

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



**COVID-19 GEÇİRMİŞ HASTALARIN BEYİN YAPILARINDAKİ
DEĞİŞİMLERİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayten DOĞAN

Danışman

Doç. Dr. Fatma ÖZ

HATAY – 2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**COVID-19 GEÇİRMİŞ HASTALARIN BEYİN YAPILARINDAKİ
DEĞİŞİMLERİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ayten DOĞAN

Danışman

Doç. Dr. Fatma ÖZ

HATAY – 2022

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim sürecimde akademik bilgi birikimiyle bana yol gösteren, tezimin planlanması ve son halini almasında en çok katkısı olan ve bunun yanında manevi desteğini çalışma dönemimin her aşamasında hissettiğim değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Fatma ÖZ'e,

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. İsmet M. MELEK, Radyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Sayın İnan KORKMAZ ve Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Sayın Emre DİRİCAN'a,

Yüksek lisans yapmam konusunda her daim beni cesaretlendirdikleri için sayın hocalarım Prof. Dr. Hasan HALLAÇELİ ve Dr. Öğr. Üyesi Nihan KATAYIFÇI'ya,

Yüksek lisans dönemi boyunca desteklerini her zaman hissettiğim başta Ali ÖZBEK ve Çağla Pınar KOLUKIRIK olmak üzere tüm yüksek lisans arkadaşlarıma, tüm yardımları için Nöroloji ve Radyoloji Ana Bilim Dalı sağlık çalışanlarına,

Bana okumanın ve her gün yeni bir şey öğrenmenin mükemmel bir duygu olduğunu öğreten her başarımda gözlerindeki mutluluğu hatırladığım sevgili hocam Kerim ÇELİKKOL'a,

Hayatımın her döneminde almış olduğum kararları hep destekleyen, kendime olan inancım azaldığında bile bana sonsuz inanan ve güvenen annem Nevruz DOĞAN ve teyzem Hatice ATMACA'ya, hayatımı daha anlamlı ve beni daha güçlü biri yaptıkları için en güzel hediyelerim Nidanur DOĞAN, Nisa DOĞAN ve Sude Sultan ATMACA'ya ve onun kızı olduğum için ne kadar şanslı olduğumu sahip olduğu her fırsatta bana hissettiren babam Mustafa Nur DOĞAN'a,

Son olarak okuldan atılmadan yüksek lisans sürecini tamamlayabildiğim için kendime,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Ayten DOĞAN

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Merkezi Sinir Sistemi Anatomisi	4
2.1.1. Medulla Spinalis (Omurilik).....	7
2.1.2. Beyin Sapı (Truncus Cerebri).....	8
2.1.3. Cerebellum (Beyincik)	11
2.1.4. Diencephalon.....	12
2.1.5. Telencephalon.....	15
2.1.6. Nuclei Basales	18
2.1.7. Limbik Sistem	20
2.1.8. Rhinencephalon	21
2.2. COVID-19.....	21
2.2.1. İnsidans	22
2.2.2. Etiyoloji	24
2.2.3. Patofizyoloji	26
2.2.4. Belirti ve Bulgular	29
2.2.4.1. Pulmoner Sistem Tutulumu	30
2.2.4.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu.....	30
2.2.4.3. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	31
2.2.4.4. Sinir Sistemi Tutulumu.....	31
2.2.4.4.1. Nörolojik Semptomlar ve Komplikasyonlar	33
2.2.5. Tanı Kriterleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	38
2.2.6. Tedavi Yöntemleri.....	41

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Çalışma Grubu	45
3.2. Klinik Değerlendirme.....	45
3.3. MR Protokolü/Görüntüleme.....	46
3.4. Beyin Parselasyonu	46
3.5. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR.....	54
4.1. Demografik Bilgiler ve Semptomlar	54
4.2. Bireylerin Beyin Yapılarının Volümetrik Ölçümleri	57
4.3. Atrofi Varlığı ve Frekansı	60
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ.....	77
7. KAYNAKLAR	78
EKLER.....	84
Ek-1 Hasta Bilgi Formu	84
ÖZGEÇMİŞ	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Beyin ventrikülleri.....	5
Şekil 2.2 Beyin sagittal kesit görünümü.....	6
Şekil 2.3. Beyin sapı.....	8
Şekil 2.4. Talamus	13
Şekil 2.5. Serebral hemisferler	16
Şekil 2.6. Bazal çekirdekler.....	19
Şekil 3.1. Atrofi-Hipertrofi varlığının rapor içerisinde gösterimi.....	48
Şekil 3.2. 52 yaşında olan erkek hastanın sağlıklı beyin MR görüntüsü.....	49
Şekil 3.3. 52 yaşında olan erkek hastanın atrofik beyin MR görüntüsü.....	50
Şekil 3.4. 38 yaşında olan kadın hastanın sağlıklı beyin MR görüntüsü.....	51
Şekil 3.5. 38 yaşında olan kadın hastanın atrofik beyin MR görüntüsü.....	52
Şekil 4.1. Çalışmanın olgu işleyiş diyagramı.....	54
Şekil 4.2. Atrofi görülen beyin yapılarının cinsiyete göre dağılımı (n).....	64
Şekil 4.3. Hipertrofi Görülen Beyin Yapılarının Cinsiyete Göre Dağılımı (n).....	65

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Bireylere ait hastalık ve aşı bilgileri	55
Çizelge 4.2. COVID-19 geçiren hastalarda görülen semptomların dağılımı	56
Çizelge 4.3. Bireylerin beyin yapılarının volümetrik ölçümleri (cm ³).....	57
Çizelge 4.4. Beyin yapılarının volümetrik ölçümlerinin cinsiyete göre dağılımı ve farklılıkları (cm ³)	58
Çizelge 4.5. Beyin yapılarının volumetrik ölçümlerinin laterelizasyona göre dağılımı ve farklılıkları (cm ³).....	60
Çizelge 4.6. Beyin yapılarındaki atrofi varlığı ve frekansı (n)	61
Çizelge 4.7. Yaşa göre atrofi varlığı korelasyonu	63
Çizelge 4.8. Kronik hastalık varlığıyla atrofi arasındaki ilişki.....	65
Çizelge 4.9. Beyin yapılarının hacimlerinin ICH'ye oranlarının cinsiyetler arası karşılaştırması	67

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

2019-nCoV	:	2019 yeni koronavirüs
a	:	Arteria
ACE 2	:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
AIDP	:	Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
ANE	:	Akut nekrotizan ensefalopati
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
β	:	Beta
CGL	:	Corpus geniculatum laterale
CGM	:	Corpus geniculatum mediale
cm³	:	Santimetreküp
COVID-19	:	Koronavirüs hastalığı 2019
CRP	:	C-reaktif protein
DNA	:	Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DTG	:	Difüzyon tensör görüntüleme
fMRG	:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GBS	:	Guillain-Barré sendromu
GI	:	Gastrointestinal
HCoV	:	İnsan koronavirüsü
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
ICH	:	İntrakraniyal hacim
IFN	:	İnterferon
IL	:	İnterlökin
KBB	:	Kan beyin bariyeri
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
MAS	:	Makrofaj aktivasyon sendromu
MERS	:	Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu

MERS-CoV	:	Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirüsü
MR	:	Manyetik rezonans
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	:	Multipl skleroz
MSS	:	Merkezi sinir sistemi
n	:	Nervus
NIFTI	:	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
nuc	:	Nucleus
OSS	:	Otonom sinir sistemi
PSS	:	Periferik sinir sistemi
qRT-PCR	:	Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
RBA	:	Reseptör bağlama alanı
RNA	:	Ribonükleik asid
SA	:	Substantia alba
SARS	:	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu
SARS-CoV	:	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
SARS-CoV-2	:	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2
SF	:	Sitokin fırtınası
SG	:	Substantia grisea
SSS	:	Somatik sinir sistemi
TNF	:	Tümör nekroz faktörü
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi
%	:	Yüzde

ÖZET

COVID-19 Geçirmiş Hastaların Beyin Yapılarındaki Değişimlerin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Değerlendirilmesi

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19), devam eden bir viral pandemidir ve tüm dünyaya yayılmıştır. Hastalarda görülen solunum semptomlarının yanı sıra nörolojik semptomlardaki artış zamanla dikkat çekmiş ve beyin üzerinde bıraktığı etkiler araştırılmıştır. Çalışmamız; COVID-19 tanısı almış hastaların manyetik rezonans görüntülerini (MRG) inceleyerek beyin yapılarındaki hacimsel değişikliklerin varlığının araştırılmasını amaçlamaktadır.

Çalışmaya 67 post-covid (31 kadın, 36 erkek, yaş ort=46,2±13,8 yıl) hasta dahil edildi. Bireylerin demografik bilgileri alınarak, COVID-19 geçirdiği tarihten MR çekimine kadarki geçen süreleri, hastalık sürecinde görülen semptomlar, devam eden semptom varlığı, hastaneye yatma durumu, aşı durumu sorgulandı. Hastalara, 1.5T sisteminde 3D T1 (FFE) ağırlıklı tarama yapıldı. Beyin parselasyonu için volBrain çevrimiçi web arayüzü kullanılarak intracranial kavite ve beyin yapıların hacimleri ölçüldü.

Hastaların, COVID-19 geçirdikten MR çekildikleri zamana kadarki geçen süreleri ortalama $5,2 \pm 2,8$ aydı. En sık görülen semptomların tat kaybı (%64,2), koku kaybı (%64,2) ve baş ağrısı (%61,2) olduğu kaydedildi. Beyin yapılarının hacimlerinin çoğunlukla erkeklerde kadınlara göre büyük olduğu ancak aynı yapıların intracranial cavite içinde kapladığı alanlar kıyaslandığında ise telencephalon, substantia grisea, cerebrum, nuc. caudatus, putamen, talamus ve nuc. accumbens hacimlerinin kadınlarda fazla olduğu gözlemlendi. Cinsiyete ve lateralizasyona göre atrofiye gidiş bakıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi. En sık amigdala'da (%26,9) atrofi olduğu ve telencephalon, cerebrum (sağ), talamus (sağ), globus pallidus (total-sağ-sol), hippocampus (sağ) ve amigdala'da (total-sağ-sol) atrofiye gidiş anlamıyla beyin omurilik sıvısında (BOS) hipertrofi varlığı anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kronik hastalığı olan bireylerde ($n=27$, %40,3) telencephalon, substantia alba, cerebrum (total-sağ) ve cerebellum'da (sağ) atrofi, BOS'ta hipertrofi'nin anlamlı düzeyde arttığı saptandı ($p<0,05$).

Sonuç olarak, COVID-19 geçirmiş bireylerin beyin yapılarında atrofiye gidiş olduğu kaydedildi. Oluşabilecek komplikasyonları önceden belirleme, klinisyenlere tanı ve tedavi aşamalarında yardımcı olabilme ve yapılacak sonraki çalışmalara yol gösterme açısından çalışmamızın etkili olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Beyin Volüm, volBrain

ABSTRACT

Evaluation of Changes in Brain Structures of Patients with COVID-19 via Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is an ongoing viral pandemic and has spread worldwide. In addition to respiratory symptoms seen in patients, the increase in neurological symptoms attracted attention over time and the effects on the brain were investigated. Our work; It aims to investigate the presence of volumetric changes in brain structures by examining magnetic resonance images (MRI) of patients diagnosed with COVID-19.

67 post-covid (31 female, 36 male, mean age=46.2±13.8 years) patients were included in the study. By taking the demographic information of the individuals, the duration from the date of COVID-19 to the MRI scan, the symptoms seen during the disease process, the presence of ongoing symptoms, hospitalization status, and vaccination status were questioned. Patients underwent 3D T1 (FFE) weighted scanning on the 1.5T system. For brain parcellation, the volumes of the intracranial cavity and brain structures were measured using the volBrain online web interface.

The mean time of patients from COVID-19 to the time they had an MRI was 5.2 ± 2.8 months. It was noted that the most common symptoms in individuals were loss of taste (64.2%), loss of smell (64.2%) and headache (61.2%). It was observed that the volumes of the brain structures were mostly larger in males than females, but when the areas covered by the same structures in the intracranial cavity were compared, the volumes of the telencephalon, substantia grisea, cerebrum, nuc. caudatus, putamen, thalamus and nuc. accumbens were higher in women. There was no significant difference in the course of atrophy according to gender and lateralization. The atrophy was most common in the amygdala (26.9%), and the telencephalon, cerebrum (right), thalamus (right), globus pallidus (total-right-left), hippocampus (right) and amygdala (total-right-left) progression to atrophy was significant, while the presence of hypertrophy in cerebrospinal fluid (CSF) was significant ($p<0,05$). In individuals with chronic disease ($n=27$, 40.3%), atrophy in the telencephalon, substantia alba, cerebrum (total-right) and cerebellum (right), and hypertrophy in the CSF were found to be significantly increased ($p<0,05$).

As a result, it has been noted that there are volumetric changes in the brain structures of individuals who have had COVID-19. We believe that our study will be effective in terms of predicting the complications that may occur, helping clinicians in the diagnosis and treatment stages, and guiding future studies.

Key Words: COVID-19, Magnetic Resonance Imaging, Brain Volume, volBrain

1.GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde Çin’de çoklu organ tutulumuyla karakterize anlamlı mortalite riski olan bir virüs ortaya çıkmıştır (Lake 2020, Sun ve ark. 2020, Yavarpour-Bali ve Ghasemi-Kasman 2020). 12 Ocak 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ortaya çıkan bu virüse geçici olarak 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV), 11 Şubat 2020’de ise 2019-nCoV tarafından tetiklenen hastalığı resmi olarak koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırmıştır (WHO 2020a). Dünya çapında COVID-19 teşhisi konan kişi sayısı 1 Mart 2021’de 114 milyondan fazladır ve 2,53 milyon ölüm bildirilmiştir (Pacheco-Herrero ve ark. 2021). Yaklaşık bir sene sonra 22 Şubat 2022 tarihinde tüm dünyada toplam vakası 426 milyonu, ölüm sayısı ise 5,89 milyonu aşmıştır (WHO 2022). Aynı tarihte Türkiye’deki vaka sayısı 12,7 milyon, ölüm sayısı 90 bin civarındadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2022).

COVID-19 hastalığının en yaygın klinik semptomları; kuru öksürük, ateş ve nefes darlığıdır. Bazı hastalar ayrıca boğaz ağrısı, baş ağrısı, miyalji, yorgunluk ve ishal gibi başka belirtiler de yaşamaktadır (Hosseini ve ark. 2020, Chen 2020a). Alfa ve beta koronavirüsler insanlarda en çok solunum sistemi hastalıklarına neden olmaktadır ve COVID-19 bir betakoronavirüstür. Bu virüsün insan vücuduna giriş yolu anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörü üzerinden olmaktadır (Guan ve ark. 2020). 2019’daki klinik gözlemlere göre SARS-CoV-2, merkezi sinir sistemini (MSS) işgal ederek solunum fonksiyonunu etkilemektedir. Beyin sapındaki solunum merkezi, COVID-19 hastalarında solunum merkezi disfonksiyonuna ve bunun sonucunda akut solunum sıkıntısına yol açan SARS-CoV-2’nin ana hedefi olarak kabul edilmektedir (Machado ve Gutierrez 2020). Çoğu çalışma COVID-19’un solunumsal tezahürüne odaklanmış olsa da bu virüsün nörolojik belirtileri giderek daha belirgin hale gelmiş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır (Yavarpour-Bali ve Ghasemi-Kasman 2020, Beghi ve ark. 2022, Mahdizade Ari ve ark. 2022, Ahmad ve ark. 2022, Pergolizzi ve ark. 2022). COVID-19 hastaları arasında nörolojik tutulum prevalansı, SARS-CoV-2’den enfekte olan kişi sayısı göz önüne alındığında nispeten düşük olsa da devam eden pandemi nedeniyle mutlak sayı katlanarak artmıştır (Ladopoulos ve ark. 2021).

SARS-CoV-2, sinir dokusunu doğrudan istila edebilmesi, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya beyin dokusunda saptanması nedeniyle beyin için önemli bir tehdittir. İnflamatuar yanıtlardan kaynaklanan sitokin fırtınası veya hipoksi, SARS-CoV-2’nin beyne

zarar veren nöropatolojik mekanizmalarıdır. Merkezi sinir sistemine girişi tam olarak bilinmemekle birlikte, diğer solunum yolu virüsleri gibi hematojenik yol, retrograd veya anterograd nöronal taşıma ile olduğu varsayılmaktadır. Kan dolaşımı yoluyla da yayıldığı bilinmektedir. Ayrıca olfaktör sinirin retrograd transportu sonucu beyin sapı tutulumu, III, V, IX, X. kranial sinirler yoluyla retrograd transport, kan beyin bariyeri (KBB)'ndeki mikrovasküler endotelin enfekte olmasıyla virüsün ACE-2 reseptörleri aracılığıyla geçmesi ve MSS'nin periferik sinirler aracılığıyla transsinaptik iletimde olması olası nöroinvazyon yollarından bazılarıdır (Yavarpour-Bali ve Ghasemi-Kasman 2020, Gençler 2020).

Yapılan güncel çalışmalarda farklı nörolojik semptom ve komplikasyonlar raporlanmıştır. Baş ağrısı, bulantı, uyuşukluk, deliryum, kas ağrısı ve dengesiz yürüyüş gibi spesifik olmayan semptomlar; beyin kanaması, menenjit, ensefalit ve serebellar ataksi gibi komplikasyonlar bunlardan bazılarıdır. Nörolojik semptom ve bulguların çoğu spesifik olmadığı için, klinisyenlerin sinir sisteminin doğrudan tutulumu ile nörolojik tutulumu arasında ayırım yapması zorlaşmıştır (Ladopoulos ve ark. 2021). En sık bildirilen nörolojik belirtiler anosmi, ageusia ve baş ağrısıdır (Camargo-Martínez ve ark. 2021).

Beyin karmaşık bir yapıya sahiptir, her yapının farklı bir fonksiyonu vardır. Hastalıklarda etkilenim beynin hangi bölgesinde olduğuna göre değişir ve volüm bunun en büyük belirteçlerinden biridir. Çalışmamızda hem kortikal hem de subkortikal yapıların volümleri volBrain üzerinden hesaplandı. Volümetrik ölçümü yaparken kullandığımız atlas tüm dünyadan verileri alıp işleyen yaşa ve cinsiyete göre parselizasyonu yapan global bir atlasdır. volBrain total beyin volümü, total substantia grisea (SG), total substantia alba (SA), beyin omurilik sıvısı (BOS), intrakranial kavite (ICH) ve beyin sapı volümlerini ayrıca cerebrum, cerebellum ve subkortikal yapıların ayrıntılı olarak sağ-sol-total volümlerini santimetreküp (cm³) cinsinden ölçmektedir. Ayrıca atlas referans aralıklarına göre yapıların atrofi ya da hipertrofi durumları da vermektedir.

Bu çalışmada; COVID-19 tanısı almış hastaların Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyoloji arşivinden derlenecek manyetik rezonans görüntüleri (MRG) kullanılarak beyinde meydana gelen yapısal değişikliklerin varlığının volümetrik olarak araştırılması amaçlanmaktadır. Arşiv görüntüleri ve hasta dosyaları taranarak elde edilecek görüntüler yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı, aşılama durumu gibi birçok parametre açısından değerlendirildi. COVID-19 geçirmiş kişilerde

nörolojik etkilenim araştıran çalışmaların sayısı artmıştır ancak nörogörüntüleme bulgularının kapsamlı bir dokümantasyonuna hala açık bir ihtiyaç bulunmaktadır. İlerleyen aşamalarda COVID-19 geçirmiş bireylerde meydana gelebilecek riskleri ortaya koymak, klinisyenlere tanı ve tedavi aşamalarında yardımcı olabilmek ve yapılacak sonraki çalışmalara yol gösterme açısından bu çalışma önem taşımaktadır.

Tez çalışması doğrultusunda oluşturduğumuz hipotezler şunlardır:

H0: COVID-19 geçiren hastaların beyin yapılarında hacimsel farklılıklar vardır.

H1: COVID-19 geçiren hastaların beyin yapılarında hacimsel farklılıklar yoktur.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Merkezi Sinir Sistemi Anatomisi

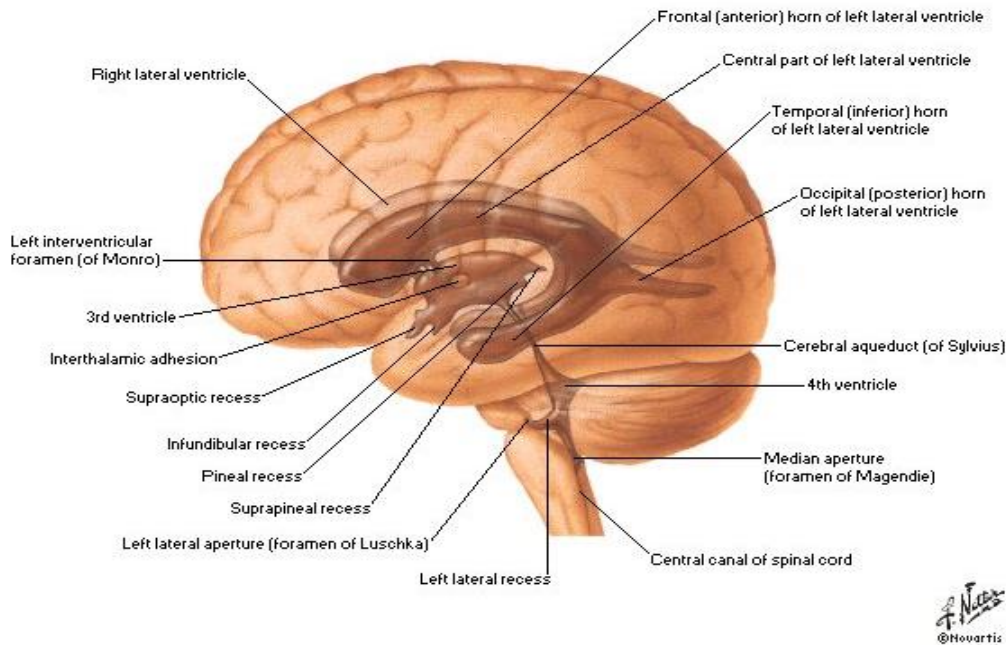
Sinir sistemi, diğer tüm sistemleri kontrol ve koordine eden homeostasisin devamlılığını sağlayan sistemdir. Anatomik olarak merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki alt kısma ayrılmaktadır. Sinir sistemi ayrıca fonksiyon bakımından somatik sinir sistemi (SSS) ve otonom sinir sistemi (OSS) olarak iki bölümde ele alınmaktadır (Taner 2015, Arifoğlu 2017).

Merkezi sinir sistemi; vücut içi ya da dışından alınarak afferent sinirlerle getirilen uyarıları değerlendiren ve gerekli emirleri ilgili dokulara ya da organlara efferent sinirler aracılığıyla gönderen sinir sistemi bölümünü oluşturmaktadır (Gökmen, 2008). MSS'nin temel görevi gelen ve iletilen nöral sinyallerini birleştirip koordine etmek, düşünmek, öğrenmek gibi yüksek mental fonksiyonları yürütmektir (Moore ve ark. 2014). Birbirinin devamı şeklinde olan medulla spinalis ve encephalondan oluşmaktadır. Bu iki bölüm cranium ve columna vertebralis'in oluşturduğu dorsal vücut boşluğu içinde yer almakta ve bağ dokusu kılıflarla sarılı bir halde bulunmaktadır (Gökmen 2008, Kiray 2014). Merkezi sinir sisteminin, vücuttaki diğer dokulara göre daha yumuşak bir yapıya sahip olmasından dolayı destek ve korunma ihtiyacı bulunmaktadır. Merkezi sinir sistemi, dış tarafta cranium ve columna vertebralis ile korunurken iç tarafta ise meninx adı verilen üç ayrı zar tarafından sarılmıştır (Taner, 2015). Genel olarak meninges olarak adlandırılan bu zarlardan en dışta yer alan dura mater, ortada yer alan arachnoidea mater, en içte yer alan ise pia mater olarak adlandırılmaktadır. Dura mater, damar ve sinirden zengin bir yapıya sahipken arachnoidea mater ve pia mater damardan yoksun olup, az miktarda miyelinsiz sinir lifleri içermektedir. Bu liflerin, arachnoidea mater ve pia mater'in altında seyreden damarların otonom inervasyonunu sağladığı düşünülmektedir (Taner 2015, Kiray 2014, Snell 2000).

Merkezi sinir sistemi, etrafını çevreleyen kemikler ile arasında travmalara karşı koruyucu yastık görevi yapan, merkezi sinir sisteminin beslenmesini sağlayan ve metabolitlerinin uzaklaştırılmasında rol oynayan liquor cerebrospinalis (beyin omurilik sıvısı (BOS)) adı verilen sıvı ile çevrilidir (Kiray 2014). BOS, piamater ve arachnoid mater arasında yer alır. Piamater ve arachnoid mater'in dışında kalın ve sert dura mater vardır.

