Kanaan N, Tole F, Ziegler C, Domschke K, et al. Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(2):169-81.
90. Angelucci F, Ricci V, Gelfo F, Martinotti G, Brunetti M, Sepede G, et al. BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure. *Brain Cogn*. 2014;84(1):118-22.
91. Dell'Osso L, Carmassi C, Del Debbio A, Catena Dell'Osso M, Bianchi C, da Pozzo E, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(5):899-902.
92. Hauck S, Kapczinski F, Roesler R, de Moura Silveira E, Jr., Magalhães PV, Krueh LR, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(3):459-62.
93. Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med*. 2003;65(2):259-67.
94. Giese M, Unternaehrer E, Brand S, Calabrese P, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level. *PLoS One*. 2013;8(10):e76050.
95. Fan TT, Chen WH, Shi L, Lin X, Tabarak S, Chen SJ, et al. Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role. *Sleep*. 2019;42(1).
96. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020;129:98-102.
97. Sheng B, Cheng SK, Lau KK, Li HL, Chan EL. The effects of disease severity, use of corticosteroids and social factors on neuropsychiatric complaints in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients at acute and convalescent phases. *Eur Psychiatry*. 2005;20(3):236-42.
98. 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;7(7):611-27.
99. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82.

100. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med.* 2021;290(3):621-31.
101. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-e6.
102. Liu YH, Wang YR, Wang QH, Chen Y, Chen X, Li Y, et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener.* 2021;16(1):48.
103. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-62.
104. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(8):742-7.
105. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord.* 2013;150(2):384-8.
106. Akdemir A ÖS, Dağ İ, Türkçapar HM., İşcan N., Özbay H. . Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. . *Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4(4): 251-259. .
107. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5.
108. Yazici M, Demir B, Tanriverdi Taskintuna N, Karağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anxiety Rating Scale: Interrater reliability and validity study. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1998;9:114-7.
109. Bech P, editor *Measuring States of Anxiety with Clinician-Rated and Patient-Rated Scales* 2011.
110. Karakaş S. *Bilnot-Yetişkin: Eğitim Yayınevi; 2013.*
111. KARAKAŞ S, ERDOĞAN E, Soysal Ş, ULUSOY T, Yüceyurt ULUSOY İ, ALKAN S. Stroop Test TBAG Form: Standardisation for Turkish Culture, Reliability and Validity. *J Clin Psy.* 1999;2(2):75-88.
112. Karakaş S, Yalın A. Görsel işitsel sayı dizileri testi B formunun 13-54 yaş grubu üzerindeki standardizasyon çalışması. . *Türk Psikoloji Dergisi.* 1995;10(34):20-31.
113. Singh-Manoux A, Kivimäki M. The importance of cognitive aging for understanding dementia. *Age (Dordr).* 2010;32(4):509-12.

114. Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham BG, Carlson OD, Egan JM, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS One*. 2010;5(4):e10099.
115. Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e32.
116. Choi SW, Bhang S, Ahn JH. Diurnal variation and gender differences of plasma brain-derived neurotrophic factor in healthy human subjects. *Psychiatry Res*. 2011;186(2-3):427-30.
117. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20.
118. Gargaglioni LH, Marques DA. Let's talk about sex in the context of COVID-19. *J Appl Physiol (1985)*. 2020;128(6):1533-8.
119. Mukherjee S. Alcoholism and its effects on the central nervous system. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10(3):256-62.
120. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> erişim tarihi: 03.04.2022 [Internet].
121. Nanri A, Kochi T, Eguchi M, Kabe I, Mizoue T. Demographic and lifestyle correlates of brain-derived neurotrophic factor in a working population: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Res*. 2019;272:581-6.
122. Kronenberg G, Gertz K, Schöner J, Bertram L, Liman T, Steinhagen-Thiessen E, et al. BDNF serum concentrations in 2053 participants of the Berlin Aging Study II. *Neurobiol Aging*. 2021;101:221-3.
123. Araya AV, Orellana X, Espinoza J. Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. *Endocrine*. 2008;33(3):300-4.
124. Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour MM, Lindenberger U, Tucker-Drob EM. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychol Sci Public Interest*. 2020;21(1):6-41.
125. Crivelli L, Calandri I, Corvalán N, Carello MA, Keller G, Martínez C, et al. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021.
126. Loganathan K. Value-based cognition and drug dependency. *Addict Behav*. 2021;123:107070.