Beyinde dura mater, neurocranium kemiklerinin iç tarafıyla sıkıca bağlantılıdır (Moore ve ark. 2014).

Beyin içinde birbirleri ve subaraknoid boşluk ile bağlantıları olan içerisinde BOS bulunan dört boşluk ventrikül olarak isimlendirilir. Ventriküllerin iç duvarında pia mater tabakasının meydana getirdiği damarca zengin yapı tela choroidea ve ependim hücreleri birleşerek BOS üretiminden sorumlu plexus choroideus'u oluşturmaktadır. Her iki beyin hemisferi içerisinde birer tane olmak üzere septum pellucidum denen bir zarla birbirinden ayrılmış iki boşluğa ventriculus lateralis denir. Ventriculus lateralis'ler foramen interventriculare (Monro) aracılığıyla üçüncü ventriküle açılmaktadır. Ventriculus tertius (3.ventrikül) sağ ve solda thalamus ve hypothalamus arasında orta hatta yer alan yassı boşluktur. Aqueductus mesencephali/cerebri (Sylvius kanalı) aracılığıyla dördüncü ventrikülle bağlantılıdır. Ventriculus quartus (4.ventrikül) ise bulbus, pons ve cerebellum arasında kalan boşluktur. Ventrikülün tavanında orta hatta yer alan apertura mediana ventriculi quarti (foramen magendie) ve ventrikülün yanlarında bulunan apertura lateralis ventriculi quarti'ler (foramen luschka) aracılığıyla ventriculus quartus'ta bulunan BOS'un subaraknoid aralığa geçmesi sağlanmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020, Taner 2015.).



Şekil 2.1. Beyin ventrikülleri (Netter 2011)

Merkezi sinir sistemini oluşturan yapılar kranialden kaudale şu şekilde sıralanmaktadır:

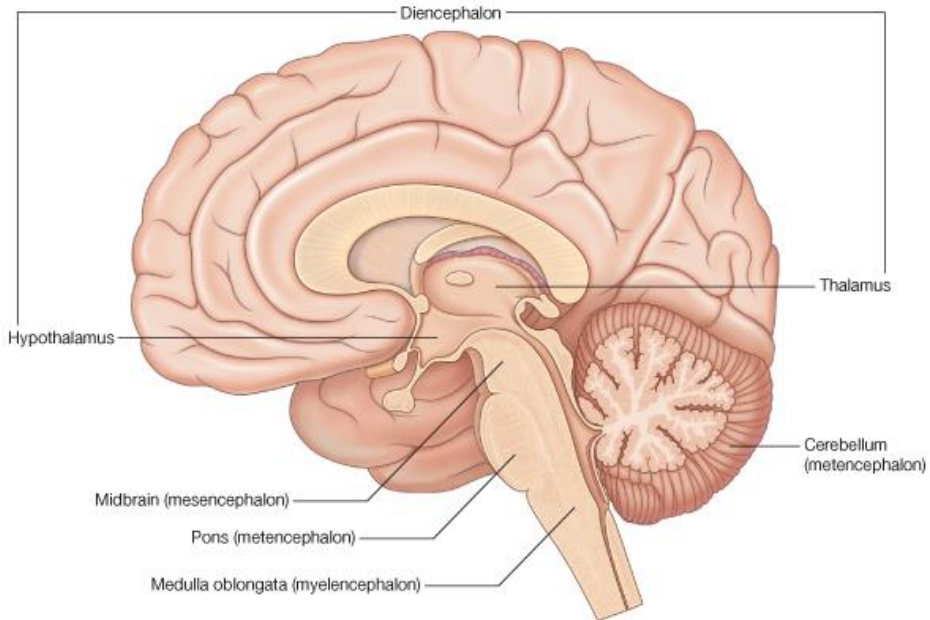
-Prosencephalon: Telencephalon (beyin hemisferleri), Diencephalon (epithalamus, thalamus, hypothalamus, subthalamus)

-Mesencephalon

-Rhombencephalon: Metencephalon (pons ve cerebellum), Myelencephalon (medulla oblongata)

-Medulla spinalis

Medulla oblongata, pons ve mesencephalon birlikte truncus cerebri (beyin sakı/sapı) adını almaktadır. Beyin sapı, diencephalon ile medulla spinalis arasında yer almaktadır. Mesencephalon, üstte diencephalon, altta ise pons ile sınırlanmakta; medulla oblongata ise kaudalde medulla spinalis ile devam etmektedir. Prosencephalon, cerebellum ve beyin sakı cranium içerisinde yer alırken medulla spinalis canalis vertebralis içerisinde bulunmaktadır (Taner 2015, Kiray 2014, Arıncı ve Elhan 2020).



Şekil 2.2 Beyin sagittal kesit görünümü (Drake ve ark. 2005)

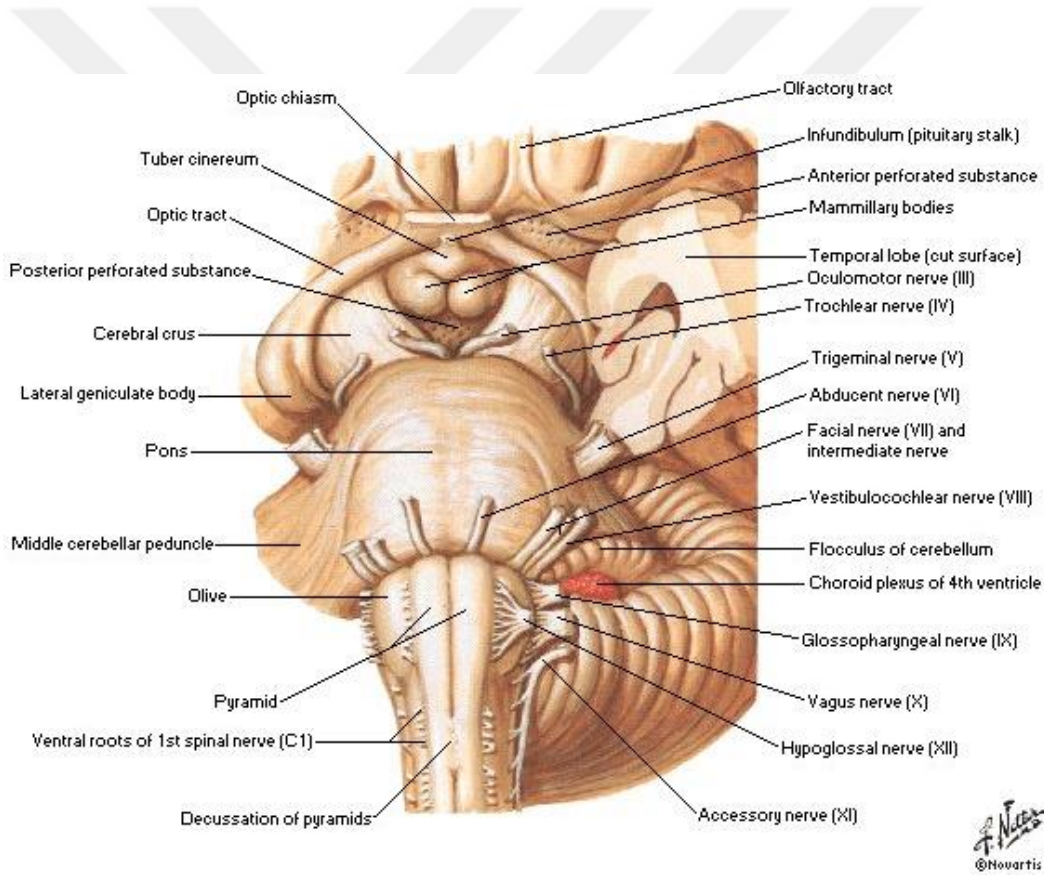
2.1.1. Medulla Spinalis (Omurilik)

Medulla spinalis merkezi sinir sisteminin filogenetik olarak en eski bölümünü oluşturmakta ve canalis vertebralis içerisinde yer almaktadır. Beyinden gelen motor uyarıları gövdeye iletirken gövdeden alınan duyu impulslarını da beyne iletmektedir. Refleks fonksiyonlarının da yerine getirilmesinden sorumludur. Üst ucu medulla oblongata ile birleşirken alt ucu ise koni şeklinde (conus medullaris) sonlanmaktadır. Alt sınırı değişkenlik gösterebilir ancak genellikle birinci lumbal vertebranın alt seviyesine kadar uzanmaktadır. Silindirik yapı olan medulla spinalis iki yerde genişleme gösterir. Bu genişlemelere intumescentia cervicalis ve intumescentia lumbosacralis adı verilmektedir. Medulla spinalis üzerinde longitudinal yönde seyreden oluklar görülmektedir. Ön tarafta bulunan ve daha derin seyreden oluğa fissura mediana anterior, arka taraftaki oluğa ise sulcus medianus posterior denmektedir. Ön-dış yüzlerinde sulcus anterolateralis, arka-dış yüzlerinde sulcus posterolateralis adı verilen birer çift oluk daha yer almaktadır. Medulla spinalis'e sulcus posterolateralis aracılığıyla giren ve periferden duyu impulslarını getiren lifler radix posterior'u (sensoria) oluşturmaktadır. Sulcus anterolateralis'ten çıkarak medulla spinalis'i terk eden motor lifler ise radix anterior (motoria)'u oluşturmaktadır. Radix anterior ve radix posterior foramen intervertebrale üzerinde birleşerek bir spinal sinir (nervus spinalis) meydana getirmektedir. Medulla spinalis 31 segmentten oluşur ve her segmentten toplam 31 çift spinal sinir çıkmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020, Taner 2015). Her bir spinal sinir içerisinde genel somatik afferent (GSA), genel somatik efferent (GSE), genel visseral afferent (GVA) ve genel visseral efferent (GVE) sinir lifleri bulunmaktadır (Taner 2015, Sargon 2014). Spinal sinirler omurganın topografik bölümlerine göre dağılımı servikal bölgede 8, torakal bölgede 12, lumbal bölgede 5, sakral bölgede 5 ve koksigeal bölgede 1 şeklindedir (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020, Taner 2015).

Medulla spinalis'ten transvers bir kesit alındığında birbirinden farklı renklerde iki kısımdan oluştuğu görülmektedir. İç kısmında H harfi şeklinde substantia grisea (gri madde/cevher) dış kısmında ise substantia alba (beyaz madde/cevher) yer almaktadır. Gri maddeyi esas olarak hücre gövdeleri ve miyelinsiz sinir lifleri oluştururken beyaz madddeyi ise miyelinli sinir lifleri oluşturmaktadır (Gökmen, 2008). Beyaz cevher miyelin kılıf dolayısıyla açık renkte görünürken nöronların yoğun olduğu gri cevher daha koyu renkte görülmektedir (Taner 2015).

2.1.2. Beyin Sapı (Truncus Cerebri)

Beynin, medulla spinalis ile diencephalon arasında kalan temel yaşamsal merkezlerin (solunum, dolaşım, uyanıklık, otonomik refleksler) yer aldığı bölümüdür. Üst merkezlerden inen motor uyarılar ve medulla spinalis'ten çıkan duyu ile ilgili bilgiler burada entegre edilmektedir. On iki çift olan kranial sinirlerin on çifti beyin sapından çıkmaktadır. Medulla oblongata, pons ve mesencephalon'dan oluşmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020). Beyin sapının oluşmasını sağlayan üç oluşum da farklı anatomik yapıya ve işleve sahiptir. Ancak kranial sinirlerle ilgili çekirdekleri bulundurmaları ve medulla spinalis ile üst merkezler arasında bağlantı yolları sağlamaları gibi ortak özellikleri bulunmaktadır (Gökmen 2008).



Şekil 2.3. Beyin sapı (Netter 2011)

Medulla Oblongata (Myelencephalon, Bulbus): Medulla oblongata, ossa cranii posterior içinde medulla spinalis ile diencephalon arasında yer almaktadır. Beyin sapının en altta bulunan (kaudal) bölümünü oluşturmakta ve foramen magnum'dan aşağıya doğru medulla

spinalis, üstte pons ile devam etmektedir (Gökmen 2008). Medulla oblangata'nın ön yüzünde orta hatta seyreden yarık fissura mediana anterior, medulla spinalis'teki fissura mediana anterior'un devamıdır ve bu yarığın her iki yanında bulunan şişlikler pyramis bulbi olarak adlandırılmaktadır. Pyramis bulbi'ler aşağı doğru incelmekte ve içlerinde bulunan aksonların büyük kısmı medulla oblangata'nın alt seviyelerinde decussatio pyramidum adı verilen çaprazlamayı yaparak karşı tarafa geçmektedir. Pyramis bulbi'nin lateralinde yer alan sulcus preolivaris'ten (anterolateralis) XII. kranial sinir olan n. hypoglossus birkaç kök şeklinde çıkmaktadır. Sulcus anterolateralis'lerin her iki yanında nuclei olivares inferiores'in oluşturduğu oliva adı verilen kabartılar yer almaktadır. Oliva'nın arkasındaki sulcus retroolivaris'ten (posterolateralis) ise IX. kranial sinir n. glossopharyngeus, X. kranial sinir n. vagus ve XI. kranial sinir n. accessorius çıkar. Medulla oblangata ve pons arasındaki sınır olan sulcus bulbopontinus'tan ise VI. kranial sinir n. abducens, VII. kranial sinir n. facialis ve VIII. kranial sinir olan n. vestibulocochlearis çıkmaktadır. Tüm bu sinirlere ait çekirdekler de medulla oblangata'da bulunmaktadır. Medulla oblangata'nın arka yüzü ventriculus quartus'un tabanı olan fossa rhomboidea'nın alt yarısını oluşturmaktadır. Arka yüzde orta hatta bulunan sulcus medianus posterior'un her iki yanında medialde nucleus gracilis'in oluşturduğu tuberculum gracile, lateralde nucleus cuneatus'un oluşturduğu tuberculum cuneatum adı verilen kabarıntılar bulunmaktadır. Bunların içindeyse fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatus'un nükleusları olan nuc. gracilis ve nuc. cuneatus'lar yer alır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020)

Medulla oblangata'nın arkasında cerebellum bulunmaktadır ve bu iki yapı pedunculus cerebellaris inferior ile birbirlerine bağlanmaktadır. Pedunculus cerebellaris inferior, medulla spinalis ve medulla oblangata ile cerebellum arasında bağlantı sağlayan afferent ve efferent liflerden oluşmaktadır (Gürçay 2020).

Pons: Medulla oblongata ile mesencephalon arasında yer alan ve beyin sapının yaklaşık olarak 2,5 cm uzunluğundaki bölümü pons olarak adlandırılmaktadır. Pons ve cerebellum birlikte metencephalon adını almaktadır. Pons terimi Latince'de köprü anlamına gelmektedir. Beyin ile cerebellum arasındaki önemli konumu bu ismi almasındaki etkindir (Gökmen 2008, Gürçay 2020). Pons arkada tegmentum pontis ve önde pars basilaris olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Bu iki kısım corpus trapezoideum ile ayrılmıştır (Taner 2015). Pons ve bulbus arasındaki sınırı sulcus bulbopontinus, mesencephalon ile arasındaki sınırı ise sulcus pontocruralis oluşturmaktadır (Gürçay 2020). Pons ile cerebellum arasında

ventriculus quartus'un üst yarısı bulunmaktadır. Pons'un kaudal parçası, medulla oblongata'nın rostral ucu ve cerebellum arasında oluşan açıya ise angulus pontocerebellaris denmektedir ve burası bazı kraniyal sinirlerin lokalizasyonu açısından önem taşımaktadır (Gökmen, 2008). Pons'un ön yüzünde orta hatta vertikal yönde seyreden oluğa sulcus basilaris denir ve a. basilaris bu oluğa yerleşmiştir. Beyin bölümleri ile cerebellum arasındaki en geniş bağlantıyı oluşturan lif demetleri pedunculus cerebellaris medius içinde pons'tan cerebellum'a doğru uzanmaktadır. Pediküllerin medialinde V. kraniyal sinir olan n. trigeminus beyin sapını radix motoria ve radix sensoria olmak üzere iki kök halinde terk etmektedir. Pons'un arka yüzü fossa rhomboidea'nın üst yarısını oluşturmaktadır. Arka yüz yanlarda pedunculus cerebellaris superior'lar ile sınırlanmaktadır. Bulbus'un arka yüzünde orta hatta bulunan sulcus medianus, pons'un arka yüzünde de devam etmektedir. Sulcus medianus'un her iki yanında bulunan eminentia medialis'lerin alt ucunda colliculus facialis denen kabarıklıklar görülmektedir. Bu kabarıklıkları nucleus nervi abducentis ve bunun arkasından dolaşan n. facialis'e ait lifler oluşturmaktadır. Pons'ta V. kraniyal sinir n. trigeminus, VI. kraniyal sinir n. abducens, VII. kraniyal sinir n. facialis ve VIII. kraniyal sinir n. vestibulocochlearis'e ait çekirdekler bulunmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

Mesencephalon (Orta Beyin): Beyin sapının en kısa bölümü olan mesencephalon, diencephalon ile pons arasında yer almaktadır. Ortasından geçen aqueductus mesencephali 3. ventrikülü 4. ventriküle bağlamaktadır. Mesencephalon'un ön yüzünde pedunculus cerebri ve bu yapılar arasında fossa interpeduncularis adı verilen bir çukur bulunmaktadır. III. kraniyal sinir olan n. oculomotorius mesencephalon'dan çıktıktan sonra bu fossa'nın içinden geçmektedir. İnsanda filogenetik gelişim sırasında en az değişikliğe uğrayan beyin yapısıdır. Mesencephalon evrimsel gelişimi tamamlanmamış canlılarda görme ve işitme merkezlerini içerirken insanlarda ise görme ve işitme ile ilgili refleks merkezleri içermektedir (Gökmen 2008). Mesencephalon'un dorsal yüzünde sağda ve solda birer çift olmak üzere üstte colliculus superior, altta colliculus inferior olarak adlandırılan çıkıntılar bulunmaktadır. Sağ ve sol taraftaki colliculus'lar orta hatta vertikal yönde uzanan oluk ile birbirinden ayrılmıştır. Colliculus superior'lar görmenin colliculus inferior'lar da işitmenin refleks merkezidir. Bu dört yapı birlikte lamina tecti (tectum mesencephali)'yi oluşturmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020, Taner 2015).

Mesencephalon, transvers kesit alındığında önden arkaya doğru crus cerebri, tegmentum ve tectum olmak üzere 3 bölümde görülmektedir. Crus cerebri, korteksten inen

myelinli aksonlardan oluşmuştur. Tegmentum ve crus cerebri, mesencephalon'un ön tarafında görülen pedunculus cerebri'leri oluşturmaktadır. Crus cerebri'nin arkasında bazal nukleuslara ait substantia nigra yer almaktadır. Substantia nigra ile tectum arasında kalan kısım ise tegmentum'dur. Tectumi, aqueductus cerebri'nin arkasında bulunan, colliculusların oluşturduğu kısımdır. Mesencephalon'un colliculus superior seviyesinden alınan transvers kesitinde n. oculomotorius'un çekirdeği ve nuc. ruber, colliculus inferior seviyesinde ise IV. kranial sinir olan n. trochlearis'in çekirdeği yer almaktadır. Bunlara ek olarak mesencephalon'da n. oculomotorius'un parasempatik çekirdeği ve n. trigeminus'un duyu çekirdeği bulunmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020, Taner 2015).

2.1.3. Cerebellum (Beyincik)

Fossa cranii posterior'un büyük bölümünde yer alan cerebellum, motor fonksiyonların koordinasyonu, kas tonusunun düzenlenmesi, antagonist kas gruplarının uygun zamanda ve miktarda kasılmasıyla birlikte dengenin sağlanması ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (Taner 2015, Gökmen 2008). Yukarıda tentorium cerebelli aracılığıyla oksipital lobla, ön tarafta ventriculus quartus aracılığıyla pons ve bulbus ile komşuluğu vardır. Cerebellum, sağ ve solda bulunan hemispherium cerebelli isimli iki adet hemisfer ile bunları birleştiren vermis cerebelli'den oluşmaktadır. Her bir hemisfer ise lobus anterior, lobus posterior ve lobus flocculonodularis olmak üzere üç lobdan oluşmuştur. Hemisferler arasında önde incisura cerebelli anterior, arkada incisura cerebelli posterior yer almaktadır. Hemisferlerin dış yüzünde ise folia cerebelli adı verilen çok sayıda kıvrım ve bu kıvrımlar arasında yer alan fissura cerebelli isimli yarıklar bulunmaktadır. Lobus cerebelli anterior ve lobus cerebelli posterior fissura prima ile birbirinden ayrılırken lobus cerebelli posterior ve lobus flocculonodularis den fissura posterolateralis ile ayrılmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020, Taner 2015). Cerebellum iç yapısına bakıldığında dışta cortex cerebelli (gri cevher), içte corpus medullare cerebelli (beyaz cevher) görülmektedir. Vermis cerebelli'den alınan kesitte ise buradaki beyaz cevher bir ağaç ve dallarına benzediği için bu görüntüye arbor vitae (hayat ağacı) denmektedir. Corpus medullare cerebelli içerisinde yer alan ve orta hattın her iki yanında bulunan dört çift çekirdek vardır. Nuclei cerebelli olarak adlandırılan bu çekirdekler içten dışa nuc. fastigii, nuc. globosus, nuc. emboliformis ve nuc. dentatus olarak sıralanmaktadır. Cerebellum ile beyin sapı oluşumları arasındaki bağlantı

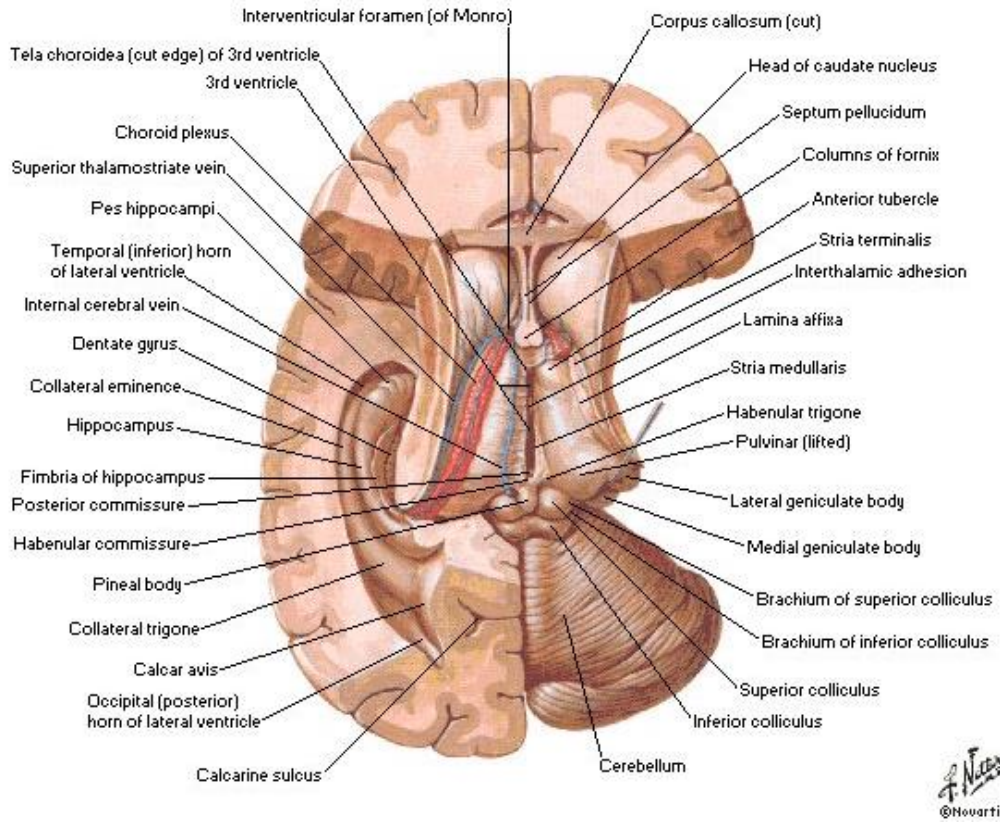
pediküller aracılığıyla yapılmaktadır. Pedunculus cerebellaris superior mesencephalon'la, pedunculus cerebellaris medius pons'la, pedunculus cerebellaris inferior ise medulla oblongata ile olan bağlantıyı sağlamaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020, Taner 2015).

2.1.4. Diencephalon

Diencephalon (arabeyin), beyin hemisferleri ve beyin sapı arasında, ventriculus tertius'un her iki yanında yer alan beyin bölümüdür. Önden foramen interventriculare, arkadan commissura posterior ve aquaeductus mesencephali, lateralinden capsula interna'nın crus posterior'u ve nuc. caudatus sınırlamaktadır. Foramen interventriculare ve aquaeductus mesencephali arasında uzanan sulcus hypothalamicus, diencephalon'u dorsal ve ventral olarak ikiye ayırmaktadır. Thalamus, hypothalamus, epithalamus ve subthalamus olmak üzere toplam 4 bölümden oluşmaktadır. Metathalamus'un ayrı düşünüldüğü durumlarda 5 kısımda da incelenmektedir (Arifoğlu 2017, Gökmen 2008).

Thalamus: Diencephalon'u oluşturan dört yapıdan biri olan thalamus, bu yapıların en büyük olanıdır. Subkortikal alanlar ile korteks arasında bir durak oluşturup koku duyusu hariç tüm duyuların düzenlenerek cortex'teki ilgili merkezlere iletiildiği beyin bölgesidir (Arifoğlu 2017, Gökmen 2008). Ayrıca cerebellum ve basal nucleustan gelen hareketle ilgili impulsların da cerebral cortex'in motor bölgelerine iletilmesinde rolü vardır (Taner 2015). Cortex'i daima uyanık vaziyette tutmaktadır. Beyin içerisinde konum olarak ventriculus tertius'un lateralinde capsula interna'nın medialinde hypothalamus'un ise üzerinde yer almaktadır. Üst kısmında ventriculus lateralis bulunurken üst lateralinde ise nuc. caudatus bulunmaktadır. Thalamus ve nuc. caudatus arasında sulcus terminalis adı verilen oluk ve bu oluğun içinde stria terminalis vardır. Stria terminalis'ten başlayarak thalamus'un üst yüzüne uzanan lamina affixa tabakasının medial kısmına taenia choroidea denmektedir ve bu kısma plexus choroideus tutunmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020). Sağ ve sol thalamus 3.ventrikül aracılığıyla birbirinden ayrılmıştır. Ventriculus tertius'un lateral duvarında yer alan sulcus hypothalamus ise thalamus ve hypothalamus'u birbirinden ayırmaktadır. Thalamus yumurta şeklinde olan bir çift gri cevher kitlesidir ve iki thalamus'u birbirine adhesio interthalamica bağlamaktadır. Ancak bu yapı kommissural bir yol değildir (Taner 2015).

Thalamus'un arkasından önüne doğru uzanan miyelinli liflerden oluşan Y harfi şeklindeki lamina medullaris interna, thalamus'u nucleus gruplarına ayırmaktadır. Lamina medullaris interna'nın; ön iki ucu arasında kalan kısım nuclei anteriores thalami, medialinde kalan kısım nuclei mediales thalami, lateralinde kalan kısım ise nuclei ventrales thalami ve nuclei dorsales thalami olarak adlandırılmaktadır (Gürçay 2020, Taner 2015).



Şekil 2.4. Thalamus (Netter 2011)

Metathalamus; thalamus'un arkasındaki parçası olarak bilinmektedir. Corpus geniculatum laterale (CGL) ve corpus geniculatum mediale (CGM) olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Corpus geniculatum mediale işitme ile ilgiliyken corpus geniculatum laterale görme ile ilgili olan kısımdır. CGL'den çıkan 3.nöron aksonları oksipital lobdaki primer görme merkezi olan Brodmann 17' ye uzanmaktadır. CGM'den çıkan 3.nöron aksonları ise temporal lobdaki primer işitme alanına uzanmaktadır (Gürçay 2020).

Hypothalamus: Otonom sinir sisteminin merkezi kabul edilen hypothalamus; thalamus'un alt kısmında, chiasma opticum'un arkasında, 3. ventrikülün tabanında yer almaktadır. Hypothalamus; chiasma opticum, lamina terminalis, infundibulum, corpus mamillare, tuber cinereum ve nuc. hypothalamicus gibi oluşumları içermektedir (Arifoğlu 2017). Hypothalamus'un, diğer beyin kısımları ve otonom sinir sistemi yolu aracılığıyla iç organların çalışmasının düzenlenmesi gibi hayati görevleri vardır. En önemli görevlerinden birisi hipofiz bezi aracılığı ile beyin ve endokrin sistem arasındaki bağlantıyı sağlamasıdır (Gökmen 2008). Primer görevi homeostasisin sağlanmasıdır. Vücut ısısının ayarlanması, sıvı-elektrolit dengesinin korunması, açlık-tokluk hissi, seksüel davranışların kontrol edilmesi, üreme, birçok emosyonel cevabın otonom ve endokrin sistemi aracılığıyla düzenlenmesi gibi önemli görevleri vardır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

Hypothalamus medialden laterale doğru üç ayrı bölümde incelenmektedir. Bunlar zona periventricularis, zona medialis ve zona lateralis'tir. Hypothalamus'ta çok sayıda nucleus bulunmakla birlikte bunlardan fonksiyonel önemi olanlardan bazıları şunlardır; nuc. supraquiasmaticus, nuc. paraventricularis, nuc. supraopticus, nuc. mammillaris, nuc. ventromedialis, nuc. arcuatus (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

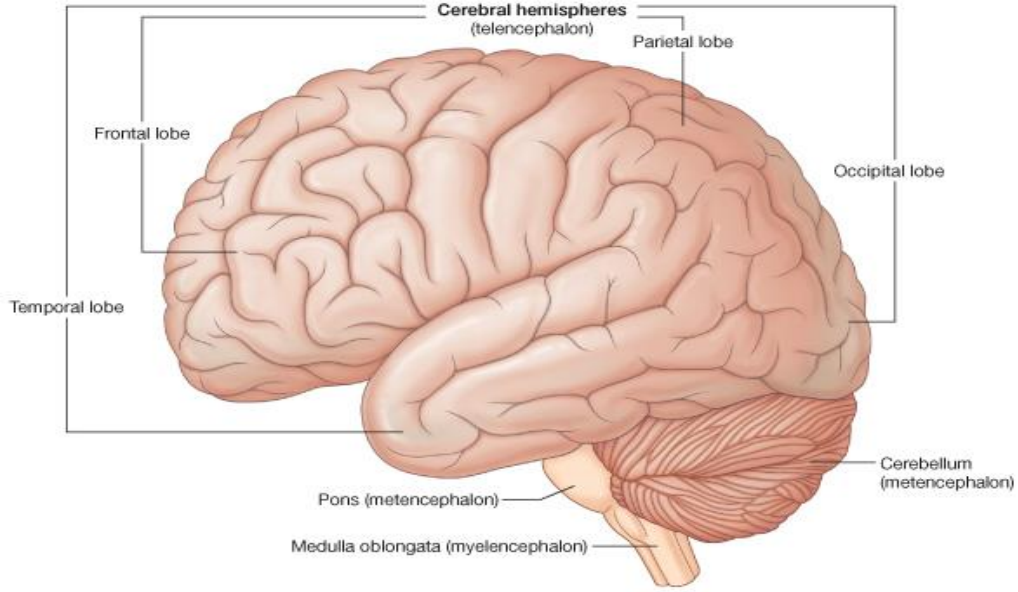
Subthalamus: Ventral thalamus olarak da isimlendirilen subthalamus, thalamus ile mesencephalon arasında kalan diencephalon bölümüdür. Ekstramidal sistemin bir parçası olarak görev yapmakta ve motor yolların ara istasyonu olmaktadır. Nucleus ruber ve substantia nigra ile bağlantıları bulunmaktadır. Ayrıca bazal nucleuslardan nuc. subthalamicus da buraya yer almaktadır. Subthalamus bu yapılarla fonksiyonel olarak bütünlük göstererek kas aktivitesinin kontrolünü sağlamaktadır. Subthalamus hasarında hemiballismus denen istem dışı sert ve düzensiz hareketler ortaya çıkmaktadır (Arifoğlu 2017, Taner 2015).

Epithalamus: Diencephalon'un üst-arka kısmında bulunan epithalamus, corpus collosum'un splenium parçasının altında ve 3. ventrikülün üst-arka duvarında yer almaktadır. Glandula pinealis (epifiz), habenula ve stria medullaris thalami'den oluşur. Commissura posterior ve area pretectalis de burada bulunmaktadır. Glandula pinealis karanlıkta aktive olarak melatonin salgılanmasından ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesinden sorumludur. Habenula'nın limbik sistemle olan bağlantıları da duygu ve davranışlarda rol oynamasını sağlamaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

2.1.5. Telencephalon

Santral sinir sisteminin en büyük bölümü olan telencephalon; beyin yarımküreleri (hemispherium cerebri), beyin yarım kürelerini birleştiren yapılar (corpus callosum, commissura anterior gibi) ve iki beyin yarım küresi arasında bulunan 3. ventrikülün ön bölümünde yer alan oluşumlardan oluşmaktadır (Gökmen 2008). Konuşma, hafıza, bilinç, duyuların algılanması ve motor aktiviteler gibi tüm zihinsel fonksiyonları gerçekleştirmektedir (Gürçay 2020).

İki hemispherium cerebri'ye birlikte cerebrum adı verilir ve fissura longitudinalis cerebri ile sağ ve sol beyin yarım kürelerine ayrılmaktadır. Beyin hemisferleri ile cerebellum ise birbirlerinden fissura transversa cerebri ile ayrılmaktadır (Arifoğlu 2017). Her bir hemispherium cerebri'ye dıştan bakıldığında zaman sulci cerebri adı verilen oluklar ve bunların arasındaki gyri cerebri adı verilen beyin kıvrımları ile karakterizedir. Bu oluklardan bazıları diğerlerine göre daha belirgin olmakta ve hemisferlerin loblara ayrılmasını sağlamaktadır (Gökmen 2008). Bu sulcus'lara göre her bir hemispherium cerebri lobus frontalis, lobus parietalis, lobus occipitalis, lobus temporalis, lobus insularis (insula) ve lobus limbicus isimli loblara ayrılmaktadır (Taner 2015). Sağ ve sol hemisferler, fissura longitudinalis cerebri'den birbirinden uzaklaştırılmaya çalışıldığında yarığın derininde her iki hemisferi birbirine bağlayan en büyük komissural yol olan corpus callosum ortaya çıkmaktadır. Serebral hemisferlerin iç organizasyonunu görmek amacı ile kesitler alınarak incelendiğinde, merkezi sinir sisteminin diğer bölümlerinin kesitlerinde de karşılaşılan, bir arada bulunan sinir hücre gövdelerinin oluşturduğu substantia grisea ve miyelinli sinir liflerinin oluşturduğu substantia alba adı verilen bölümleri açık olarak görülmektedir. Hemisfer kesitlerinde dış yüz kıvrımları bir kabuk gibi gri cevher tabakası ile çevrilidir ve bu tabakaya cortex cerebri adı verilmektedir. Kesitlerde hemisferlerin iç bölümlerinde nuclei basales adı verilen sinir hücresi gövdelerinin oluşturduğu gri cevher yapıları da bulunmaktadır (Gökmen 2008, Kiray 2014). Cortex cerebri'de motor, duyu ve assosiasyon alanları yer almaktadır. Assosiasyon merkezleri, bilgiler arasında ilişki kurulmasını sağlayan duyuların algılanması ve edinilmiş deneyimler doğrultusunda plan yapma, yorumlama ve düşünme gibi kişiye özgü davranışları ortaya çıkaran kortikal alanlardır. Cortex cerebri'de vücut fonksiyonları ile ilgili toplam 52 alan belirlenmiştir ve bunlara Brodmann alanları denmektedir (Gürçay 2020).



Şekil 2.5. Serebral hemisferler (Drake ve ark. 2005)

Lobus frontalis: Sulcus centralis'in ön tarafında yer alan lobus frontalis lobların içerisinde en büyük olanıdır. Primer motor alan, premotor alan ve yardımcı motor alan olmak üzere 3 temel motor bölge burada bulunmaktadır (Gürçay 2020). Dış yüzünde sulcus centralis'in ön kısmında sulcus precentralis uzanır ve bu iki sulcus arasında gyrus precentralis bulunmaktadır. Primer motor alan olan Brodmann'ın 4 nolu alanı gyrus precentralis'te yer alarak motor homonculus oluşturmaktadır. Primer motor alan, vücudun farklı bölgelerinde hareket meydana getiren impulsları çıkarırken sekonder motor alan (Brodmann 6 nolu alan) ise farklı merkezlerden gelen uyarıları toparlayıp hareketin planlanmasını sağlamaktadır. Bunlara ek olarak gözlerin istemli hareketini sağlayan frontal göz alanı ve kişilik merkezi de denilen prefrontal korteks de lobus frontalis'te bulunmaktadır (Arifoğlu 2017).

Lobus parietalis: Sulcus centralis'in arkasında sulcus parietooccipitalis'in ön kısmında kalan cortex bölümüdür. Sulcus centralis'in arkasında bu sulcusa paralel uzanan sulcus postcentralis yer almaktadır. Bu iki sulcus arasında yer alan gyrus postcentralis'de Brodmann'ın 3,1,2 nolu primer somatik duyu alanı bulunmaktadır. Motor kortekste olduğu gibi burada da vücudun duyu alanlarını temsil eden bir duyu homonculusu vardır. Lobulus parietalis superior'da ise yardımcı (assosiasyon) somatik duyu alanı yer almaktadır. Bu

bölge duyu hafıza merkezi olarak da tanımlanabilmektedir. Hemisferlerin medial kısmında gyrus postcentralis'in gyrus precentralis ile birleşen kısmı birlikte lobulus paracentralis'i oluşturmaktadır. Kontralateral alt ekstremité ile ilgili olan bu kısım miksiyon ve defekasyonda da rol almaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

Lobus temporalis: Sulcus lateralis'in alt kısmında yer almakta ve bu sulcus sayesinde lobus parietalis ve lobus occipitalis'in ön kısmından ayrılmaktadır. Dış yüzünde önden arkaya doğru sulcus temporalis superior ve inferior olmak üzere iki sulcus uzanmaktadır. Bu sulcus'lar arasında gyrus temporalis superior, medius ve inferior yer almaktadır. Gyrus temporalis superior'dan corpus geniculatum mediale'ye doğru uzanan gyrus temporalis transversus (Heschl gyrusu)'de Brodmann'ın 41-42 nolu primer işitme merkezi bulunmaktadır. Primer işitme alanının hemen arkasında sekonder işitme merkezi bulunur ve işitilenin anlamlandırılmasını sağlamaktadır. Ayrıca bu lobda bulunan sekonder konuşma merkezi (Wernicke alanı) konuşmanın anlamlandırılmasını sağlamaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

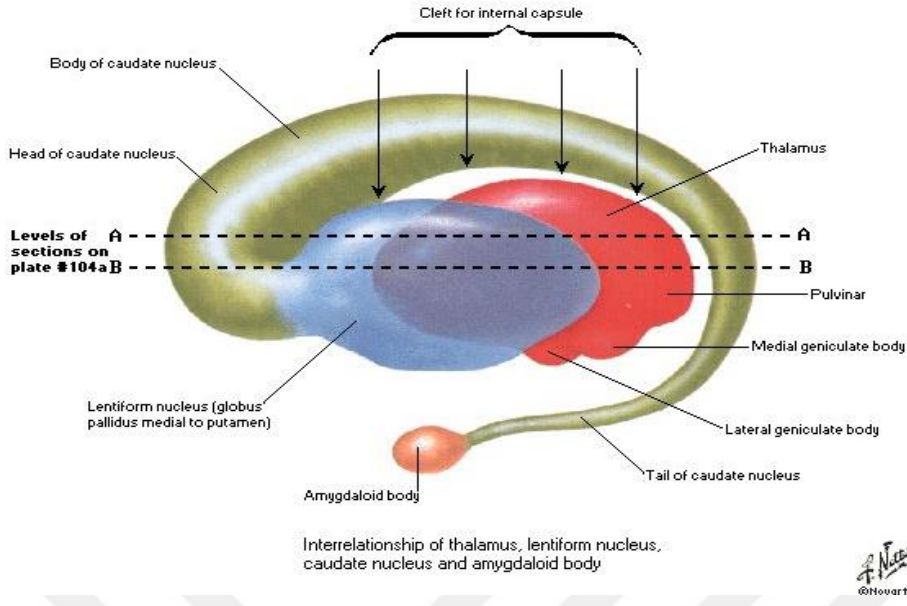
Lobus occipitalis: Tentorium cerebelli üzerinde yer almakta, lobus parietalis ve lobus temporalis ile komşuluğu bulunmaktadır. Sulcus calcarinus, lobus occipitalis'i ikiye ayıran oluktur. Bu sulcus'un üst ve alt tarafında primer görme merkezi olan Brodmann 17 nolu alan bulunmaktadır. Primer görme alanı'nın çevresinde sekonder görme merkezi yer alır. Brodmann'ın 18 nolu alanı görme hafıza merkezi, 19 nolu alan ise görüntü yakalandıktan sonra cismin takip edilmesini sağlayan kısımdır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

Lobus limbicus: Lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis ve lobus occipitalis hemisferlerinin medial yüzünde birbirleriyle devam eden, corpus callosum ve diencephalon'u çevreleyen kortikal kısımların oluşturduğu lobdur. Emosyonel davranışlarla alakalı olup büyük bölümünü koku yolları ve hippocampus oluşturmaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

Lobus insularis (insula): Sulcus lateralis'in derininde bu sulcusa komşu olan frontal, temporal ve parietal lob kaldırıldığında görülen kısımdır. Bu üç lobun, lobus insularis'i örten bölümlerine operculum denmektedir. Lobus insularis'de daha çok visseral fonksiyonlarla ilgili merkezlerin bulunduğu bilinmektedir. Insula'nın derininde ise subkortikal çekirdekler (basal nucleus) yer almaktadır (Arifoğlu 2017, Gürçay 2020).

2.1.6. Nuclei Basales

Nuclei basales, beyin hemisferlerinin derininde bulunan beş çift nucleus'tan oluşmuştur. Bu nucleus'lar aslında ganglion olmamakla birlikte, alışlagelmiş şekilde "bazal ganglionlar" adı ile anılmaktadır (Taner 2015). Son yıllarda nöroanatomistler sadece zedelendikleri zaman hareket bozuklukları oluşan derin beyin çekirdeklerini bazal çekirdek olarak kabul etmektedirler. Klinik açıdan ise hepsi serebral hemisferlerin derinine gömülmüş olan nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus ve her ne kadar mezensefalon'da olsa da bazal çekirdekler ile fonksiyonel olarak ilişkili olan substantia nigra'da bazal çekirdekler içinde sınıflandırılmaktadır (Tatar 2014). Daha önceki sınıflamalarda substantia nigra ve nuc. subthalamicus yerine corpus amygdaloideum ve claustrum bazal ganglionlara dahil edilmiştir. Ancak corpus amygdaloideum limbik sistem ile integre olduğu için, claustrum ise insanlardaki fonksiyonel önemi bilinmediği için bu sınıflamadan çıkartılmıştır. Buna karşılık substantia nigra ve nucleus subthalamicus, fonksiyonel ilişkileri nedeni ile, yeni sınıflamaya göre bazal çekirdeklere dahil edilmektedir. Nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'a birlikte corpus striatum; putamen ve globus pallidus'a ise nucleus lentiformis adı verilmektedir (Taner, 2015). Bahsedilen kısımlar dışında talamus'un ventral anterior, ventral lateral, mediodorsal, intralaminar çekirdekleri ve amygdala da fonksiyonel olarak Bazal çekirdekler ile ilişkilidir (Tatar 2014).



Şekil 2.6. Bazal çekirdekler (Netter 2011)

Motor hareketlerin kontrolü ile ilgili birbirlerine paralel ancak birbirlerinden bağımsız olarak çalışan iki sistem olduğu; bunlardan piramidal sistemin cerebral cortex'in, extrapyramidal sistemin ise bazal çekirdeklerin etkisi altında olduğu kabul edilmektedir. Ancak piramidal ve extrapyramidal sistemlerin dışındaki bazı yapıların da motor hareketlerin yapılmasında rol oynaması ve bu iki sistemin birbirlerinden bağımsız olarak değil bir bütün olarak çalışması nedeni ile bu ayırımın doğruluğu tartışmalıdır. Ayrıca bazal çekirdeklerin motor hareketler dışında anlama, değerlendirme gibi mental ve emosyonel fonksiyonlarla da ilgisi olduğu bilinmektedir. Bazal çekirdekler, genel olarak motor hareketlerin koordinasyonunda rolü olan nucleus'lardır. Bilindiği üzere cerebellum'un da motor hareketlerin koordinasyonunda rolü vardır ancak, cerebellum'dan farklı olarak, bazal çekirdeklerin motor hareketler üzerindeki etkileri cerebral cortex aracılığı ile olmakta ve bu nucleus'lar cerebellum'a göre daha komplike motor hareketlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (Taner, 2015).

Nucleus caudatus: C harfi şeklinde olan bu nucleus ventriculus lateralis ve thalamus'un dış kısmında bulunmaktadır. Caput, corpus ve cauda olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Göz hareketlerinin kontrolü ve bazı emosyonel ve mental fonksiyonlardan sorumludur (Arifoğlu 2017).

Putamen: Globus pallidus ile capsula externa arasında, nucleus lentiformis'in en lateralinde yer alan kısımdır. Lamina medullaris lateralis ile globus pallidus'tan ayrılmaktadır. Temel olarak motor hareketlerin kontrolünden sorumludur (Arifoğlu 2017).

Globus pallidus: Nucleus lentiformis'in medial kısmını oluşturmaktadır. Lamina medullaris medialis (interna) ile globus pallidus medialis ve lateralis olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır (Arifoğlu 2017).

Nucleus subthalamicus: Subthalamus'un arkasında, capsula interna ile crus cerebri'nin bağlantı bölgesinde yer almaktadır. Ekstrapiramidal sistemle ilişkili ve motor yollar için ara istasyon görevi olan nuc. subthalamicus, kas kontraksiyonunun kontrolünde de rol oynamaktadır (Arifoğlu 2017).

Substantia nigra: Mesencephalon'da crus cerebri ile tegmentum arasında yer almaktadır. Dopaminerjik nöronlardan oluşmaktadır ve melanin pigmentinden dolayı koyu renkli yarım ay şeklinde görülmektedir. Dorsaldeki dopaminerjik nöronların yer aldığı kısmı pars compacta, ventraldeki kısmı ise pars reticularis'tir. Substantia nigra'da meydana gelen hasar sonucu dopamin sentezi ve taşınması bozulursa Parkinson hastalığı ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda fleksiyon postürü, akinezi, rijidite, istirahat tremoru ve maske yüz görülebilmektedir (Arifoğlu 2017).

2.1.7. Limbik Sistem

Limbik sistem, hypothalamus'u çevreleyen kortikal ve subkortikal yapılardan oluşmaktadır. Hypothalamus aracılığıyla endokrin sistemi ve otonomik sinir sistemi (OSS) üzerinde etkili olmaktadır. Emosyonel davranışlar, içgüdüler, heyecan, motivasyon, öğrenme ve bellek ile yakından ilişkilidir. Limbik sistem lobus temporalis'te yoğunlaşmıştır. Cortex'deki prefrontal bölgeler bu duyuların oluşmasında, corpus amygdaloideum ise bu duyuların dışa vurulmasında rol oynamaktadır. Formatio hippocampi, lobus limbicus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens, area septalis, hypothalamus ve thalamus limbik sistemi oluşturan önemli yapılardır (Arifoğlu 2017).

2.1.8. Rhinencephalon

Koku beyni olarak bilinen rhinencephalon, koku duyusunu alan karmaşık yapılardan oluşmuştur. Rhinencephalon ilkel omurgalılarda korteksin büyük bir bölümünü oluştururken insanlarda beyin korteksi sonradan gelişir ve koku ile ilgili bölüm kortekste yer almamaktadır. Bu kısım korteksin alt kısmında yerleşiktir. Limbik sistemin de birçok bölümü rhinencephalon içerisinde yer almaktadır (Gürçay 2020).

2.2. COVID-19

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeni bir pandemi olarak ilan edilmiştir (Anka ve ark. 2021). Geniş çaplı incelemeler, testler, analizler ve diğer tıbbi uygulamalardan sonra 31 Mart günü Çinli yetkililer virüsü; Şiddetli Akut Solunum Sendromu-CoV (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu-CoV'na (MERS-CoV) benzer yeni bir koronavirüs olarak başarıyla tanımladıklarını belirten küresel bir duyuruda bulunmuştur (Huang ve ark. 2020).

HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 dahil olmak üzere toplamda yedi insan koronavirüsü (HCoV) keşfedilmiştir. Koronavirüsler, koronaviridae ailesindeki Nidovirales takımına aittir. Coronavirinae ve Torovirinae alt familyaları aileden ayrılmaktadır. Coronavirinae alt ailesinin ayrıca dörde ayrıldığı görülmektedir: Alpha, Beta, Gamma ve Deltacoronavirus (Mohamadian ve ark. 2021). Alfa ve beta koronavirüs insanları enfekte ederken, gama ve delta koronavirüs sadece hayvanları enfekte etmektedir. Filojenik analiz, SARS-CoV-2'nin β -koronavirüs kümesine ait olduğunu göstermiştir (Mohamadian ve ark. 2021, Sun ve ark. 2020). SARS-CoV ve MERS-CoV da ayrıca β -koronavirüs kümesine aittir (Sun ve ark. 2020). Zhu ve ark. SARS-CoV-2'nin Coronaviridae'nin botulinum alt cinsine ait yeni bir β -koronavirüs olduğunu doğrulamıştır. COVID-19, SARS ve MERS'ten sonra bilinen üçüncü zoonotik koronavirüs hastalığıdır ve İnsanların bağışıklık sistemi daha önce bu virüslerle karşılaşmadığı için zoonotik hastalıklar ölümcül olabilmektedir (Ak 2020).