127. Douglas KM, Gallagher P, Robinson LJ, Carter JD, McIntosh VV, Frampton CM, et al. Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(3):260-74.
128. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36.
129. Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary. *Drug Res (Stuttg).* 2021;71(3):166-70.
130. Darley DR, Dore GJ, Byrne AL, Plit ML, Brew BJ, Kelleher A, et al. Limited recovery from post-acute sequelae of SARS-CoV-2 at 8 months in a prospective cohort. *ERJ Open Res.* 2021;7(4).
131. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(5):1073-85.
132. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3245-53.
133. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1089-e98.
134. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Cognitive impairment in young COVID-19 patients: the tip of the iceberg? *Neurol Sci.* 2021;42(12):4865-6.
135. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol.* 2021;27(1):191-5.
136. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, Vaucher J, Bernard-Valnet R, Du Pasquier R, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(5):567-8.
137. Ferrando SJ, Dornbush R, Lynch S, Shahar S, Klepacz L, Karmen CL, et al. Neuropsychological, Medical, and Psychiatric Findings After Recovery From Acute COVID-19: A Cross-sectional Study. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2022.

138. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9:100163.
139. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, de Sire A, et al. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(1):155-8.
140. 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;101:93-135.
141. Siuda J, Patalong-Ogiewa M, Żmuda W, Targosz-Gajniak M, Niewiadomska E, Matuszek I, et al. Cognitive impairment and BDNF serum levels. *Neurol Neurochir Pol*. 2017;51(1):24-32.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Covid-19'u Hafif Geçiren Kişilerde Bilişsel Fonksiyonların Serum BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Düzeyleri ile İlişkisi		
	Yürütücü / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Münir Beyazyüz, TNKÜ Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	29.06.2021		
	Araştırma Protokol Numarası	2021.131.03.04		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ RAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
Araştırmanın Bütçesi	7624 ₺			
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru öznesi ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvurduğu merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakıncası bulunmadığına, toplantıda katılan etik kurul üye tamsayısının üç birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI: Sağlık ve Değerli Üyelerin Klinik Araştırmaların Hakkında Yeterli, İyi Klinik Uygulamaları Kurumu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma Değerlendirmesi		Katılım*		İmza
		E	H	E	H	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILIR	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Melih HONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Servet GÜZEL	Tabii Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALISAYGAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sinan ÖZKAN GÖRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşıl NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tabii Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tabii Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Bülent TOPÇU	Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ömit ULUİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nallekara SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pinar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahirhan JAFAROVA DEMERKAPU	Tabii Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anatomi ve Rejenerasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanı:

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILIR

İmza:

Ek 2. Sosyodemografik veri formu

SOSYODEMOGRAFIK BİLGİ FORMU

1.Yaş:

2.Cinsiyet: Kadın () Erkek ()

3.Kilo: Boy: BKİ:

4.Medeni Durum: Evli () Bekar () Boşanmış ()

5.Eğitim süresi: yıl

6.Meslek Durumu: İşsiz () Memur/İşçi () Ev hanımı () Ticaret () Emekli () Öğrenci ()

7.Yaşadığınız Bölge: İl () İlçe () Köy ()

8.Kimlerle yaşıyorsunuz? Ebeveynleri İle () Eş ve Çocukları İle () Yalnız ()

9.Sigara Kullanımı: Evet () Hayır ()

10.Alkol Kullanımı: Evet () Hayır ()

11.Şu anda madde kullanımı ya da geçmişte madde kullanımı: Var () Yok ()

12.Şu anda bildiğiniz psikiyatrik hastalığınız var mı ? Var () Yok ()

13.Şu anda kullandığınız psikiyatrik bir ilacınız var mı? Var () Yok ()

14.Daha önce psikiyatrik bir hastalık geçirdiniz mi? Evet () Hayır ()

15.Bilinen ek tıbbi bir hastalığınız var mı? (Yanıtınız evet ise hastalık ve kullandığınız ilaç isimlerini belirtiniz.)

Hayır () Evet () (belirtiniz.....)

16.Toplam kaç kez Covid-19 geçirdiniz?.....

17.Covid-19'u ne kadar süre önce geçirdiniz? (Birden fazla kez geçirdiyseniz son geçirdiğinizi dikkate alarak cevaplayınız.)

0-1 ay () 1-3 ay () 3-6 ay () 6 ay-1 yıl () 1 yıldan fazla ()

18.Covid-19'u geçirdiğiniz sırada hangi semptomlar mevcuttu? (Birden fazlaysa hepsini işaretleyiniz.)

Öksürük () Baş Ağrısı () Ateş () Tat-Koku Kaybı () İshal () Boğaz Ağrısı () Kas Ağrısı ()

Halsizlik () Diğer (belirtiniz.....)

19.Covid-19 geçirdiğiniz sırada tedavi aldınız mı? ? (Yanıtınız evet ise kullandığınız ilaç isimlerini belirtiniz.)

Hayır () Evet () (belirtiniz.....)