Bir coronavirüs; nükleokapsid, zarf, zar ve sivri çıkıntılar (dikenler) olmak üzere dört yapısal proteinden oluşmaktadır. Nükleokapsid; zarf ve zar proteinleri tarafından oluşturulan küreye benzer bir yapının içinde genetik materyali bulunduran kısımdır. Dikensi çıkıntılar ise virüsün enfekte edebileceği hücreleri belirleyip ve hücrelerdeki almaçlara bağlanmaktadır. Bu çubuksu çıkıntılara Latince taç anlamına gelen “corona” adı verildiğinden bu virüslere coronavirus (taçlı virüs) denmektedir (Mohamadian ve ark. 2021, Ng Kee Kwong ve ark. 2021).

S proteini, viral zarfın konak hücre yüzeylerinde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştıran bir transmembran proteindir. İşlevsel olarak strike proteini, reseptör bağlanması (S1) ve hücre zarı füzyonu (S2) olmak üzere iki alt birimlerinden oluşmaktadır. N proteini viral genoma bağlanır ve RNA replikasyonu, virion oluşumu ve immün kaçışta rol oynamaktadır. Nükleokapsid proteini ayrıca M proteini ile etkileşime girmektedir. M proteini, virion yapısında en bol bulunan ve iyi korunmuş proteinlerden biridir. Bu protein, N ve yardımcı proteinler (3a ve 7a) ile etkileşim yoluyla viral partiküllerin toplanmasını ve gelişmesini desteklemektedir. E proteini, virionların üretimini, olgunlaşmasını ve salınmasını kolaylaştıran SARS-CoV-2 yapısındaki en küçük bileşendir (Mohamadian ve ark. 2021) Koronavirüs genomunun en karmaşık bileşeni, spike proteinindeki reseptör bağlama alanıdır (RBA). ACE2 reseptörüne bağlanmak ve SARS-CoV benzeri koronavirüsleri barındırmak için altı RBD amino asidi gereklidir. SARS-CoV'de Y442, L472, N479, D480, T487 ve Y4911; SARS-CoV-2'de L455, F486, Q493, S494, N501 ve Y505 bulunmaktadır. Bu nedenle SARS-CoV-2 ve SARS-CoV, bu altı bileşenden beşine göre değişiklik göstermektedir (Zhou ve ark. 2020)

2.2.1. İnsidans

İrk, cinsiyet ve yaş gözetmeksizin tüm insanlar genellikle SARS-CoV-2'ye duyarlıdır. Yaşlılar ve altta yatan başka hastalıkları olanlarla bağışıklık fonksiyonu düşük olan kişilerin ağır vakalar olma olasılığı daha yüksektir (Hosseini ve ark. 2020). Ek olarak hamile kadınlar ve yenidoğanlarda da şiddetli pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür. Bu nedenle, bu risk grubundaki hastalar SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesi ve yönetiminde bir odak olarak düşünülmelidir (Chen ve ark. 2020b). Ayrıca Covid-19'un

kadınlardan daha çok erkekleri (ortalama 55,5 yaşında) enfekte ettiği bulunmuştur. Kadınların viral enfeksiyonlara daha az duyarlı olması, muhtemelen X kromozomunun ve seks hormonlarının koruyucu rolü ile ilişkilidir ve bu da virüse karşı daha güçlü bağışıklık tepkisine neden olmaktadır. Çocuklarda ise enfeksiyon, yetişkinlere kıyasla genellikle çok daha hafif klinik semptomlarla hatta asemptomatik olarak ortaya çıkmaktadır (Hosseini ve ark. 2020).

Li ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, SARS-CoV-2 ile enfekte 425 hastanın ortalama yaşının 59 yıl olduğu, bunların %56'sının erkek, ortalama kuluçka süresinin 5,2 gün olduğu bulunmuştur. Yetişkin hastaların neredeyse yarısının 60 yaşında ya da daha yaşlı olması çalışmada dikkat çekmiştir. İlk başlarda, enfekte hasta sayısı her 7.4 günde bir ikiye katlanmıştır. En erken dönemde SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların %55'i Huanan deniz ürünleri pazarıyla ilişkili olmasına rağmen, ilişkisiz vakaların sayısı Aralık 2019'un sonundan bu yana katlanarak artmıştır (Li ve ark. 2020a).

COVID-19'un resmi duyurusundan sonraki ilk 26 günü inceleyen bir çalışmada toplam 1975 vaka ve 56 ölüm kaydedilmiştir. Toplam sayıdaki ölüm oranı yaklaşık 2,84 iken erkek ölümlerinin kadın ölümlerine oranının 3,25:1 olduğu açıklanmıştır. Ortalama ölüm yaşının 75 olduğu, ilk semptomdan ölüme kadar geçen medyan sürenin ise 14 gün olduğu bulunmuştur. Bu süre 70 yaş ve üstündekilerde (11,5 gün), 70 yaşın altındakilere (20 gün) kıyasla daha kısadır. Bu bulgular, hastalığın yaşlılarda gençlere göre daha hızlı ilerleyebileceğini düşündürmektedir (Wang ve ark. 2020) Yüksek tansiyon, diyabet, kalp hastalıkları, solunum hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, endokrin sistem bozuklukları, sindirim sistemi bozuklukları ve kanser gibi kronik hastalık öyküsü olan 80 yaşın üzerindeki hastaların %50'sinde Vaka Ölüm Oranı artmıştır. Çoğu durumda, ölüm nedeni solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ yetmezliğidir (Hosseini ve ark. 2020, Chen ve ark. 2020a). Artmış C-reaktif protein (CRP) ve lenfopeni ile karakterize olan bozulmuş bağışıklığın önemli bir faktörüdür. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin, zayıf bağışıklık fonksiyonları nedeniyle kronik hastalığı olan yaşlı insanları etkileme olasılığı daha yüksektir (Hosseini ve ark. 2020).

COVID-19 pandemisinin ilk 50 gününde, virüsün Çin dışında iki ülkeye daha yayılmasına rağmen küresel toplumun çoğu özellikle endişeli değildi çünkü algı, yalnızca Wuhan deniz ürünleri pazarı ile temas edenlerin enfekte olma olasılığının yüksek olduğu

yönündedir. Bu nedenle 2019-nCoV salgını riski altında olan ülkeler arasında, Çin'e komşu olan ve havayolları aracılığıyla doğrudan Wuhan'a bağlanan ülkeler yer almaktadır. Risk altında olarak işaretlenen ülkelere bazıları Tayvan, Avustralya, Birleşik Arap Emirlikleri, Hong Kong, Japonya ve Tayland'dır (Allam, 2020). Çin dışındaki diğer bölgelerdeki ilk SARS-CoV-2 vakası Ocak 2020'de Tayland'da bildirilmiştir (Tabibzadeh ve ark. 2021).

2.2.2. Etiyoloji

Son 20 yılda dünya, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirüsü (MERS-CoV) gibi çeşitli viral salgınlardan etkilenmiş ve her ikisi de yüksek ölüm oranlarına neden olmuştur (Verstrepen ve ark. 2020). SARS ilk olarak 2002 yılında Çin'in güneyinde ortaya çıkmış viral bir solunum yolu hastalığıdır. SARS koronavirüsü, 2003 yılında tanımlanmış ve muhtemelen yarasalardan geçtiği düşünülmektedir. Hastaların kabaca %20'sinde, ilk başvuru akut solunum sıkıntısı sendromu ile komplike hale gelmiştir. MERS ise ilk olarak 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkan viral bir solunum yolu hastalığıdır. MERS-CoV; Mısır, Etiyopya, İran, Pakistan, Katar, İspanya gibi birçok ülkede görülmüş ve tek hörgüçlü develerde tanımlanmıştır. MERS'in klinik görünümü spesifik olmamaktadır. Şiddetli hastalık durumunda akut solunum sıkıntısına ilerleyebildiği, gastrointestinal semptomlar ve nörolojik belirtiler görülebileceği bildirilmiştir (Petrosillo ve ark. 2020, Verstrepen ve ark. 2020).

Chan ve ark. ve Hui ve ark., SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile yakından ilişkili yeni bir koronavirüs olduğunu doğrulamış ve ikisi arasındaki dizi benzerliğinin %79,5 olduğunu bulmuştur. COVID-19'un, klinik özellikleri açısından SARS'tan çok farklı görünmediği hem filogenetik hem de patogenetik özellikler açısından diğer iki koronavirüs ile daha az yakından ilişkili olan MERS'den de daha az öldürücü olduğu görülmektedir. COVID-19 genellikle daha az şiddetli bir klinik tabloya sahiptir ve bu nedenle toplumda, hastane ortamında sıklıkla bildirilen MERS ve SARS'tan daha kolay yayılabilmektedir (Petrosillo ve ark. 2020). Mevcut verilere göre, 5 erken COVID-19 vakası Huanan deniz ürünleri pazarıyla ilgilidir ve insandan insana bulaşma olasılığı göz ardı edilemez olmuştur (Sun ve ark. 2020). 1 Ocak 2020'de Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı,

virüs salgınıyla bağlantısı nedeniyle süresiz olarak kapatılmıştır (Allam 2020). DSÖ raporu, deniz ürünleri pazarından toplanan çevresel örneklerde SARS-CoV-2'nin tespit edilebileceğini iddia etmiş, ancak belirli bir hayvan türünün SARS-CoV-2'yi taşıyıp taşımadığı ilk başlarda belirlenmemiştir (Sun ve ark. 2020). Mevcut kanıtlar çoğaldıkça bulaşma zincirinin yarasalardan insanlara geçerek başladığı teorisi kuvvetle desteklenmiştir. (Zhou ve ark. 2020, Wu ve ark. 2020, Benvenuto ve ark. 2020).

Huang ve ark. (2020) tarafından yapılan ve Lancet dergisinde yayınlanan bir araştırmaya göre, COVID-19 semptomlarının en erken tarihi olarak 1 Aralık 2019 belirlenmiştir. Bununla birlikte, benzer semptomları olan bireylerin Kasım ayı gibi daha erken bir tarihte hastaneye başvurmuş olabileceğini iddia eden başka kaynaklar da bulunmaktadır. Bu süreçte Wuhan'daki hastanelere söz konusu semptomlarla başvuran tüm hastalar karantina altına alınmıştır (Allam, 2020). Bu salgında, sağlık yetkililerinin yeni bir tür koronavirüs ile uğraştıklarını belirlemeleri yaklaşık 38 gün sürse de Kanadalı teknoloji şirketi olan BlueDot tarafından geliştirilen yapay zeka destekli bir algoritma, dünyanın yeni bir virüs salgını yaşıyor olabileceği hakkında erken uyarılar sağlamıştır (Bowles, 2020). Uyarı, Çinli bilim adamının virüsü tanımlamasından 7 gün önce (Huang ve ark. 2020) ve dünyaya resmi duyuruyu yapan DSÖ'ye bildirmelerinden 9 gün önce gelmiştir (WHO, 2020e). Bu erken uyarı, gelecekteki pandemileri ortaya çıkmadan önce tahmin etmede bilgisayar tahminlerine güvenilebileceğini, dolayısıyla gelecekteki pandemilerin zorluklarına daha erken hazırlıklı olunacağı fikrini desteklemektedir. Olayı takip eden günlerde, vaka raporlama işi uluslararası kuruluş ve DSÖ tarafından devralınmış, daha koordineli ve güvenilir rakamlara ulaşılmasını sağlamıştır (Allam, 2020).

Sürecin başlarında tam olarak ne zaman başladığının bilinmemesinin yanı sıra bulaşma şekli, kuluçka süresi, ilaç ve aşı gibi virüsle ilgili birçok konuda çok az şey bilinmektedir. Virüsün kökeni, hastalar üzerinde kalıcı etkilerinin olup olmayacağı ve hastaların virüse karşı bağışıklık geliştirmesinin mümkün olup olmadığı dahil olmak üzere cevabı belirsiz olan bazı sorular vardır (Allam, 2020). SARS-CoV-2'nin ortalama kuluçka süresinin 3-7 gün olduğu tahmin edilmektedir (aralık, 2-14 gün), bu da SARS-CoV-2'nin uzun bir bulaşma dönemine sahip olduğunu göstermektedir. Kuluçka süresinin uzun olması COVID-19 salgınının kontrol altına alınmasının zorluğunu artırmaktadır. Çalışmalar, ortalama kuluçka süresinin 5,1 gün (aralık: 2,2-11,5 gün) olduğunu göstermiştir (He ve ark.

2021). Bir başka çalışmada ise ortalama kuluçka döneminin 6,4 gün (aralık: 2-14 gün) olduğu tahmin edilmiştir (Lai ve ark. 2020). Yeni koronavirüs, solunum damlacıkları yoluyla insanlar arasında bulaşabilmektedir. Solunum yolu muhtemel tek bulaşma yolu değildir. Yakın temas da aynı zamanda SARS-CoV-2'nin bir iletim kaynağıdır. Örneğin, SARS-CoV-2, gözlerde, ağızda veya burunda mukoz membranlarla doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bulaşabilmektedir (Li ve ark. 2020b) Kanıtlar, SARS-CoV-2'nin solunum damlacıkları, fekal-oral yol, doğrudan temas ve aerosoller yoluyla insandan insana bulaşabileceğini göstermiştir (He ve ark. 2021, Thepmankorn ve ark. 2021). Kış aylarında sıcaklık ve nem düşüktür. Virüsler, düşük sıcaklığın olduğu yerlerde doğrudan veya dolaylı temastan ziyade aerosoller yoluyla daha kolay bulaşmaktadır (He ve ark. 2021) Ancak sıcak ve yağışlı tropikal bölgelerin yağışlı mevsimlerinde aerosol iletimi azalır, doğrudan temasla bulaşma artmaktadır (Tamerius ve ark. 2013). Yüksek sıcaklıklar, virüsün stabilitesini ve viral damlacıkların aerosolizasyon seviyesini azaltabilse de sıcaklık arttıkça yüzeylerde biriken virüs miktarı artmaktadır. İnsan solunum yolu patojenleri (pnömokok gibi bakteriyel patojenler ve kızamıkçık, grip gibi virüsler) genellikle yıllık mevsimsel bir model sergileyerek, kış aylarında görülme sıklığı artıp yaz aylarında azalmaktadır. COVID-19 için daha sıcak mevsimlerde ortadan kalkacağı kesin olarak söylenememektedir ancak daha fazla hasta iyileşmesiyle birlikte oluşan sürü bağışıklığı virüsün bulaşmasını sınırlamaktadır (He ve ark. 2021).

2.2.3. Patofizyoloji

SARS-CoV-2, virüsün spike glikoproteini (S proteini) aracılığıyla konakçı hücrelere girmektedir. S proteini, hücrelere giriş sağlamak için hücre yüzeyindeki ACE2 reseptörlerine bağlanmaktadır (Thepmankorn ve ark. 2021). Zhao ve ark. ACE2'nin SARS-CoV-2 için reseptör olduğunu bulmuştur. Normal insan akciğerinde ACE2, tip I ve II alveolar epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir. Bunlar arasında tip II alveolar hücrelerin %83'ü ACE2 ekspresyonuna sahiptir. Erkeklerin alveolar hücrelerinde kadınlara göre daha yüksek ACE2 seviyesi vardır ve bugüne kadar yayınlanan tüm klinik raporlar, erkeklerin en şiddetli COVID-19 vakalarının %66 ila %75'ini temsil ettiğini göstermektedir (Devaux ve ark. 2020) Asyalılar, alveolar hücrelerinde Beyaz ve Afrika kökenli Amerikalı popülasyonlardan daha yüksek düzeyde ACE2 ekspresyonuna sahiptir. SARS-CoV-2'nin

ACE2'ye bağlanması, alveolar hücrelerde hasara yol açabilen yüksek bir ACE2 ekspresyonuna neden olmaktadır. Alveolar hücrelerde meydana gelen hasarlar, bir dizi sistemik reaksiyonu ve hatta ölümü tetiklemektedir. Bu bilgiler Asyalı erkeklerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha duyarlı olduğunu doğrulamıştır (Sun ve ark. 2020, Zhao ve ark. 2020). Wrapp ve ark. SARS-CoV-2'nin reseptör bağlama yeteneğinin SARS-CoV'den 10 ila 20 kat daha güçlü olduğunu bulmuştur.

ACE2 reseptörleri alveolar epitel hücrelerinin yanı sıra kalp, beyin, akciğerler, ağız mukozası, bağırsaklar ve böbreklerdeki hücrelerde de bulunmaktadır (Thepmankorn ve ark. 2021). Beyinde ACE2 reseptörlerinin ekspresyonu; nöronlarda, endotel hücrelerinde ve arter düz kasında bulunmuştur (Xia ve Lazartigues 2008). SARS ve MERS virüslerine benzer şekilde SARS-CoV-2, kan veya lenfatik yayılım yoluyla kan-beyin bariyerini geçerek serebral dokulara girebilmektedir. Ayrıca olfaktör bulbusu içeren üst nazal transkribriyal yolla da serebral dokulara ulaşabilmektedir ve burası S proteini aracılığıyla virüsün ACE2 reseptörlerine bağlandığı yerdir. SARS-CoV-2 tarafından beyin sapının viral invazyonu, beyin sapı disfonksiyonu ve solunum yetmezliğiyle sonuçlanabilmektedir (Thepmankorn ve ark. 2021). ACE2 reseptörleri, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) düzenleyen ve böylece kan basıncını kontrol edebilen bir peptidazdır. Bu nedenle hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların COVID-19 hastalığında en sık görülen komorbidite nedenleri olması şaşırtıcı bir durum olmamaktadır (Devaux ve ark. 2020).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar genellikle ciddi viral pnömoni ile hastaneye başvurmaktadır (Mohamadian ve ark. 2021). SARS-CoV-2'nin alt solunum yollarına yayılmadan önce üst solunum yollarını ele geçirdiği öne sürülmüştür (Petrosillo ve ark. 2020). Virüs dokularda yayılarak çoğalabilmekte, ardından bağışıklık fonksiyon bozukluğunu ve iltihabı tetikleyebilmektedir. Viral invazyon üzerine enfekte olmuş solunum mukozal hücreleri IFN-a ve IFN-p gibi tip I interferonlar (IFN); enfekte olmamış hücrelerin viral replikasyona karşı direncini indükler, dendritik hücreleri ve makrofajları aktive ederek birkaç pro-inflamatuar sitokinin salınmasını teşvik eder ve sonunda tip II interferon IFN-y'nin salgılanması yoluyla virüs bulaşmış hücreleri öldürmek için doğal öldürücü hücreleri aktive etmektedir. (Thepmankorn ve ark. 2021).

SARS-CoV-2'nin neden olduğu doku hasarı, proinflamatuar sitokinlerin aşırı salgılanmasına, granüositler ve makrofajlar gibi diğer proinflamatuar hücrelerin dahil

edilmesine yol açmaktadır. Bu, bir makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya yaygın olarak sitokin fırtınası (SF) olarak adlandırılan sistemik bir inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır (Felsenstein ve ark. 2020). Enfekte hücreler tarafından üretilen sitokinler, sırayla vasküler geçirgenliği artıran, bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerini toplayan ve akut faz yanıtını oluşturan alveolar makrofajları toplamaktadır. Enfekte hücrelerin ve bağışıklık hücreleri aracılığıyla öldürülen hücrelerin neden olduğu doku hasarı, alveoler ödem oluşturarak hipoksiye yol açmaktadır. Hem doğuştan gelen hem de adaptif olan bağışıklık yanıtının hiperaktivasyonu, sitokin fırtınasına neden olmaktadır (Anka ve ark. 2021). Sitokin fırtınası, SARS, MERS, H5N1 ve H7N9 influenza ve diğer solunum yolu virüslerinde de gözlenmiştir (Thepmankorn ve ark. 2021).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalardan elde edilen yayınlanmış veriler, ciddi vakaların genellikle akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerleyen bir sitokin fırtınası olduğunu göstermiştir (Qin ve ark. 2020). COVID-19'un bağışıklık profili, serolojik belirteçler ve klinik özellikler gibi çeşitli yönlerinin diğer viral enfeksiyonlara benzer olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında, birkaç sitokin ve kemokinin, hastalığın hafif evresinden şiddetli evresine kadar farklı düzeylerde olduğu ve hastalığın ciddiyetinin proinflamatuvar sitokinlerin seviyesi ve hücresel bağışıklık profili ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Anka ve ark. 2021). SARS ile ilişkili sitokin fırtınasının aksine, SARS-CoV-2'nin neden olduğu fırtına, T-yardımcı 2 (Th2) hücreleri tarafından salınan anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-4 ve IL-10'un artmasıyla ilişkilidir. Buna ek olarak SARS-COV-2 ile enfekte hastaların plazmasında şunların arttığı bulunmuştur: IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 α , G-CSF ve TNF- α . (Huang ve ark. 2020). Ayrıca, bu yüksek seviyelerin başka bir çalışmada hastalık şiddeti ile korele olduğu görülmüştür. Plazmada daha yüksek IL-2 ve IL-6 seviyeleri, yukarıda belirtilenlere ek olarak şiddetli enfeksiyonda gözlenmiştir (Qin ve ark. 2020) Her iki çalışma da bu artan sitokin seviyeleri ile kötüleşen akciğer hasarı arasındaki korelasyonu bildirmiştir. SF'na önemli katkıda bulunan yüksek bir IL-6 seviyesi hem hafif hem de şiddetli SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalarda gözlenmiştir ve bu sitokin seviyesinde ciddi hastalık progresyonu olan hastalarda hafif veya non-hastalıklı olanlara göre önemli bir artış gözlenmiştir (Anka ve ark. 2021, Qin ve ark. 2020). Bununla birlikte, şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonunda toplam T hücre sayıları, daha ılımlı vakalardakinden önemli ölçüde daha düşüktür. Bu da COVID-19 hastalarında, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili ilerleyici T hücresi kaybı olduğunu göstermektedir (Thepmankorn ve ark. 2021).

COVID-19'un öncelikle bir solunum yolu hastalığı olduğu bilinmesine rağmen hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerini etkileyen nörolojik komplikasyonlar da bildirilmiştir ve anormal sitokin düzeylerinin bu komplikasyonları nasıl hızlandırabileceği araştırılmaktadır (Thepmankorn ve ark 2021). COVID-19 immünopatolojisindeki ilerleme, hastaların yönetimi için aşılardan ve bloke edici antikorların geliştirilmesine yol göstermesi umulmaktadır (Anka ve ark. 2021).

2.2.4. Belirti ve Bulgular

COVID-19 hastalığının en yaygın klinik semptomları; kuru öksürük, ateş ve nefes darlığıdır. Bazı hastalar ayrıca boğaz ağrısı, baş ağrısı, göğüs ağrısı, burun akıntısı, miyalji, yorgunluk, kusma ve ishal gibi başka belirtiler de yaşamaktadır (Hosseini ve ark. 2020, Chen 2020a, Thepmankorn ve ark. 2021). Çoğu vaka hafif gibi görünse de tüm hastaların göğüs röntgeni üzerinde buzlu cam akciğer görüntüsü gibi pulmoner belirtileri vardır (Hosseini ve ark. 2020). Bulgular, hastaların çoğunda (%81) hastalığın hafif olduğunu ve sadece birkaçında ciddi pnömoni, akciğer ödemi, akut solunum sıkıntısı sendromu veya farklı organ hasarları geliştirdiğini ve vaka mortalite oranının %2,3 olduğunu göstermiştir (Chen ve ark. 2020a). Yaşlı ve ağır hastalar en savunmasız nüfus grubudur (Carod-Artal 2020).

Ocak 2020'de 552 merkezde hastaneye kaldırılan toplam 1099 Covid-19 hastası için klinik semptomlar ve sonuçlara ilişkin veriler elde edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 47 (aralık 35-58 yaş) iken %0,9'u 15 yaşından küçüktür. %58,1'ini erkekler, %41,9'unu ise kadınlar oluşturmaktadır. En sık görülen semptom olan ateş, hastaların %43,8'inde hastaneye başvuru anında mevcutken, %88,7'sinde yatış sırasında gelişmiştir. İkinci en sık semptom öksürüktür (%67,8). Mide bulantısı/kusma (%5,0) ve ishal (%3,8) yaygın değildir. Genel nüfus içinde, %23,7'sinde en az bir eşlik eden hastalık (örneğin, hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) vardır (Guan ve ark. 2020). Hipertansiyon (%24), diabetes mellitus (%16), iskemik kalp hastalığı (%6), serebrovasküler hastalık (%2,3) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%3,5), COVID-19'un şiddetli formlarında en sık görülen komorbiditelerdir (Carod-Artal 2020). Hastalar tipik olarak bilateral periferik buzlu cam opasiteleriyle anormal göğüs BT bulguları ve subsegmental konsolidasyon ile seyreden bilateral pnömoni ile başvurmaktadır. Komplikasyonlar arasında

akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, kalpte hasar ve ikincil enfeksiyonlar bulunmaktadır. COVID-19 esas olarak bir solunum yolu hastalığı olmasına rağmen, ciddi prognozla ilişkili hem merkezi hem de periferik sinir sistemini içeren nörolojik belirtilere dair artan kanıtlar vardır (Helms ve ark. 2020, Mao ve ark. 2020).

2.2.4.1. Pulmoner Sistem Tutulumu

SARS-CoV-2, ACE-2 reseptörünü kullanarak pulmoner epitel hücrelerini enfekte etmekte ve yine ACE-2 reseptörleri aracılığıyla makrofajları enfekte etmektedir. Makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri; interlökin IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) dahil olmak üzere sitokinlerin sürekli yükselmesi yoluyla aktive olurlar, bu da tip 2 pnömosit apoptozis ile sonuçlanmakta ve bazı hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açmaktadır. Konak yanıtları bazen pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı reaksiyonu ile güçlendirilmektedir. Bu sitokin fırtınası, akut solunum sıkıntısı sendromu gibi COVID-19'un bazı ciddi sonuçlarından sorumludur. Hipoksemi ve bilateral akciğer infiltrasyonu; endotel hasarı ve aşırı sitokinden kaynaklanan ciddi viral pnömoniye anımsatan özelliklerdendir (Mohan ve ark. 2020, Jose ve ark. 2020).

2.2.4.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

COVID-19 hastalarında öncelikli olarak solunum semptomları görülse de ciddi kardiyak hasar olduğu ve altta yatan kardiyovasküler hastalık (KVH) durumunda ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (Zheng ve ark. 2020). SARS-CoV-2 ile ilişkili miyokard hasarı, Wuhan'da COVID-19 teşhisi konan 41 hastanın 5'inde meydana gelmiş ve bu durum esas olarak yüksek kardiyak troponin I seviyesi göstermiştir (>28 pg/ ml). Miyokard yaralanması olan beş hastadan dördü yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınmıştır. YBÜ'de tedavi edilen hastalarda kan basıncı seviyeleri, YBÜ'de tedavi edilmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksektir (ortalama sistolik kan basıncı 122 mmHg'ye karşı 145 mmHg; $P < 0,001$) (Huang ve ark. 2020). COVID-19 hastalarında kardiyovasküler etkilerin araştırıldığı bir başka çalışmada, 187 hastanın 66'sında hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve kardiyomiyopati dahil olmak üzere altta yatan KVH bulunmaktadır. Bu hastaların 52'sinde yüksek troponin

seviyeleri ile gösterilen miyokard hasarı bulunmaktadır (Guo ve ark. 2020). Ayrıca medulla oblongata'da SARS-CoV-2 enfeksiyonu varlığının, kardiyorespiratuar yetmezlikte olası bir rol oynadığı düşünülmektedir (Ritschel ve ark. 2021).

2.2.4.3. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Çeşitli ülkelerden yapılan araştırmalar, COVID-19 hastalarında başta bulantı, karın ağrısı ve ishal olmak üzere çeşitli Gastrointestinal (GI) semptomları bildirmiştir (Galanopoulos ve ark. 2020, Guan ve ark. 2020). 651 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların 74'ünde en az bir GI semptom bulunmaktadır. Bu hastaların %10,8'ine önceden karaciğer hastalığı tanısı konmuştur (Jin ve ark. 2020). Onaylanmış COVID-19 hastalarında GI semptomları bildiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, toplu prevalans genel olarak %18 iken; ishal, mide bulantısı / kusma veya karın ağrısı sırasıyla %13, 10 ve 9 olarak rapor edilmiştir (Guan ve ark. 2020). Bu semptomlar COVID-19 hastalarında erken ortaya çıkıp hastalığın seyri sırasında kötüleşebilmektedir. Yalnızca GI semptomları ile başvuran hastalarda, genellikle hastalık tanısında ve ilk solunum semptomlarının ortaya çıkma süresinde bir gecikme vardır. Bu da bu hastaları viral yayılım kaynağı haline getirmektedir. Bu nedenle, GI semptomlar COVID-19'da ayrı bir öneme sahiptir. Dışkıda viral RNA varlığı yaygındır ve negatif solunum örneklerinden sonra bile dışkı testleri pozitif olabilmektedir. Sindirim semptomlarının kesin insidansı bir tartışma konusudur (Galanopoulos ve ark. 2020).

2.2.4.4. Sinir Sistemi Tutulumu

COVID-19 olan hastalarda merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi tutulumu olabilmekte bu da morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. MSS'de SARS-CoV-2'nin doğrudan tespiti, immünohistokimyasal yöntemler ve moleküler analizler yardımıyla sağlanabilmektedir (Ritschel ve ark. 2021). Moriguchi ve ark. (2020) menenjitik ve ensefalitik belirtileri olan bir hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) SARS-CoV-2 RNA varlığını kanıtlamıştır. Ayrıca yakın zamanda doğrulanmış COVID-19 hastalarının ölüm sonrası beyin dokusu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmiştir. Bu çalışmalar

potansiyel olarak virüsün bir dereceye kadar nörotropik potansiyelini göstermektedir. SARS-CoV-2'nin nöroinvasivliği henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da çok sayıda kanıt, MSS'ye nüfuz etmek için hem hematojen hem de nöronal yolun kullanılabileceğini vurgulamaktadır (Harapan ve Yoo 2021, Ritschel ve ark. 2021). Ayrıca olfaktör ve servikal lenfatik kan damarlarından oluşan glifatik sistem de bir enfeksiyon yolu olarak tartışılmaktadır. Ek olarak, koronavirüsler, lökosit kaçakçılığı ilkesine göre kan beyin bariyerini geçebilen lökositleri enfekte etmektedir (Ritschel ve ark. 2021). Bu şekilde SARS-CoV-2, ACE2 reseptörleri yoluyla enfekte olmuş bağışıklık hücrelerinin beyine girmesine neden olduğundan MSS'ye giriş için bir Truva atı görevi görmektedir (Ritschel ve ark. 2021, Schirinzi ve ark. 2021).

Virüs, koku alma yoluyla MSS'yi işgal edebilmektedir. Olfaktör sinirler ve bulbus, virüsün nazal epitelyum ve MSS arasında retrograd nöronal taşınmasına izin verecek şekilde organize edilmiştir (Tsivgoulis ve ark. 2021). SARS-CoV-2, üst solunum yolları aracılığıyla nazal epitele ulaşır sustentaküler ve bazal olfaktör epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu hücrelere girdikten sonra virüs, olfaktör bulbusun kribriiform plakları sayesinde olfaktör sinirler boyunca retrograd taşınma yoluyla MSS'ye doğru ilerlemektedir (Jesuthasan ve ark. 2021). ACE2'nin olfaktör nöroepitelyumda (özellikle sustentaküler hücreler) yaygın olarak eksprese edildiğini gösteren çalışmaların yanı sıra, viral enfeksiyon ve replikasyonun olfaktör mukozanın apikal tabakasında meydana geldiğini gösteren bulgular, bunu daha da desteklemektedir (Tsivgoulis ve ark. 2021). MSS penetrasyonunun başka bir mekanizması, virüsün dolaşıma hematojen yolla yayılmasıdır. SARS-CoV-2; enfeksiyon, replikasyon ve epitel hücrelerden (en tipik olarak alveolar ve solunum epitel hücrelerinden) salınım yoluyla kan dolaşımına girmektedir. Dolaşımdaki sitokinler, virüsün ve bağışıklık hücrelerinin MSS'ye geçişine izin vermek için kan beyin bariyerinde geçirgenliği artırmaktadır. Böylece viremi, birden fazla dokuya yayılmaya izin vermektedir. (Jesuthasan ve ark. 2021). Virüsün periferik sinirler yoluyla MSS'ye girişi, başka bir varsayımsal yoldur. Periferik sinir uçlarında ACE2 ekspresyonu, virüsün MSS'ye trans-sinaptik yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Örneğin oral mukozadaki ACE2 reseptör ekspresyonu, trigeminal sinirin mandibular bölümü boyunca MSS'ye yayılmasına izin vermektedir (Jesuthasan ve ark. 2021).

COVID-19'da nörolojik bozuklukların gelişiminde rol oynadığı bildirilen nöropatolojik mekanizmalar, hipoksik beyin hasarı ve immün aracılı hasardır. Hipoksik beyin hasarının, virüsün alveolar hücrelerde proliferasyonunun neden olduğu alveolar gaz değişim bozukluklarına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Daha önce bahsedildiği gibi, sitokin fırtınasına neden olan şiddetli bağışıklık tepkisi de nörolojik belirtilerin gelişmesine yol açabilmektedir (Mohan ve ark. 2021). Ölüm sonrası yapılan çalışmalarda; neokorteks ve hipotalamus nöronlarının beyin omurilik sıvısında ve sitoplazmasında nöronal dejenerasyon, nekroz, ödem, glial hücre hiperplazisi ve hücrel sızıntılarda viral partiküller bulunmuştur. Farelerle yapılan bir çalışma, SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sistemine yayılma yolunun olfaktor bulbus yoluyla olduğunu, diğer komşu bölgelere yayıldığını ve ciddi perivasküler inflamasyon ve menenjit oluşturduğunu göstermiştir. İyileşen hastalarda SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sisteminde uzun süre gizli kaldığı, nörolojik komplikasyonları yeniden aktive edip tetikleyebildiği öne sürülmüştür. Pandemi istatistikleri, olası uzun vadeli kalıcı nörolojik sekeller için düzenli tarama ile, asemptomatik olarak kabul edilenler de dahil olmak üzere, COVID-19'lu tüm hastaların dikkatli ve sürekli takibinin gerekliliğini vurgulamaktadır (Camargo-Martínez ve ark. 2021).

2.2.4.4.1. Nörolojik Semptomlar ve Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarındaki nörolojik semptomlar, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuna bağlı semptomlar (baş dönmesi, baş ağrısı, bilinç bozukluğu, akut serebrovasküler hastalık, ataksi ve nöbet), periferik sinir sistemi (PSS) tutulumuna bağlı semptomlar (tat bozukluğu, koku bozukluğu, görme bozukluğu ve sinir ağrısı) ve iskelet kası hasarı ile ilgili semptomlar olmak üzere üç farklı grupta ele alınmaktadır (Sharifian-Dorche ve ark. 2020, Mao ve ark. 2020). Mao ve ark. (2020) koronavirüs hastalığına yakalanmış 214 hastanın nörolojik belirtilerini incelemek için yaptıkları çalışmada; MSS tutulumu olan 53, PSS tutulumu olan 19 ve iskelet kası hasarı gözlemlenen 23 kişiye rastlanmıştır.

COVID-19 hastaları arasında nörolojik tutulum prevalansı, SARS-CoV-2'den enfekte olan kişi sayısı göz önüne alındığında ilk başlarda nispeten düşük olsa da devam eden pandemi nedeniyle mutlak sayı katlanarak artmıştır. Konfüzyon, ajitasyon, baş ağrısı, genel kas güçsüzlüğü, deliryum ve bilinç bozuklukları gibi nörolojik semptom ve bulguların

çoğu spesifik olmadığı için, klinisyenlerin sinir sisteminin doğrudan tutulumu ile nörolojik tutulumu arasında ayırım yapması zorlaşmıştır (Ladopoulos ve ark. 2021). En sık bildirilen nörolojik belirtiler anozmi, aguzi ve baş ağrısıdır (Camargo-Martínez ve ark. 2021). Toplam 63 makalede sunulan 157 farklı nörolojik belirtiden, 5 olası grup elde edilmiş ve hastalar grup başına sadece bir kez dahil edilmiştir. Prevalans sırasına göre nörolojik belirtiler şu şekildedir: mental durumda değişiklik (%52,5), duyuşal değişiklikler (%19,7), motor değişiklikler (%17,7), diğerleri (%5,5) ve nöbetler (%4,6). Kadınların baskın olduğu tek grup duyuşal değişikliklerdir (%51,7). Hiçbir grup tanımlanmış bir erkek baskınlığına sahip değildir. Derlemede en sık rastlanan bulgu mental durum değişikliği olmuştur (%52,5) (Mohan ve ark. 2021).

Chicago, Illinois'de bir hastane ağı içinde yürütölen çalışmalar arasında, nörolojik belirtiler yaklaşık %42'sinde COVID-19 başlangıcında, %63'ünde hastaneye yatışta ve %82'sinde hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda görölmüştür. Çin'de hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %36'sında ve Avrupa'daki COVID-19 hastalarının yaklaşık %60'ında benzer bulgular elde edilmiştir. Frekanslardaki farklılıklar, ACE 2 reseptör polimorfizmi gibi genetik faktörlerin yanı sıra SARS-CoV-2 varyasyonlarına dayanmaktadır. Yapılan son çalışmalar önceden kronik nörolojik bozuklukları olan COVID-19 hastalarında daha yüksek mortalite oranlarına işaret etmektedir (Harapan ve Yoo 2021).

Şiddetli enfeksiyonu olanlarda akut serebrovasküler hastalıklar, bilinç bozukluğu ve iskelet kası yaralanmasını içeren nörolojik tutulum daha fazla olmaktadır (Mao ve ark. 2020). Bildirilen en yaygın nörolojik komplikasyonlardan bazıları ise ensefalit (Garg 2020, Xiang ve ark. 2020), ensefalopati (Garg 2020, Helms ve ark. 2020), menenjit (Moriguchi ve ark. 2020), iskemik inme (Chowdhary ve ark. 2020, Viguier ve ark. 2020, Beyrouti ve ark. 2020), akut nekrotizan ensefalopati (Poyiadji ve ark. 2020), ve Guillain-Barré sendromu'dur (GBS) (Garg 2020, Zhao ve ark. 2020, Toscano ve ark. 2020). Bu hastaların klinik durumları kötüleşebilmekte ve hastalar daha erken ölebilmektedir. 9 Şubat 2020 itibarıyla yapılan bir çalışmada dahil edilen 214 hastanın 88'inde (%41,1) şiddetli enfeksiyon ve 126'sında (%58,9) ağır olmayan enfeksiyon bulunmuştur. Bunlardan 78'inde (%36,4) MSS, PSS ve iskelet kaslarını içeren çeşitli nörolojik belirtiler bulunmaktadır. Şiddetli olmayan enfeksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli enfeksiyonu olan hastalar daha yaşlı ve hipertansiyon öyküsüne sahiplerdir ancak ateş ve öksürük gibi daha az tipik semptomları

vardır (Mao ve ark. 2020). Nörolojik belirtilerin çoğu hastalığın erken döneminde ortaya çıkmıştır (ortalama hastaneye başvuru süresi 1-2 gündür). COVID-19'un tipik semptomları (ateş, öksürük, iştahsızlık ve ishal) olmayan bazı hastalar, başvuru semptomları olarak sadece nörolojik belirtilerle hastaneye gelmiştir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarının nörolojik belirtilerine, özellikle de ölümlerine neden olabilecek ciddi enfeksiyonları olan hastaların nörolojik belirtilerine çok dikkat edilmesi gerekmektedir (Mao ve ark. 2020).

Tat ve Koku Kaybı: Erken hastalık evresinde görülen önemli nörolojik semptomlar arasında hypogeusia (tat kaybı) ve hyposmia (koku kaybı) sıklıkla bildirilmektedir. Bu semptomlar COVID-19'un erken teşhisinde önemli bir faktör haline gelmiştir (Verstrepen ve ark. 2020). Bunun nedeni olarak SARS-CoV-2'nin kafatasına lamina cribrosa yoluyla girerek bulbus olfactoriusu doğrudan etkilemesi gösterilmektedir (Baig ve ark. 2020). Bulbus olfactoriusta görülen MRG anormallikleri birkaç farklı çalışmada rapor edilmiştir. 25 yaşında kadın hastada anosmia bulgusu ile birlikte bulbus olfactorius ve sağ gyrus rectus'ta hiperintens sinyaller bulunmuştur. Bu hastada 28 gün sonra tekrar MRG bakıldığında bulbus olfactoriusta daha az hiperintensite görülmüş ve korteksteki sinyal değişimi tamamen ortadan kalkmıştır (Politi ve ark. 2020).

Anozmi/hipozmi, toplam vakaların %33,9-68,0'ini oluşturan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlıca semptomlarından biri olarak kabul edilmektedir. COVID-19 hastalarındaki koku alma disfonksiyonu ölçülebilir ve objektif olarak değerlendirilebilmektedir. Nazal epitel hasarı, tezahür olarak anosmiye neden olan öne sürülen mekanizmadır. Bununla birlikte, bazı MRG çalışmaları, koku alma ile ilişkili kortikal alanlarda (örneğin, arka girus rektus) bilateral olfaktör bulb FLAIR sinyal hiperintensiteleri ve ödemin yanı sıra sinyal anormallikleri göstermiştir. MSS tutulumu sadece viremili kritik hastalarda hematojen olarak değil, aynı zamanda nazal epitel ve koku alma siniri yoluyla da olabileceğinden, bu bulgular SARS-CoV-2'nin nörotropizmiyle ilgili ilk hipotezi desteklemektedir (Ladopoulos ve ark. 2021). Ek olarak, kalıcı anosmisi olan COVID-19 hastalarında bulbus olfactorius atrofi bildirilmiştir (Ladopoulos ve ark. 2021, Tsivgoulis ve ark. 2021).

Baş Ağrısı: Bir dizi çalışmada baş ağrısının en yaygın spesifik olmayan nörolojik semptom olduğu bildirilmiştir. Baş ağrısı prevalansı, çalışmaların vaka sayısına bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, bazı yazarlar tüm COVID-19 hastalarının yaklaşık %6 ve %8'inin

baş ağrısı ile başvurduğunu gözlemlerken, diğerleri yaklaşık %20 ve %25 gibi çok daha yüksek bir prevalans önermektedir. %14,7 baş ağrısının tahmini prevalansıdır. Çalışmalar; ateş, öksürük, kas ağrısı/yorgunluk ve nefes darlığından sonra baş ağrısının COVID-19'un en sık görülen beşinci semptomu olduğunu göstermektedir. Daha önce kişisel baş ağrısı öyküsü olmayan kişilerde yeni bir günlük baş ağrısının başlaması, baş ağrısı ile COVID-19 arasında nedensel bir ilişki olduğunu ve şiddetli ağrının daha sıklıkla prodromal bir semptom olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Baş ağrısı ayrıca bazı vakalarda ilk COVID-19 semptomu olarak tanımlanmıştır (Harapan ve Yoo, 2021).

Miyalji: Miyalji, COVID-19 hastalarında görülen yaygın bir semptomdur. Miyaljinin prevalansı çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermekte olup, %3,36'dan başlayıp %64'ün üzerine çıkan değer aralığında değişmektedir ve tahmini prevalans yaklaşık %19,3'tür. Yaygın inflamasyon ve sitokin fırtınasının miyaljinin patofizyolojik arka planı olabileceği öne sürülmüştür (Harapan ve Yoo, 2021).

Konfüzyon: İngiltere'den bir vaka çalışması, akut konfüzyon/deliryumun birincil tezahür olabileceğini ve açık solunum semptomları olmaksızın COVID-19'un tek başvuru semptomu olabileceğini göstermektedir (Butt ve ark. 2020). Çin'de yapılan bir çalışma, kafa karışıklığının prevalansını yaklaşık %9 olarak tahmin etmektedir (Chen ve ark. 2020a). Deliryum etiyolojisinden bağımsız olarak, deliryum tek başvuru semptomu olabileceğinden, hastaneler test kriterleri listesine mental durum değişikliklerini eklemeyi düşünmelidir (Beach ve ark. 2020).

Baş Dönmesi: COVID-19 hastalarının nörolojik özelliklerine ilişkin yapılan sistemik bir derlemede baş dönmesi prevalansı %8,77 bulunmuştur. Geriye dönük, gözlemsel bir vaka serisi baş dönmesinin baş ağrısından bile önce gelen nörolojik bulgu olduğunu tanımlamaktadır (Mao ve ark. 2020). Bir vaka raporu dikkat çekici bir şekilde ateş, öksürük ve baş ağrısı gibi başka tipik semptomları olmayan, ani başlayan baş dönmesi ve boğaz kuruluğu olan COVID-19 hastasını göstermektedir (Kong ve ark. 2020). Baş dönmesi ilk bakışta COVID-19 ile alakasız gibi görünse de özellikle yaygın solunum yolu semptomlarının yokluğunda COVID-19'un neden olabileceği bu nörolojik semptom konusunda klinisyenler dikkatli olmalıdır (Harapan ve Yoo, 2021).

Akut Serebrovasküler Hastalık: Serebrovasküler belirtiler, hemorajik ve iskemik hastalıklar olarak ayrılmaktadır. ACE2 reseptörünün sirkumventriküler organların epitel hücrelerine bağlanması, serebral dolaşımdaki kan basıncı homeostazının düzensizliğine yol açarak anevrizma yırtılmasına ve intraserebral kanamalara neden olmaktadır. COVID-19'un solunum sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle bozulmuş gaz değişimi, MSS'ye yetersiz oksijen iletimi ile sonuçlanmaktadır. Kardiyovasküler yetmezlik ayrıca sistemik hipotansiyona ve MSS'ye azalmış perfüzyona neden olabilmektedir. Ayrıca, dolaşımdaki proinflatuar sitokinler, çeşitli trombotik komplikasyon riskini artırmak için periferde ve serebrovasküler yapıda koagülasyon kaskadına ve damar duvarı inflamasyonunun aktivasyonuna yol açmaktadır (Jesuthasan ve ark. 2021). Çeşitli çalışmalar COVID-19 ve inme arasında bir ilişki bulmuştur. Correia ve ark. (2020) nörolojik belirtilerle başvuran COVID-19 tanısı konan toplam 409 hastayı içeren sistematik bir inceleme yapmış ve 6 (%1,4) hastada akut serebrovasküler hastalık olduğunu bulmuştur. Aynı şekilde, Fraiman ve ark. (2020) çoğunlukla iskemik inme (%82) olmak üzere serebrovasküler hastalık ile başvuran COVID-19'lu 275 hastadan oluşan bir popülasyonu tanımlamıştır. Fridman ve ark. (2020) tarafından yapılan sistematik bir derlemede, kabul edilen COVID-19 pozitif hastalarda iskemik inmeden etkilenen %45'lik bir ölüm oranı bildirilmiştir.

Ensefalopati: Ensefalopati, nöronal hasar ve sinir hücrelerinin lezyonlarını içeren beyin dokusundaki patojenlere bağlı iltihaplanmayı ifade etmektedir. Akut bir görünüm ile karakterizedir ve ateş, baş ağrısı, kusma, nöbetler ve farkındalık bozuklukları viral ensefalitin erken tespiti için kritik olan belirtilerdir. Beijing Ditan Medical tedavi grubu, genom dizilimi yoluyla COVID-19 hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) SARSCoV-2 kanıtı bulmuş ve böylece tanısal olarak viral ensefalit vakası doğrulanmıştır (Parsamanesh ve ark 2021). Poyiadji ve ark. (2020) COVID-19 ile ilişkili akut nekrotizan hemorajik ensefalopatinin bildirilen ilk vakasını sunmuştur. Akut nekrotizan ensefalopati (ANE), influenza ve diğer viral enfeksiyonların nadir bir komplikasyonudur ve doğrudan viral invazyon veya paraenfeksiyöz demiyelinizasyon olmaksızın kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olan intrakraniyal sitokin fırtınaları ile ilişkilendirilmiştir. Ağırlıklı olarak pediatrik popülasyonda tanımlanmakla birlikte, ANE'nin yetişkinlerde de ortaya çıktığı bilinmektedir. En karakteristik görüntüleme özelliği, değişmez talamik tutulumlu simetrik, multifokal lezyonlardır. Diğer yaygın olarak tutulan yerler arasında beyin sapı, serebral beyaz cevher ve serebellum yer almaktadır (Poyiadji ve ark. 2020).

Guillain-Barré Sendromu: Guillain-Barré sendromu (GBS), vücudun bağışıklık sisteminin yanlışlıkla PSS'nin bir kısmına saldırdığı nadir görülen bir nörolojik durumdur ve COVID-19'da periferik sinir sistemi tutulumunun bir örneğidir (Jha ve ark. 2021). Zhao ve ark. (2020) Guillain-Barré sendromu ile birlikte ortaya çıkan ilk COVID-19 vakasını sunmuştur. GBS, solunum yolu/gastrointestinal enfeksiyondan sonra gelişebilen akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP) olarak da bilinmektedir. Enfekte eden virüslerin muhtemelen periferik sinirlerin bileşenlerine benzer epitoplara paylaştığı (otoreaktif B veya T hücrelerini aktive eden) virüslerin moleküler bir taklit mekanizmasının, oluşumundan sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Bağışıklık sistemi, nöronal disfonksiyona neden olan antikörler üretmektedir (Jha ve ark. 2021).

Parkinson: Viral enfeksiyonlar ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkinin kökleri, grip salgınının ardından bir dizi ensefalitik parkinsonizmin gözlemlendiği yirminci yüzyılın başlarıdır. Viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıkların Parkinson riskini %20 arttırdığı gösterilmiştir. Bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar, virüsler tarafından merkezi sinir sistemi (MSS) istilası ve dopaminerjik hücrelerin substantia nigra pars compacta'daki kaybı nedeniyle doğrudan bir nöronal hasar olmasıdır. SARS-CoV2 tarafından MSS kolonizasyonu kanıtlanmış olmasına rağmen, moleküler düzeyde nöronlar üzerindeki sonuçları sadece varsayımsal olarak yapılmıştır. COVID-19'lu birçok hasta Parkinsonun iki klasik prodromal özelliği olan anosmi ve ageusia'dan şikayet etmiştir. Aslında SARS-CoV2, tractus olfactorius aracılığıyla beyni istila edebilmekte ve piriforma, infralimbik kortekse, bazal ganglionlara ve beyin sapına doğru yayılabilmektedir. Nöropatolojik kanıtlar, Parkinsonda Lewy cisimciği birikiminin esas olarak koku alma yolunda lokalize olduğunu ve daha sonra koku alma sistemi bağlantılarını takiben nöronal dejenerasyona neden olan diğer beyin yapılarına yayıldığını göstermektedir. SARS-CoV2 yayılımı ile Parkinson nöropatolojisinin yayılması arasındaki bu potansiyel örtüşme, COVID-19'lu bazı hastaların koku alma duyusunun iyileşmediğini (veya kısmen iyileşmediğini) düşünürsek ileriki zamanlar için endişe verici bir durum olmaktadır (Schirinzi ve ark. 2021).

2.2.5. Tanı Kriterleri ve Görüntüleme Yöntemleri

Real-Time PCR: “Real-time PCR” teknolojisi DNA ya da mRNA örneklerinin çoğaltılmasını ve örnek miktarını tek bir tüpte tespit edebilen son yıllarda popüler olmuş bir yöntemdir. Gerçek zamanlı RT-PCR testi, bilim adamlarının sonuçları neredeyse anında görmelerini sağlamak için floresan boya kullanılmaktadır. Gen anlatımının belirlenmesi, farklılaşma ve patolojik durumların daha iyi anlaşılabilmesi için çok önemlidir. Medikal araştırmalarda ve moleküler tanı çalışmalarında biyolojik materyallerle çalışırken çok sayıda doku örneğine veya hücre miktarına ihtiyaç duyulmaktadır. “Real-time PCR” metodu ile çok az miktardaki biyolojik örnek hızlı ve güvenilir bir şekilde ortaya koyulabilmektedir (Klein, 2002).

Berlin'deki Alman Enfeksiyon Araştırma Merkezi'nden bir araştırmacı ekip, koronavirüsü tanımlamaya yardımcı olabilecek ilk tanı testinin bir prototipini başarıyla geliştirmiştir. Laboratuvar testleri, DSÖ tarafından teşhis için bir kılavuz olarak onaylanıp yayınlanarak ve dünyadaki ilk test kiti olmuştur (Allam, 2020). Viral RNA amplifikasyonuna dayalı tanı teknikleri, özellikle qRT-PCR (kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu), COVID-19 için en çok kullanılan tanı yöntemidir. Mükemmel tanısal özgüllüğe sahip olmayan diğer moleküler testlerin aksine, qRT-PCR neredeyse %100 oranda özgüllüğü bulunmaktadır. Bu da RT-PCR'nin altın standart moleküler tanı testi olmasına yol açmıştır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 virüsü için RT-PCR testi, yöntemin kullanılma biçiminde iyileştirmeler gerektiren bazı noktalara sahiptir. İmmünoagnostik testlerde olduğu gibi, RT-PCR testi, gerçek pozitif ve gerçek negatif COVID-19 ile enfekte olmuş bireyleri ayırt etmede zorluklar yaşayabilmektedir. Test, klinik sonuçları olan şüpheli ve doğrulanmış hastaların önemli bir kısmında başarısız olmaktadır. RT-PCR testinin genel duyarlılığının nazofaringeal sürüntü örneklerinde %45-60 arasında olduğu bildirilmektedir (Teymouri ve ark. 2021). Örneğin, Linton ve ark. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 213 hastada hastalığın başlangıcından itibaren ilk yedi gün içinde tükürük için %11, nazal için %27 ve boğaz sürüntüleri için %40 yanlış negatiflik oranı bildirmiştir. Sonuç olarak, yalnızca PCR test sonuçlarına güvenmemek ve diğer klinik kanıtları dikkate almak akıllıca bir önlem olmaktadır. Ayrıca, RT-PCR test sonuçlarındaki zorluklar göz önüne alındığında, testin zaman içinde ve birden fazla numune üzerinde tekrarlanması testin genel hassasiyetini artırmaktadır (Teymouri ve ark. 2021).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): COVID-19'un güçlü bulaşıcılığı nedeniyle, hastaları mümkün olan en kısa sürede tanımlamak, izole etmek ve tedavi etmek için hızlı ve doğru

tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. RT-PCR sonuçları genellikle 5 ila 6 saat gerektirirken, BT inceleme sonuçları çok daha hızlı elde edilmektedir (Long ve ark. 2020). Özellikle yanlış negatif RT-PCR'si olan veya semptomları olmayanlarda bu salgının kontrol edilebilmesi önem arz etmektedir. Son çalışmalar yanlış negatif RT-PCR sonuçları olan COVID-19 hastalarında göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinin önemine değinmiş ve BT duyarlılığını %98 olarak bildirmiştir. Ek olarak, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından ilan edilen resmi tanı ve tedavi protokolüne göre, BT incelemesi sadece COVID-19'u teşhis etmede değil, aynı zamanda hastalığın ilerlemesini izlemeye ve terapötik etkinliği değerlendirmede de büyük önem taşımaktadır. Buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, ağsı görünüm, crazy paving görünümü COVID-19'da görülen tipik BT görüntüleridir. Ek olarak bu hastalarda hava yolu değişiklikleri, plevral değişiklikler, fibröz, nodüller gibi atipik BT belirtilerine rastlanmıştır. BT sonuçları COVID-19'un ilerlemesi ve prognozu ile ilişkilendirilebilmektedir (Ye ve ark. 2020).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): COVID-19'un farklı nörolojik belirtilerinin ayırıcı tanısına yardımcı olmak için beyin görüntüleme muayeneleri artmıştır. Nörogörüntüleme için en yaygın endikasyonlar, değişmiş mental durum, senkop/düşme ve fokal nörolojik defisitlerle ilişkili görünmektedir. Öte yandan, diğer hastaları veya sağlık hizmeti sunucularını virüse maruz bırakma riskinden kaçınmak için nörolojik semptomları olan tüm COVID-19 hastalarına beyin görüntüleme çalışmaları yapılmamıştır. Özellikle Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, doktorların karar verme sürecini etkilemeyecek görüntüleme çalışmalarını erteleme konusunda anlaşmıştır. Bununla birlikte, dünya genelinde bir dizi ilginç ve yararlı beyin ve omurilik MRG bulguları tanımlanmıştır ve bu verilerin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi gerekmektedir (Ladopoulos ve ark. 2021).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), vücudun herhangi bir yerinden ayrıntılı görüntüler üretmek için vücudun doğal manyetik özelliklerini kullanmaktadır. Bilinen hiçbir biyolojik tehlikesi yoktur, çünkü MRG, x ışını ve bilgisayarlı tomografiden farklı olarak, etrafımızda bulunan radyofrekans aralığında radyasyon kullanıp içinden geçerken dokuya zarar vermemektedir. Kalp pilleri, metal klipsler ve metal kapaklar, manyetik alan içindeki potansiyel hareket nedeniyle MRI tarayıcılarında tehlikeli olabilmektedir (Berger, 2002). COVID-19 esas olarak bir solunum yolu hastalığı olmasına rağmen, ciddi prognozla ilişkili

hem merkezi (CNS) hem de periferik sinir sistemini (PNS) içeren nörolojik belirtilere rastlanmaktadır (Yavarpour-Bali ve Ghasemi-Kasman 2020, Helms ve ark. 2020, Mao ve ark. 2020). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda beyin görüntüleme bulguları merak konusu olmaya başlamıştır (Kremer ve ark. 2020).

2.2.6. Tedavi Yöntemleri

COVID-19'lu hastaların çoğu hafif veya orta derecede hastalığa sahiptir, ancak %5-10'a varan oranlarda ciddi ve hatta yaşamı tehdit eden hastalık seyri mevcuttur. Ölüm oranları yaklaşık %2'dir. Bu nedenle, etkili ve spesifik antiviral tedaviye acil bir ihtiyaç bulunmaktadır. Ventilasyon oksijenasyonu ve sıvı yönetimi gibi destekleyici bakım önlemleri bakım standardı olmaya devam etmektedir (Gavriatopoulou ve ark. 2021).

Hastalığa karşı en güçlü ilacı veya kombinasyonu belirlemeye çalışan birkaç klinik çalışma bulunmaktadır ve hastaların devam eden araştırmalara dahil edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir. Antivirallerin güvenli ve etkili olduğu yalnızca randomize klinik deneyler bağlamında kanıtlanabilmektedir. Halihazırda klorokin, hidroksiklorokin, favipiravir, monoklonal antikorlar, antisens RNA, kortikosteroidler, iyileşme plazması ve aşılar gibi çeşitli ajanlar tedavide değerlendirilmektedir (Gavriatopoulou ve ark. 2021). Mevcut terapötik ilaçlar arasında antiviral ajanlar (örneğin remdesivir, hidroksiklorokin, klorokin) ve destekleyici ajanlar (C vitamini, azitromisin, kortikosteroidler, IL-6 antagonistleri) bulunmaktadır (Rahman ve ark. 2021).

Bilim adamları, insan bağışıklık sistemini SARS-CoV-2'ye karşı kendi nötralize edici antikorlarını üretmesi için eğitebilecek bir aşı arayışındayken, nAb'nin transferi, büyük ilgi gören bir yaklaşımdır. COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen hastalardan alınan plazma, yani iyileşme plazması, diğer bulaşıcı hastalıklarda önemli bir tarihsel geçmişe sahip bir tedavidir. İyileşme plazması, grip, Ebola ve SARS tedavisinde toplanan deneyimlere dayanarak COVID-19 tedavisi için önerilmiş ve onaylanmıştır. Pandemi bir çağda, iyileşen plazma, kolayca erişilebilir bir antiviral antikor kaynağı oluşturabilmektedir. Çok sayıda terapötik müdahale, en etkili rejimi tanımlamayı amaçlar. (Anka ve ark. 2021, Gavriatopoulou ve ark. 2021).

COVID-19'un önlenmesi ve etkili yönetimindeki ilerlemeler, temel ve klinik araştırma ile halk sağlığı ve klinik müdahaleleri gerektirecektir. Klinik olarak kanıtlanmış herhangi bir tedavi seçeneğinin yokluğunda, tedavi semptomatiktir ve mevcut klinik yönetim, destekleyici bakımın yanı sıra enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerini içermektedir. Halk sağlığı ve önleyici yaklaşımlar, COVID-19'un bulaşmasını engellemek ve test, vaka takibi, izolasyon, sosyal mesafe ve kişisel hijyen konularına odaklanmak için mevcut stratejilerdir. Toplumdaki önemli COVID-19 önleme ve kontrol önlemleri arasında el hijyeni, kişisel koruyucu ekipman, kalabalıktan kaçınma, sosyal mesafe, izolasyon, okul önlemleri/kapanmaları, işyeri önlemleri/kapatmaları, karantina ve seyahat kısıtlamaları yer almaktadır (Rahman ve ark. 2021). Singapur'da yürütülen bir araştırmada, okulların kapatılması, işyerinde etkili sosyal mesafenin korunması ve toplulukta bulaşma tespit edildikten sonra pandemiyi kontrol altına almak için karantina önlemlerinin alınması tavsiye edilmiştir. Sosyal mesafe, insanlar arasındaki etkileşimi azaltarak topluluk içinde bulaşmayı önlemede etkilidir. Yüz maskelerinin kullanımının, potansiyel olarak asemptomatik veya semptomsuz kişilerde COVID-19 bulaşmasını azalttığı kuvvetle belirtilmektedir. Yüz maskelerinin yaygın olarak kullanılmasının, İtalya ve New York'ta yüksek oranda etkilenen bölgelerde SARS-CoV-2 bulaşmasını önlemede etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmalar, cerrahi maskenin virüs maruziyetini ortalama altı kat azaltabileceğini ve potansiyel olarak enfekte olmuş kişi tarafından takılması gerektiğini göstermiştir (Rahman ve ark. 2021).

Lowen ve ark. ılıman iklimlerde influenza ve solunum sinsityal virüs salgınlarının mevsimselliğinin esas olarak düşük mutlak neme ve bununla ilişkili düşük sıcaklık, artan nüfus ve düşük mikro besin seviyeleri (düşük D vitamini) gibi spesifik faktörlere bağlı olduğunu varsaymışlardır. D vitamini, çeşitli üst solunum yolu enfeksiyonlarına karşı etkinliği kanıtlanmış bir immünomodülatör hormondur. D vitamini, hiperinflamatuvar yanıtları durdurabilir ve öncelikle akciğer dokusunda olmak üzere etkilenen bölgelerin iyileşme sürecini hızlandırabilmektedir (Mohan ve ark. 2020). Randomize kontrollü çalışmalar, D vitamininin akut solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığını göstermiştir. COVID-19 enfeksiyonlarında D vitamini kullanımına bağlı küçük bir düşüş bile bu müdahaleyi kolaylıkla haklı çıkarmaktadır (Zemb ve ark. 2020).

COVID-19 multisistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Temel patogenezi iki ayrı bileşimi içermektedir; her ikisi de uygun olmayan bir bağışıklık tepkisi ve artan sitokin

üretimi ile ilişkili olan ciddi bir akciğer iltihabı ve bağışıklık yetmezliği. Böylece, halen araştırılan tedavi yaklaşımları arasında antiviral ve anti-inflamatuar sitokinler, anti-enfeksiyöz ve yaşam destek tedavileri, monoklonal antikorlar ve özellikle ciddi hastalığı olan hastalarda pasif immünoterapi yer almaktadır. Bununla birlikte, hastalığa karşı tedavi stratejisi çok önemli olmasına rağmen, virüs yayılmasını önlemenin ana yolu, yaygın olarak bulunan etkili ve güvenli bir aşının geliştirilmesidir (Gavriatopoulou ve ark. 2021). Ekim 2020'ye kadar klinik değerlendirmede 10'u faz 3 denemelerinde olan 42 COVID-19 aşısı bulunmuştur. Şimdiye kadar ise dört aşının COVID-19'un önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir: Pfizer/BioNtech, Moderna, Oxford ve Sputnik V aşıları. İlk iki aşı, COVID-19'un önlenmesinde kullanılmak üzere acil durum onayı almıştır. Bu aşılarda Birleşik Krallıkta ve diğer ülkelerde yakın zamanda tanımlanan yeni SARS-CoV-2 varyantlarına karşı etkili olup olmadığını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Rahman ve ark. 2021).

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon: COVID-19 hastalarının çoğu hafif ila orta dereceli form, az bir kısım da şiddetli form göstermektedir. Hafif ve orta formları olan hastalar tercihen evde izole edilmekte en şiddetlileri konvansiyonel veya yoğun bakım ünitelerinde hastaneye kaldırılmaktadır. Hastanede yatan hastaların %75 ila %80'i üç haftadan fazla kalış süresine sahiptir ve bu hastaların dörtte biri yoğun bakımda yatmaktadır. Yoğun bakımda uzun süre kalmanın özellikle solunum ve ortopedik sonuçları vardır. Ek olarak, yoğun bakım gerektiren hastalar dışında, COVID-19 ile bağlantılı klinik tablosu (solunum, kardiyovasküler, hepato-renal, nörolojik, bilişsel, kas-iskelet sistemi, metabolik ve davranışsal bozukluklar) olan hastalarda rehabilitasyon ihtiyacı olabilmektedir. Bu nedenle fizyoterapi bakımı 3 yönü temel almaktadır: solunum yönü, motor yönü ve komplikasyonların önlenmesi. Fizyoterapi hedefleri, mümkün olan en iyi koşullarda eve hızlı dönüşü kolaylaştırmak için hastanın solunum fonksiyonunun ve fonksiyonel motor fonksiyonlarının iyileşmesidir (Smondack ve ark. 2020).

COVID-19 pandemisi sırasında evde kalmak zorunluluk haline gelmiştir ve bu süreçte fiziksel aktivite yönünden herkes kısıtlanmıştır. Evde yapılabilecek fiziksel aktivitelerle birlikte hem bu kısıtlanmanın önüne geçilebilmekte hem de ruhsal iyilik hali sağlanabilmektedir (Carvalho ve Gois, 2020) Dünya Fizik Tedavi Konfederasyonu'nu rehabilitasyona erişilebilirliği artırmak için telerehabilitasyon kullanımına ilişkin bir bildiri

yayınlayarak, fizyoterapistler topluluğuna bu yeni bakım sağlama yöntemi üzerinde düşünme fırsatı sunmuştur. Ulusal düzeyde, farklı üye kuruluşlar (Chartered Society of Physiotherapy, Italian Physiotherapy Association, Australian Physiotherapy Association, American Physical Therapy Association) telerehabilitasyon uygulamak için kaynaklar ve tavsiyeler sunmuştur. Telerehabilitasyonla birlikte hastaneye yatış oranlarının azaltılması, rehabilitasyon ünitelerinden erken taburcu olma, ayakta tedavi edilen hastaların rehabilitasyon hizmetlerine anında erişimi, yaşam kalitesinde iyileştirmeler, işe erken dönüş, maliyetlerin düşürülmesi ve zamandan tasarruf sağlanması gibi faydalar elde edebileceği düşünülmektedir (Turolla ve ark. 2020).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyoloji arşivinden derlenen COVID-19 tanısı almış 67 hastanın (31 kadın-36 erkek) manyetik rezonans görüntüleri (MRG) dahil edildi. Çalışma grubu oluşturulurken aşağıdaki parametreler dikkate alındı.

Dahil edilme kriterleri

- COVID-19 öyküsüne sahip olma
- 18 yaşından büyük olma
- Nörolojik semptom gösterme

Dışlama kriterleri

- İmplantı olanlar
- Klostrofobisi olanlar
- Hamileler
- Malignite

T.C. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'ndan alınan onay sonrası çalışmaya başlandı.

3.2. Klinik Değerlendirme

Hastalar; cinsiyet, yaş, dominant el, kronik hastalık varlığı ve düzenli ilaç kullanımı gibi demografik bilgiler açısından değerlendirildi. Her hastada COVID-19 geçirdiği tarihten MR çekimine kadarki geçen süre, hastalık sürecinde görülen semptomlar, hastaneye yatma durumu, aşı olma durumu ve aşı türü, devam eden semptom varlığı kaydedildi.

3.3. MR Protokolü/Görüntüleme

Hastalara, Philips Achieva 1.5T sisteminde 3D T1 (FFE) ağırlıklı tarama yapıldı (TE = 3,4 ms, TR = 7,4 ms, flip angle = 8°, edinim matrisi = 244 × 216, kesit kalınlığı = 1 mm). T1 FFE aksiyal görüntülerinden MPR tekniği ile koronal ve sagittal reformat görüntüler elde edildi. Görüntü artefaktlarını belirlemek ve morfolojik patolojilerin (sessiz beyin lezyonları) varlığını dışlamak için aksiyel 3D T2 (TE = 253 ms, TR = 2800 ms, edinim matrisi = 212 × 211, kesit kalınlığı = 1 mm) ve FLAIR (TE = 120 ms, TR = 6000 ms, edinim matrisi = 220 × 144, kesit kalınlığı = 5 mm) elde edildi. Tüm görüntüler deneyimli (12 sene) radyolog tarafından PACS sisteminde ve iş istasyonunda değerlendirildi.

3.4. Beyin Parselasyonu

Uzun yıllar boyunca manuel parselasyon işlemi, belirli beyin yapılarını doğru bir şekilde analiz etmek için tercih edilen yöntem olmuştur. Ancak bu yöntem klinikte kullanım açısından zaman alıcı ve sınırlıdır. Bu sorunu aşmak ve niceleme sürecine yardımcı olmak için birçok farklı yöntem önerilmiştir. Hem işlenecek beyin görüntüleme verilerinin miktarındaki hem de bunları analiz etmek için kullanılan yöntemlerin karmaşıklığındaki artış görüntü işlemeyi zorlaştırmaktadır (Van Horn ve Toga, 2014). Otomatik beyin analizi için verimli, uygun maliyetli, sağlam ve güvenilir yöntemlerin zamanla büyük bir rol oynayacağı öngörülmüştür. Otomatik ve güvenilir kantitatif MRG tabanlı beyin görüntü analizi, birçok nörolojik hastalığın teşhisinde ve takibinde objektif olarak yorum yapma açısından büyük bir öneme sahiptir. Spesifik olarak MRG; beyin yapısı, beyin hacim ölçümü, hastalıkların doğasını ve evrimini anlamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Manjón ve Coupé, 2016). Birçok patoloji beynin belirli alanlarını etkilediğinden, lokal hacimleri daha hassas bir ölçekte belirlemek de etkili bir yöntemdir. Örneğin, hipokampi ve lateral ventrikül hacimlerinin Alzheimer hastalığının erken biyobelirteçleri olduğu gösterilmiştir (Coupé ve ark., 2012).

ICH içindeki küresel SA, SG ve BOS miktarı nicel beyin analizi için bir biyobelirteç olsa da bazı hastalıklar küresel olan yapılar yerine daha mikro yapılarda değişiklik

göstermektedir. Bu nedenle farklı beyin yapılarının ayrı ayrı analiz edilmesi çok daha faydalı olmaktadır. Ek olarak, beyin yapısı asimetrisinin değerlendirilmesi, normal/anormal beyin gelişimini incelemek ve bazı nörolojik hastalıklara bağlı değişiklikleri tespit etmek için de ilgi çekici olmaktadır. Beyin asimetrisini değerlendirmek için beyin, beyincik, beyin sapı ve beyin hemisferleri gibi yapıların ayrı ayrı segmentasyonu gerekmektedir. Hemisferler ve bölümsel segmentasyon için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. İlk girişimler mid-sagittal düzlem ekstraksiyonuna veya lineer kayda dayalı olmuştur (Brummer, 1991; Sun ve Sherrah, 1997; Prima ve ark., 2002). Ancak bu yaklaşımların, beyin asimetrik olabileceği için hatalı segmentasyon sonuçları üretebileceği gösterilmiştir (Brummer, 1991; Zhao ve ark., 2010). Kısa sürede farklı detay seviyelerinde doğru hacimsel bilgi sağlayabilen multi-atlas etiket füzyon teknolojisine dayalı hacimsel beyin analizi için tam otomatik bir veri işleme programı volBrain çevrimiçi web arayüzü önerilmiştir (<http://volbrain.upv.es>). Bu yöntem, bilimsel topluluk tarafından halka açık olarak programlanması ve ücretsiz olarak erişilebilirliği sayesinde mevcut yöntemler arasından tercih edilmektedir (Manjón ve Coupé, 2016).

volBrain sistemi, farklı ölçeklerde hacimler ve yapılardaki asimetri oranlarını sunmaktadır: Kafa içi boşluk (ICH, tüm SA, SG ve BOS'un toplamı), doku hacimleri (SA, SG ve BOS), cerebrum, cerebellum ve beyin sapı hacimleri (cerebrum ve cerebellum sağ-sol olarak ayrılmış), lateral ventriküller ve subkortikal gri cevher yapıları (putamen, nucleus caudatus, globus pallidus, thalamus, hippocampus, amigdala ve nucleus accumbens). Sisteme girebilmek için işlem yapacak olan kullanıcının e-posta, isim ve çalıştığı kurum adı gibi bazı kişisel bilgileri vererek kayıt olması istenmektedir. Sistemin kullanım koşulları, verilerin yalnızca araştırma amaçlı kullanımı hakkında özel açıklamalar yapılarak web sayfasında belirtilmiştir. Web sunucusu, bir web arayüzü aracılığıyla tek bir anonimleştirilmiş sıkıştırılmış MRG T1w Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI) dosyası gönderen kullanıcılardan gelen istekleri kabul etmektedir. Tüm sürecin volBrain tarafından tamamlanması ortalama 12 dakika sürmektedir. volBrain tarafından üretilen veriler, kullanıcıya e-posta aracılığıyla bir pdf ve csv dosyası şeklinde iletilmektedir. Bu dosyalar, yüklenen MR görüntülerinden tahmin edilen hacimleri ve asimetri oranlarını özetlemektedir. Kullanıcı sisteme veri girişi yaparken cinsiyet ve yaş belirtirse tüm yapılar için popülasyona dayalı normal hacimler ve asimetri sınırları eklenmektedir. Bu normallik sınırları, yaklaşık 600 normal denek içeren IXI veri setinden otomatik olarak alınmıştır (Manjón ve Coupé, 2016).

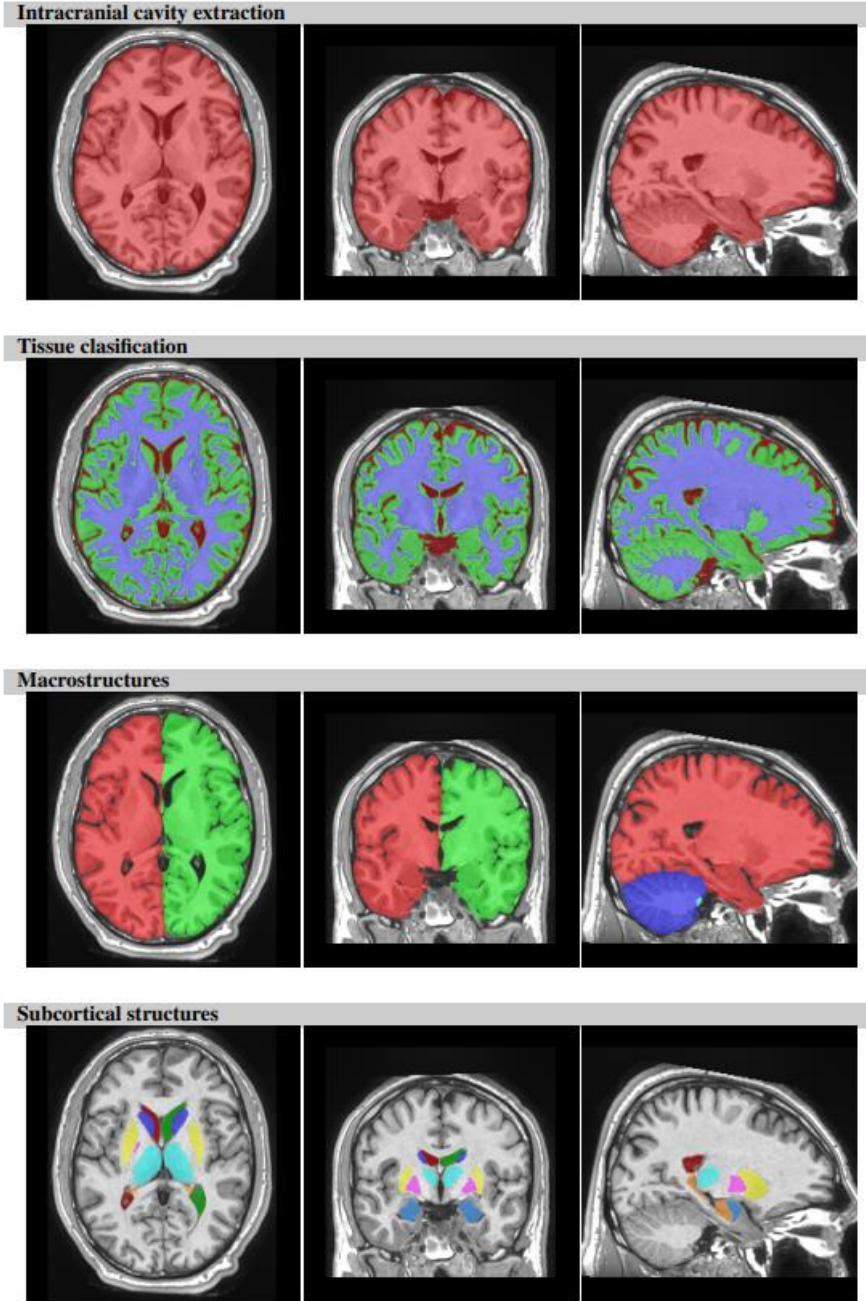
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalından alınan DICOM formatındaki MR görüntüleri DtiStudio isimli programla NIfTI formatına dönüştürüldü. Dönüştürülen görüntüler WinZip aracılığıyla sıkıştırılarak (rar, zip veya gz) volBrain'e yüklenmeye hazır hale getirildi. Siteye yüklenmeden önce her görüntü için cinsiyet ve yaş bilgileri girildi. Sistem, günlük olarak 10 adede kadar eşzamanlı işlem yapabilmektedir bu yüzden veri yükleme işi zamana yayıldı. volBrain veri işlemlerini yaptıktan sonra sonuçları her hasta için ayrı ayrı raporladı. Rapor içerisinde ilk sayfada total beyin volümü, total gri cevher, total beyaz cevher, BOS, intrakranial kavite ve beyin sapı volümleri ayrıca cerebrum, cerebellum ve subkortikal yapıların ayrıntılı olarak sağ-sol-total volümleri santimetreküp (cm³) cinsinden verilmiştir. Ayrıca her bir hacmin intrakranial kavite içerisinde kapladığı alanın yüzdelik cinsinden oranı verilmiştir. Aynı zamanda her bir değerin altında, bu kapladıkları oranın volBrain'in kendi kullandığı atlasına göre cinsiyet ve yaşa bağlı normalize edilmiş hacmin beklenen sınırları görülmektedir. Bu yüzdenin altında ya da üstünde olması atrofik ya da hipertrofik olduğunu belirler böylece ayrıntılı olarak verdiğimiz beyin parselizasyonu içerisinde herhangi bir atrofi ya da hipertrofi varsa bunun varlığı belirtilecektir. Normal değerdeyse renksiz, atrofikse kırmızı, hipertrofikse yeşil renkle gösterilmiştir. Bunun dışında sağ ve sol ayrı ayrı incelenen yapıların volümleri arasındaki farklar asimetri indeksi şeklinde verilmiştir.

Structure	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	39.92 (2.48%) [0.00, 2.33]	18.75 (1.17%) [0.00, 1.17]	21.17 (1.32%) [0.00, 1.21]	-12.1420 [-69.3570, 54.53]
Caudate	6.62 (0.41%) [0.38, 0.57]	3.32 (0.21%) [0.19, 0.29]	3.30 (0.21%) [0.18, 0.28]	0.6099 [-5.3774, 9.58]
Putamen	7.36 (0.46%) [0.45, 0.66]	3.66 (0.23%) [0.22, 0.33]	3.70 (0.23%) [0.22, 0.33]	-0.8686 [-7.5944, 4.92]
Thalamus	9.72 (0.60%) [0.65, 0.86]	4.95 (0.31%) [0.32, 0.43]	4.77 (0.30%) [0.33, 0.44]	3.6515 [-8.7740, 5.51]

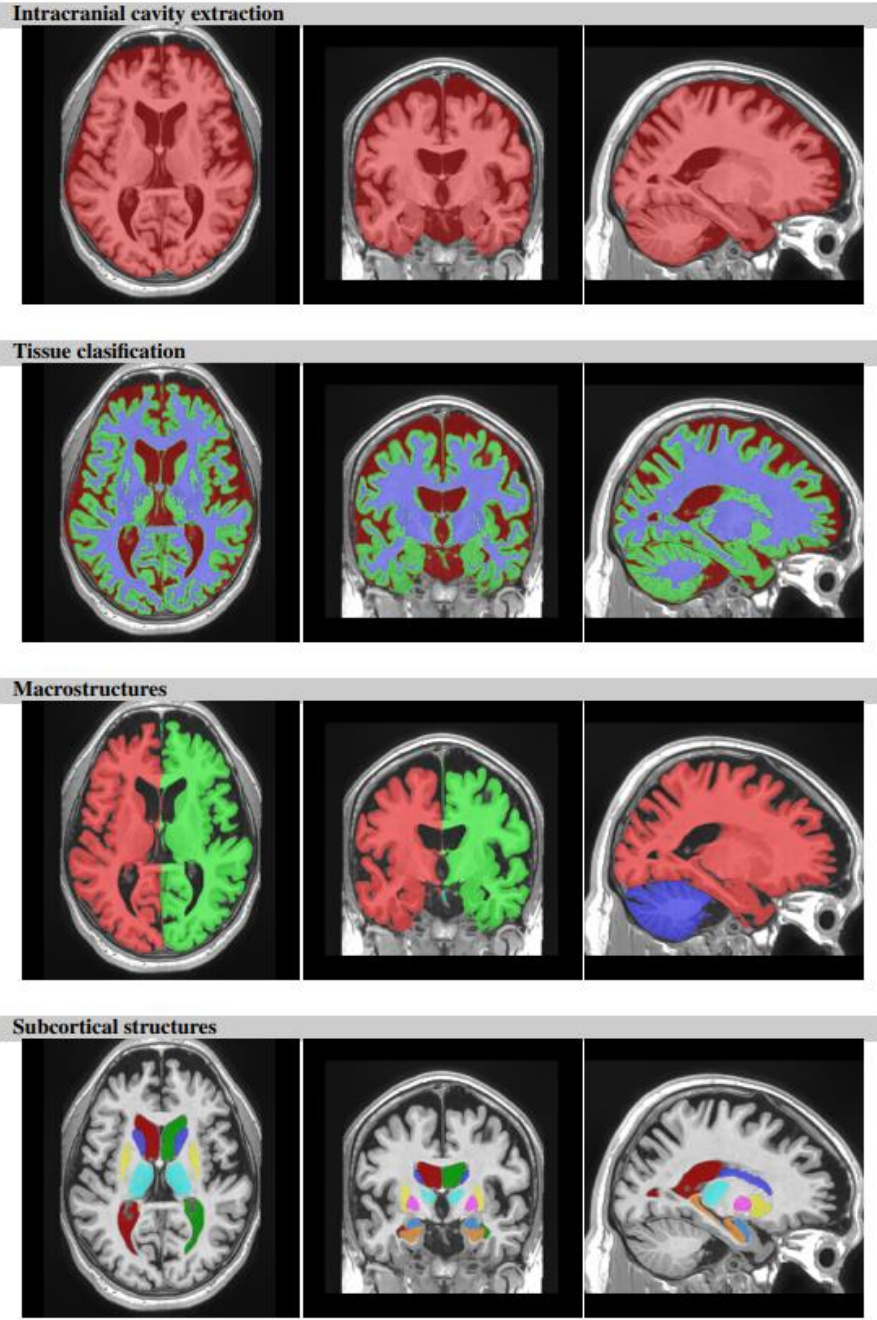
Şekil 3.1. Atrofi-hipertrofi varlığının rapor içerisinde gösterimi

Raporun ikinci sayfasında soldan sağa sırasıyla aksiyal, koronal ve sagittal eksenden alınan görüntüler yer almaktadır. İntrakranial kavite içerisinde beyin yapılarının yerleşimi, dokuların klasifikasyonu, makro anatomik yapılar ve subkortikal yapılar görülmektedir. Ayrıca beyin hemisferleri, cerebellum ve subkortikal yapılar (nucleus caudatus, putamen,

talamus, glabius pallidus, hypocampus, amygdala ve nucleus accumbens) farklı renklendirmelerle belirtilmiştir.

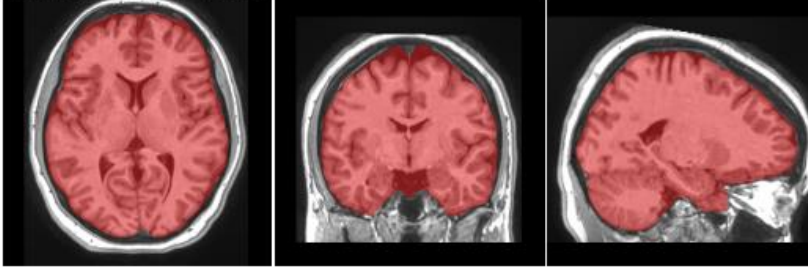


Şekil 3.2. 52 yaşında olan erkek hastanın sağlıklı beyin MR görüntüsü

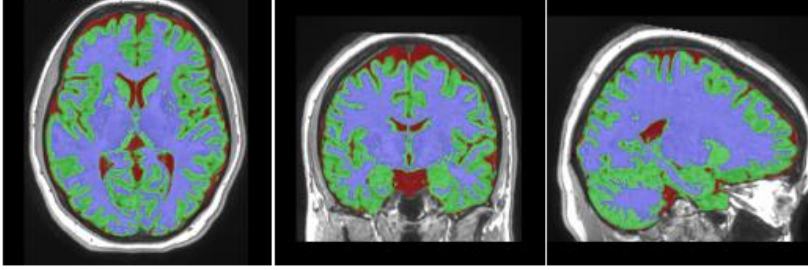


Şekil 3.3. 52 yaşında olan erkek hastanın atrofik beyin MR görüntüsü

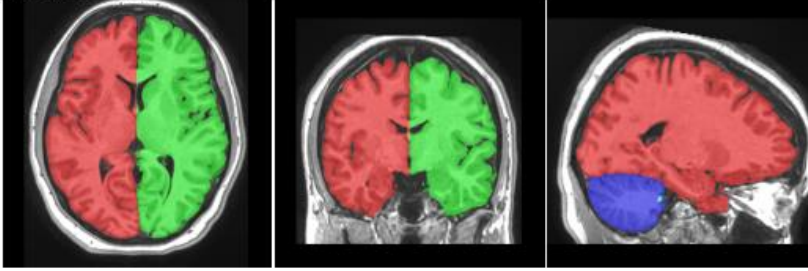
Intracranial cavity extraction



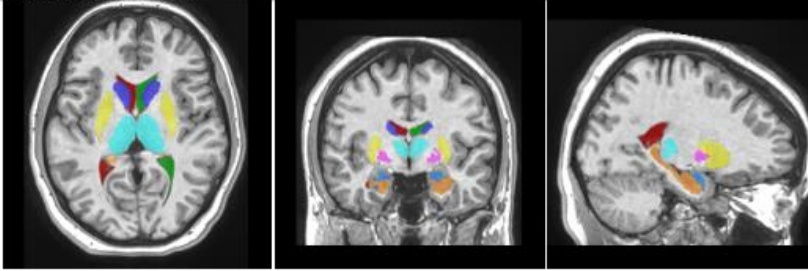
Tissue clasification



Macrostructures

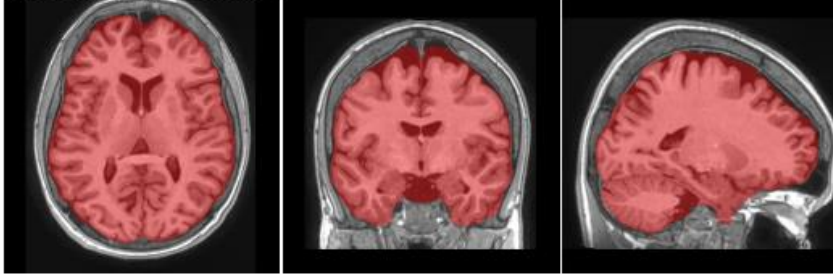


Subcortical structures

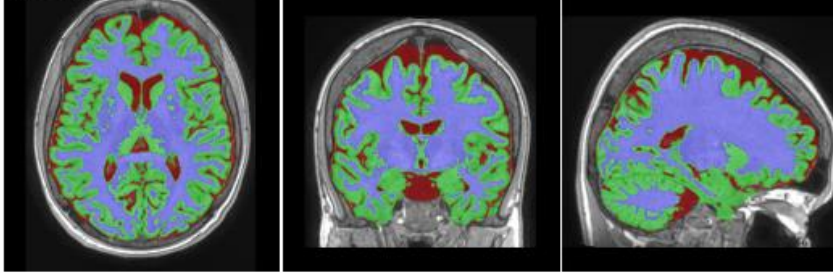


Şekil 3.4. 38 yaşında olan kadın hastanın sağlıklı beyin MR görüntüsü

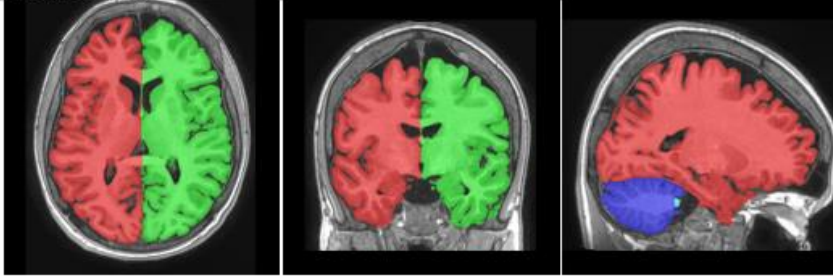
Intracranial cavity extraction



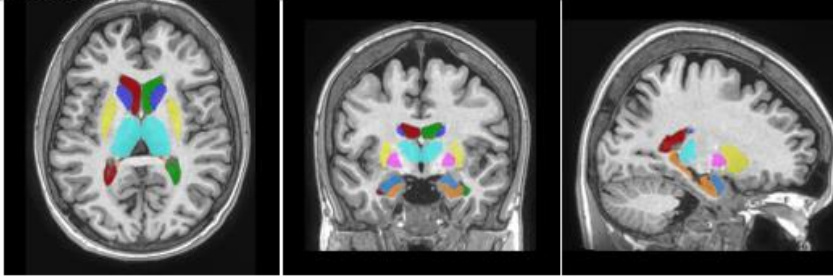
Tissue clasification



Macrostructures



Subcortical structures



Şekil 3.5. 38 yaşında olan kadın hastanın atrofik beyin MR görüntüsü

3.5. İstatistiksel Analiz

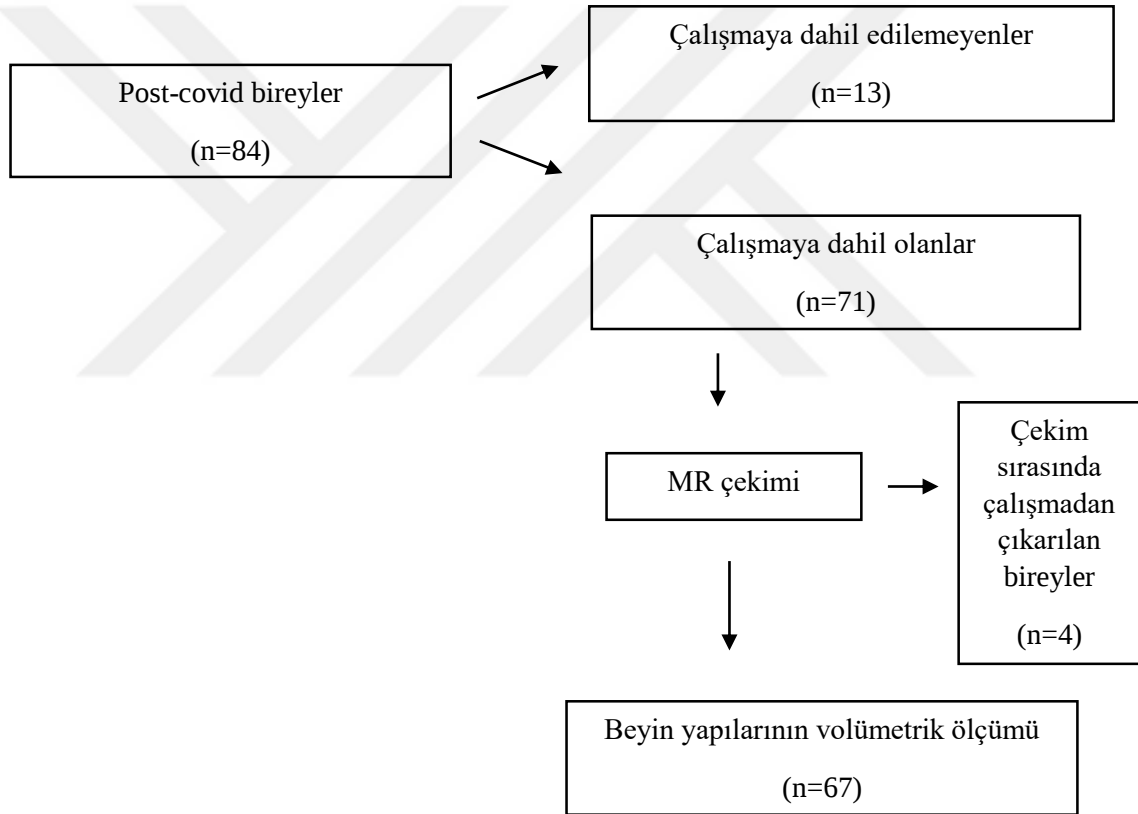
Çalışmamızda veriler SPSS 21 (Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı ölçüler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, frekans ve yüzde istatistikleriyle verilmiştir. Normallik değerlendirmesi Shapiro-Wilk testi ile analiz edilmiştir. Ortalama ve ortancaların kıyasında Student-t, Mann Whitney U, Paired-t ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır. İki ve ikiden fazla oranın kıyasında ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin ilişkilerinin analizinde ki-kare (Yates düzeltmeli, Fisher's kesin ki-kare, Likelihood ratio) testleri kullanıldı. Tüm testler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler ve Semptomlar

Çalışmaya 31'i kadın (%46,3), 36'sı erkek (%53,7) toplam 67 post-covid hasta dahil edildi. Bunlardan bir kişi hariç hepsinin dominant tarafı sağ idi. Hastalarımızın yaş skalası 18-78 arasında değişirken yaş ortalaması $46,2 \pm 13,8$ 'dir. Hastaların, COVID-19 geçirdikten MR çekildikleri zamana kadarki geçen süreleri ortalama $5,2 \pm 2,8$ aydı (min=1, max=14). COVID-19 geçirdikleri süreçte hiçbir hastanın entübe olmadığı kaydedildi.



Şekil 4.1. Çalışmanın olgu işleyiş diyagramı

84 post-covid hastadan beyin patalojisi olan 3 kişi (MS, optik nörit ve beyinde kitle) ve MR çekirtmek istemeyen söyleyen 10 kişi çıkarıldı. Kalan 71 hastadan MR çekimi sırasında klostrofobisi olduğu anlaşılan 2 kişi, obezite nedeniyle 1 kişi ve çekim sırasında

hareket ettiği için 1 kişi toplamda 4 kişi daha elendi ve çalışmaya 67 hasta dahil edilmiş oldu (Şekil 4.1.).

Çizelge 4.1. Bireylere ait hastalık ve aşı bilgileri

Değişkenler		n	%
Kronik hastalıklar	var	27	40,3
Düzenli ilaç kullanımı	var	25	37,3
Covid ilacı kullanımı	var	47	70,1
Hastane yatış öyküsü	servis	5	7,5
	servis+yoğun bakım	2	3
Aşı durumu	COVID-19 öncesi	7	10,4
	COVID-19 sonrası	21	31,3
Aşı türü	biontech	18	26,9
	sinovac	6	9
	sinovac+biontech	4	6

COVID-19 geçirdikleri süreçte hastaların 47'si (%70,1) ilaç kullanırken 20'si (%29,9) herhangi bir ilaç kullanmadı. İlaç kullanan 47 hastadan 8'i favimol, 8'i favicovir, 1'i favira, 16'sı favicovir ile kan sulandırıcı, 9'u favimol ile antikoagülan, 4'ü favipiravir ile kan sulandırıcı, 1 hasta ise sadece kan sulandırıcı kullanmıştır. Ayrıca hastaların 17'si hekim tavsiyesiyle D ya da C vitamini kullandıklarını belirtti.

Hastaların 27'sinin (%40,3) kronik hastalığı olduğu kaydedilirken bunların içerisinde ilk sırada yer alanlar hipertansiyon (n=12, %44,4), diyabet (n=6, %22,2), prostat hiperplazisi (n=3, %11,1) ve insülin direncidir (n=2, %7,4). Migren, panik atak, ankilozan spondilit, hashimoto tiroid, aktif mesane, atrial septal defekt, vertigo, guatr, koroner arter hastalığı, ritm bozukluğu, epilepsi, gut, astım, orak hücreli anemi ve miyopati de birer (%3,7) kişide görülen diğer kronik hastalıklardı. Düzenli ilaç kullanan hastaların 2'si hariç diğerleri kronik hastalığı olanlardı. Bu iki hasta da COVID-19 sonrası ilaç kullanmaya başladıklarını belirtti. Aşı durumu sorgulandığında COVID-19 sonrası aşı olan kişi sayısının öncesine göre daha

fazla olduğu ve en çok tercih edilen aşının Biontech (n=18, %26,9) olduğu kaydedildi. 4 sağlık çalışanı (%6) olan hastanın ise hem Sinovac hem de Biontech aşısı olduğu görüldü.

En sık görülen semptomlar arasında tat kaybı (n=43, %64,2) ile koku kaybı (n=43, %64,2) ilk sırada yer alırken baş ağrısı, ateş, halsizlik, kas ağrısı, öksürük ve eklem ağrısı görülme sıklığı fazla olan diğer semptomlardı (Çizelge 4.2.). Çizelge 4.2.'de verilen semptomlar dışında burunda kanama, balgam varlığı, sağ gözde ağrı, karın ağrısı, kulakta ağrı ve basınç artış hissi de birer hastada görülen diğer semptomlardır.

Çizelge 4.2. COVID-19 geçiren hastalarda görülen semptomların dağılımı

Semptomlar	n	%	Semptomlar	n	%
Ateş	41	61,2	Burun akıntısı	2	3
Öksürük	30	44,8	Göğüs ağrısı	2	3
Tat kaybı	43	64,2	Bel ağrısı	4	6
Koku kaybı	43	64,2	Kusma	1	1,5
Baş ağrısı	41	61,2	Sırt ağrısı	14	20,9
Halsizlik	38	56,7	Alt ekstremitelerde kuvvet kaybı	2	3
Nefes darlığı	9	13,4	İshal	4	6
Eklem ağrısı	36	53,7	Hipertansiyon	1	1,5
Kas ağrısı	34	50,7	Konuşma bozukluğu	1	1,5
Baş dönmesi	3	4,5	Bilinç kaybı	4	6
Boyun ağrısı	2	3	Denge kaybı	1	1,5
Boğaz ağrısı	6	9	Yürüme bozukluğu	1	1,5
Devam eden semptom	39	58,2	Vücutta kızarıklık	2	3

Bireylerin kontrol muayenelerinde devam eden semptomları olup olmadığı sorgulandığında 39 kişi (%58,2) semptomların devam ettiğinden şikayet etmiştir. Devam eden semptomlar içerisinde unutkanlık (n=15, %38,4), baş ağrısı (n=8, %20,5), çabuk yorulma (n=8, %20,5) ve baş dönmesi (n=4, %10,2) sayıca en çok görülenler oldu. Bunlara

ek olarak kas ve eklem ağrısı, devam eden öksürük, hipertansiyon, ayakta ödem ve regl düzensizliği bazı hastaların COVID-19 sonrası şikayetlerindendi. Koku kaybının bir hastada, tat ve koku kaybının iki hastada COVID-19 sonrası tamamen düzelmediği, koku halüsinasyonları, paraguzi ve kakoguzi şikayetleriyle devam ettiği kaydedildi. Bir hastada ise konuşma bozukluğu görülürken başka bir hastanın MR çekimi sonrasındaki kontrol sürecinde iskemik inme geçirdiği gözlemlendi.

4.2. Bireylerin Beyin Yapılarının Volümetrik Ölçümleri

MR çekimi sonrası volBrain aracılığıyla beyin volümetrik ölçümleri yapılan 67 hastanın rapor sonuçları ayrıntılı olarak santimetreküp (cm³) cinsinden Çizelge 4.3.'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Bireylerin beyin yapılarının volümetrik ölçümleri (cm³)

Beyin yapıları		Ort ± SS	Ortanca	Min-Max
Telencephalon		1172,1 ± 117,8	1176,3	785 - 1385,7
Substantia alba		514,5 ± 69,5	520,4	248,1 - 631,6
Substantia grisea		657,5 ± 62,5	648,6	519,1 - 822,8
BOS		217,2 ± 77,4	207,9	98,8 - 489,4
ICH		1389,2 ± 133,8	1404,7	1056,3 - 1690,8
Beyin sapı		23,1 ± 2,8	23,1	15,4 - 28,9
Cerebrum	total	1018,6 ± 104,9	1021,7	666,4 - 1207,7
	sağ	509,7 ± 52,9	510,3	331,8 - 606,4
	sol	508,9 ± 52,3	514,2	334,7 - 601,3
Cerebellum	total	130,4 ± 13,6	129,9	102,4 - 173,5
	sağ	65,2 ± 6,7	65,4	51,3 - 85,4
	sol	65,2 ± 7	65	50,7 - 88,1
Lateral ventrikül	total	15,7 ± 11,9	11,8	1,8 - 65,2
	sağ	7,7 ± 6	6	0,8 - 33,5
	sol	8 ± 6,1	6,1	1 - 31,6
Nuc caudatus	total	7 ± 1	7	5 - 9,2
	sağ	3,5 ± 0,5	3,5	2,5 - 4,7
	sol	3,5 ± 0,5	3,5	2 - 4,5
Putamen		7,8 ± 0,8	7,8	6,1 - 10,3

Çizelge 4.3. Devam

	sağ	3,9 ± 0,4	3,8	3 - 5,1
	sol	4 ± 0,4	4	3,1 - 5,2
Talamus	total	10,6 ± 1,2	10,4	7,9 - 13,2
	sağ	5,2 ± 0,6	5,1	3,9 - 6,5
	sol	5,3 ± 0,6	5,3	3,7 - 6,7
Globus pallidus	total	2,1 ± 0,3	2,1	1,4 - 2,8
	sağ	1,1 ± 0,2	1,1	0,7 - 1,4
	sol	1,1 ± 0,2	1,1	0,7 - 1,5
Hippocampus	total	7,4 ± 0,9	7,5	4,1 - 9
	sağ	3,7 ± 0,5	3,7	1,6 - 4,6
	sol	3,7 ± 0,4	3,7	2,5 - 4,5
Amygdala	total	1,4 ± 0,2	1,4	0,8 - 1,9
	sağ	0,7 ± 0,1	0,7	0,3 - 1
	sol	0,7 ± 0,1	0,7	0,4 - 0,9
Nuc accumbens	total	0,6 ± 0,1	0,6	0,2 - 0,9
	sağ	0,3 ± 0,1	0,3	0,1 - 0,4
	sol	0,3 ± 0,1	0,3	0 - 0,5

(BOS: Beyin omurilik sıvısı, ICH: Intrakranial hacim)

Hacimleri cm³ cinsinden hesaplanan beyin yapılarından; telencephalon=1172,1 ± 117,8, substantia alba=514,5 ± 69,5, substantia grisea=657,5 ± 62,5, BOS=217,2 ± 77,4, beyin sapı=23,1 ± 2,8 ve ICH=1389,2 ± 133,8 olarak bulundu (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.4. Beyin yapılarının volümetrik ölçümlerinin cinsiyete göre dağılımı ve farklılıkları (cm³)

Beyin yapıları	Kadın		Erkek	p
	Ort ± SS		Ort ± SS	
Telencephalon	1116,64 ± 110,16		1219,78 ± 103,49	<0,001
Substantia alba	488,31 ± 71,98		537,12 ± 59,34	0,003
Substantia grisea	628,32 ± 48,95		682,66 ± 62,44	<0,001
BOS	182,37 ± 54,27		247,12 ± 82,35	<0,001
ICH	1299 ± 106,11		1466,9 ± 103,45	<0,001
Beyin sapı	970,97 ± 98,44		1059,65 ± 93,35	<0,001
Cerebrum	total	485,5 ± 48,94	530,49 ± 47,6	<0,001
	sağ	485,47 ± 49,64	529,16 ± 46,27	<0,001
	sol	124,06 ± 12,31	135,86 ± 12,43	<0,001
Cerebellum	total	62,03 ± 6,06	67,93 ± 6,03	<0,001
	sağ	62,04 ± 6,27	67,94 ± 6,47	<0,001
	sol	21,61 ± 2,76	24,3 ± 2,1	<0,001

Çizelge 4.4. Devam

Lateral ventrikül	total	11,43 ± 8,02	19,43 ± 13,43	0,002
	sağ	5,57 ± 4,24	9,49 ± 6,66	0,002
	sol	5,86 ± 3,89	9,93 ± 6,97	0,004
Nuc caudatus	total	6,84 ± 0,92	7,11 ± 0,97	0,252
	sağ	3,42 ± 0,46	3,58 ± 0,46	0,184
	sol	3,41 ± 0,46	3,53 ± 0,53	0,343
Putamen	total	7,55 ± 0,71	8,05 ± 0,86	0,012
	sağ	3,71 ± 0,36	3,98 ± 0,43	0,007
	sol	3,84 ± 0,37	4,08 ± 0,45	0,023
Talamus	total	10,45 ± 1,14	10,7 ± 1,2	0,394
	sağ	5,2 ± 0,57	5,28 ± 0,6	0,569
	sol	5,25 ± 0,58	5,42 ± 0,64	0,281
Globus pallidus	total	1,91 ± 0,22	2,28 ± 0,28	<0,001
	sağ	0,94 ± 0,12	1,15 ± 0,14	<0,001
	sol	0,96 ± 0,11	1,13 ± 0,15	<0,001
Hippocampus	total	7,15 ± 0,73	7,7 ± 0,97	0,002
	sağ	3,61 ± 0,4	3,82 ± 0,58	0,017
	sol	3,53 ± 0,34	3,88 ± 0,42	<0,001
Amigdala	total	1,31 ± 0,18	1,48 ± 0,22	<0,001
	sağ	0,65 ± 0,1	0,74 ± 0,13	<0,001
	sol	0,66 ± 0,08	0,74 ± 0,11	<0,001
Nuc accumbens	total	0,59 ± 0,1	0,58 ± 0,13	0,903
	sağ	0,27 ± 0,05	0,27 ± 0,06	0,993
	sol	0,31 ± 0,06	0,31 ± 0,07	0,87

Student-t ve Mann Whitney U, p<0,05 (BOS: Beyin omurilik sıvısı, ICH: Intrakranial hacim)

COVID-19 geçiren bireylerde telencephalon ($p<0,001$), substantia alba ($p=0,003$), substantia grisea ($p<0,001$), BOS ($p<0,001$), ICH ($p<0,001$), beyin sapı ($p<0,001$), cerebrum (total ($p<0,001$), sağ ($p<0,001$), sol ($p<0,001$)), cerebellum (total ($p<0,001$), sağ ($p<0,001$), sol ($p<0,001$)), lateral ventrikül (total ($p=0,002$), sağ ($p=0,002$), sol ($p=0,004$)), putamen (total ($p=0,012$), sağ ($p=0,007$), sol ($p=0,023$)), globus pallidus (total ($p<0,001$), sağ ($p<0,001$), sol ($p<0,001$)), hippocampus (total ($p=0,002$), sağ ($p=0,017$), sol ($p<0,001$)) ve amigdala (total ($p<0,001$), sağ ($p<0,001$), sol ($p<0,001$))'nın volümetrik olarak erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü (Çizelge 4.4.).

Lateralizasyona göre volümetrik ölçümler incelendiğinde lateral ventrikül ($p=0,043$), putamen ($p<0,001$), talamus ($p=0,003$) ve nuc accumbens'in ($p<0,001$) hacminin sol tarafta sağa göre anlamlı derecede büyük olduğu görüldü (Çizelge 4.5.)

Çizelge 4.5. Beyin yapılarının volümetrik ölçümlerinin laterelizasyona göre dağılımı ve farklılıkları (cm³)

Beyin yapıları	Sağ Ort $\pm$ SS	Sol Ort $\pm$ SS	P
Cerebrum	509,67 $\pm$ 52,93	508,94 $\pm$ 52,32	0,465
Cerebellum	65,2 $\pm$ 6,69	65,21 $\pm$ 6,99	0,953
Lateral ventrikül	7,68 $\pm$ 5,96	8,05 $\pm$ 6,07	0,043
Nuc caudatus	3,51 $\pm$ 0,47	3,48 $\pm$ 0,5	0,134
Putamen	3,85 $\pm$ 0,42	3,97 $\pm$ 0,43	<0,001
Talamus	5,24 $\pm$ 0,59	5,34 $\pm$ 0,61	0,003
Globus pallidus	1,05 $\pm$ 0,17	1,05 $\pm$ 0,16	0,887
Hippocampus	3,73 $\pm$ 0,51	3,72 $\pm$ 0,42	0,803
Amigdala	0,7 $\pm$ 0,13	0,7 $\pm$ 0,11	0,446
Nuc accumbens	0,27 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,07	<0,001

Paired ve Wilcoxon, $p<0,05$

4.3. Atrofi Varlığı ve Frekansı

Bireylerdeki atrofi ve hipertrofi varlığı incelendiğinde; total amigdala ($n=18$) yapısının %26,9 ile en çok atrofiye gittiği ve onu sıklıkla sağ amigdala ($n=16$, %23,9), total globus pallidus ($n=12$, %17,9), sol amigdala ($n=10$, %14,9), sağ globus pallidus ($n=10$, %14,9), telencephalon ($n=10$, %14,9), sol globus pallidus ($n=9$, %13,4), total cerebrum ($n=9$, %13,4), sağ cerebrum ($n=9$, %13,4), sol cerebrum ($n=7$, %10,4) ve sağ talamus'un ($n=7$, %10,4) takip ettiği görüldü. BOS'un ($n=10$) ise %14,9 ile en çok hipertrofiye gittiği ve onu sıklıkla sol nuc. caudatus ($n=7$, %10,4), total lateral ventrikül ($n=5$, %7,5), total nuc. caudatus ($n=5$, %7,5) ve sağ nuc. caudatus'un ($n=5$, %7,5) takip ettiği görüldü (Çizelge 4.6.). Lateralizasyona göre atrofi varlığı incelendiğinde ise anlamlı bir fark kaydedilmedi.

Çizelge 4.6. Beyin yapılarındaki atrofi varlığı ve frekansı (n)

Beyin yapıları		Kategoriler	n	%	p
Telencephalon		normal	57	85,1	<0,001
		atrofi	10	14,9	
Substantia alba		normal	64	95,5	<0,001
		atrofi	3	4,5	
Substantia grisea		normal	66	98,5	<0,001
		atrofi	1	1,5	
BOS		normal	57	85,1	<0,001
		hipertrofi	10	14,9	
Beyin sapı		normal	62	92,5	<0,001
		atrofi	5	7,5	
Cerebrum	total	normal	58	86,6	<0,001
		atrofi	9	13,4	
	sağ	normal	58	86,6	0,79
		atrofi	9	13,4	
	sol	normal	60	89,6	
		atrofi	7	10,4	
Cerebellum	total	normal	62	92,5	<0,001
		atrofi	5	7,5	
	sağ	normal	63	94	1
		atrofi	4	6	
	sol	normal	63	94	
		atrofi	4	6	
Lateral ventrikül	total	normal	62	92,5	<0,001
		hipertrofi	5	7,5	
	sağ	normal	63	94	1
		hipertrofi	4	6	
	sol	normal	63	94	
		hipertrofi	4	6	
Nuc caudatus	total	normal	59	88,1	<0,001
		atrofi	3	4,5	
		hipertrofi	5	7,5	
	sağ	normal	60	89,6	0,736
		atrofi	2	3	
		hipertrofi	5	7,5	
	sol	normal	57	85,1	
		atrofi	3	4,5	
		hipertrofi	7	10,4	

Çizelge 4.6. Devam

Putamen	total	normal	61	91	<0,001
		atrofi	4	6	
		hipertrofi	2	3	
	sağ	normal	61	91	0,736
		atrofi	4	6	
		hipertrofi	2	3	
	sol	normal	61	91	
		atrofi	4	6	
		hipertrofi	2	3	
Talamus	total	normal	63	94	<0,001
		atrofi	4	6	
	sağ	normal	60	89,6	0,529
		atrofi	7	10,4	
	sol	normal	63	94	
		atrofi	4	6	
Globus pallidus	total	normal	55	82,1	<0,001
		atrofi	12	17,9	
	sağ	normal	57	85,1	1
		atrofi	10	14,9	
	sol	normal	58	86,6	
		atrofi	9	13,4	
Hippocampus	total	normal	62	92,5	<0,001
		atrofi	5	7,5	
	sağ	normal	61	91	0,492
		atrofi	6	9	
	sol	normal	64	95,5	
		atrofi	3	4,5	
Amigdala	total	normal	49	73,1	<0,0007
		atrofi	18	26,9	
	sağ	normal	51	76,1	0,275
		atrofi	16	23,9	
	sol	normal	57	85,1	
		atrofi	10	14,9	
Nuc accumbens	total	normal	64	95,5	<0,001
		atrofi	3	4,5	
	sağ	normal	64	95,5	-
		atrofi	3	4,5	
	sol	normal	63	94	
		atrofi	3	4,5	
		hipertrofi	1	1,5	

Contunuty, Fisher, Likelihood ratio, $p < 0,05$ (BOS: Beyin omurilik sıvısı)

Yaşa göre atrofiye gidiş bakıldığında, ilerleyen yaş ile birlikte telencephalon, SA, SG, cerebrum (total-sağ-sol), cerebellum (total-sağ-sol), lateral ventrikül (total-sağ-sol), talamus (total-sağ-sol), globus pallidus (total-sağ) ve nuc. accumbens (total-sağ-sol) hacimlerinin negatif korelasyon gösterdiği bulundu (Çizelge 4.7.).

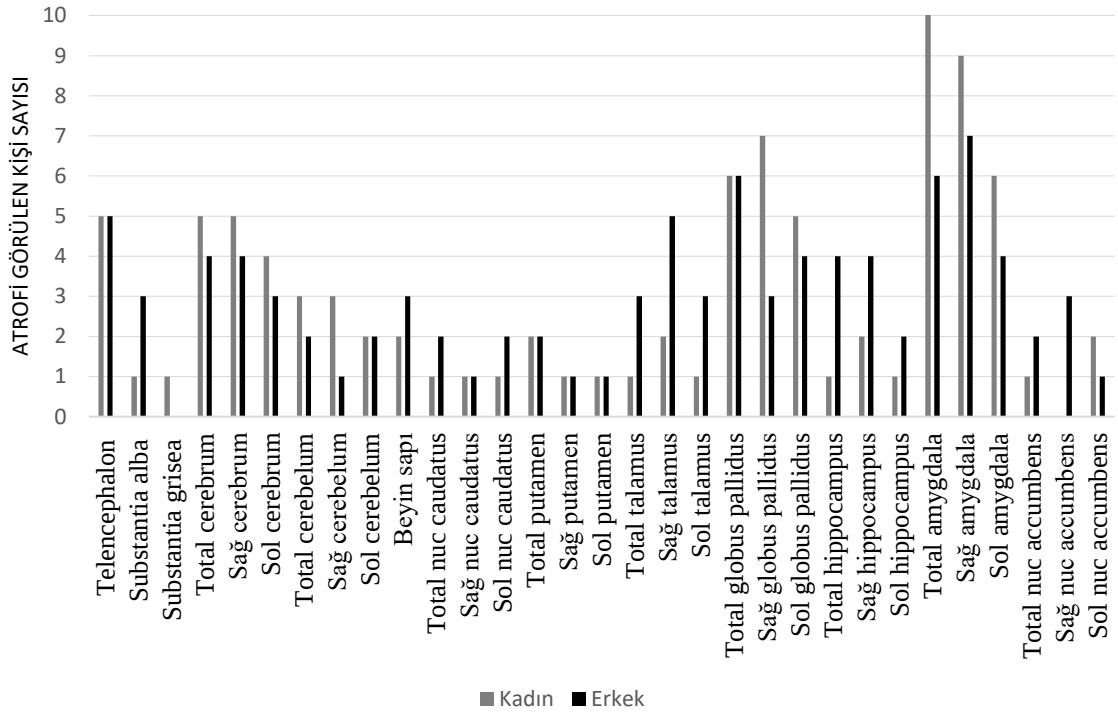
Çizelge 4.7. Yaşa göre atrofi varlığı korelasyonu

Beyin Yapıları		Yaş	
		r	p
Telencephalon		-,383	0,001
Substantia alba		-,278	0,023
Substantia grisea		-,412	0,001
BOS		,686	0,000
Cerebrum	total	-,381	0,001
	sağ	-,389	0,001
	sol	-,370	0,002
Cerebellum	total	-,356	0,003
	sağ	-,339	0,005
	sol	-,370	0,002
Lateral ventrikül	total	,625	0,000
	sağ	,633	0,000
	sol	,582	0,000
Talamus	total	-,634	0,000
	sağ	-,658	0,000
	sol	-,583	0,000
Globus pallidus	total	,249	0,042
	sağ	,250	0,042
Nuc. accumbens	total	-,475	0,000
	sağ	-,517	0,000
	sol	-,398	0,001

Pearson ve Spearman Korelasyon, $p < 0,05$ (BOS: Beyin omurilik sıvısı)

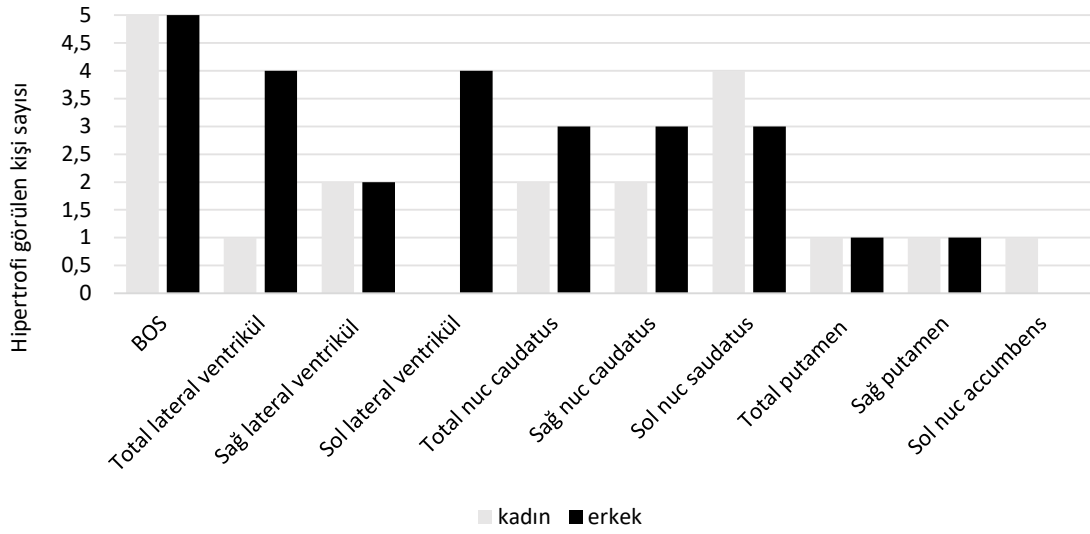
Yapılan ölçümler sonucunda 31 beyin yapısında atrofi gözlemlenmiştir. Bunlardan 12'sinin (%38,7) (substantia alba, beyin sapı, nuc. caudatus (total-sol), talamus (total,sağ,sol), hippocampus (total-sağ-sol), nuc.accumbens (total-sağ)) erkeklerde, 12'sinin (%38,7) (substantia grisea, cerebrum (total-sağ-sol), cerebellum (total-sağ), globus pallidus (sağ-sol), amigdala (total-sağ-sol), sol nuc. accumbens) ise kadınlarda daha fazla atrofiye gittiği görüldü. Geriye kalan 7 (%22,6) (telencephalon, sol cerebellum, sağ nuc. caudatus,

putamen (total-sağ-sol), total globus pallidus) anatomik yapıda ise kadınlarda ve erkeklerde atrofi görülme sayısı eşitti. (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Atrofi görülen beyin yapılarının cinsiyete göre dağılımı (n)

Toplam 10 beyin yapısında ise hipertrofi gözlemlendi. Bunlardan 4'ünün (%40) (lateral ventrikül (total-sol), nuc. caudatus (total-sağ) erkeklerde, 2'sinin (%20) (sol nuc. caudatus, sol nuc. accumbens) ise kadınlarda daha sık olduğu, 4 (%40) tanesinde (BOS, sağ lateral ventrikül, putamen (total-sağ)) ise cinsiyete göre herhangi bir değişiklik göstermediği kaydedildi (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Hipertrofi Görülen Beyin Yapılarının Cinsiyete Göre Dağılımı (n)

Kronik hastalığı olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında atrofiye gidişin telencephalon ($p=0,011$), total cerebrum ($p<0,002$), sağ cerebrum ($p<0,002$) ve sağ cerebellum'da ($p<0,023$) anlamlı derecede daha fazla olduğu görülürken hipertrofiye gidişin ise BOS'ta ($p<0,011$) anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Kronik hastalık varlığıyla atrofi arasındaki ilişki

Beyin yapıları		Atrofi durumu	Kronik hastalıklar				
			Yok		Var		p*
			n	%	n	%	
Telencephalon		atrofi	2	5,00%	8	29,60%	0,011
Substantia alba		atrofi	0	0,00%	3	11,10%	0,061
Substantia grisea		atrofi	0	0,00%	1	3,70%	-
BOS		hipertrofi	2	5,00%	8	29,60%	0,011
Beyin sapı		atrofi	2	5,00%	3	11,10%	0,385
Cerebrum	Total	atrofi	1	2,50%	8	29,60%	0,002
	Sağ	atrofi	1	2,50%	8	29,60%	0,002
	Sol	atrofi	2	5,00%	5	18,50%	0,108
Cerebellum	Total	atrofi	1	2,50%	4	14,80%	0,149
	Sağ	atrofi	0	0,00%	4	14,80%	0,023
	Sol	atrofi	1	2,50%	3	11,10%	0,295
Lateral ventrikül	Total	hipertrofi	2	5,00%	3	11,10%	0,385
	Sağ	hipertrofi	1	2,50%	3	11,10%	0,295
	Sol	hipertrofi	2	5,00%	2	7,40%	1

Çizelge 4.8. Devam

Nuc caudatus	Total	atrofi	2	5,00%	1	3,70%	0,167
		hipertrofi	1	2,50%	4	14,80%	
	Sağ	atrofi	0	0,00%	2	7,40%	-
		hipertrofi	1	2,50%	4	14,80%	
	Sol	atrofi	2	5,00%	1	3,70%	0,626
		hipertrofi	3	7,50%	4	14,80%	
Putamen	Total	atrofi	4	10,00%	0	0,00%	-
		hipertrofi	1	2,50%	1	3,70%	
	Sağ	atrofi	4	10,00%	0	0,00%	-
		hipertrofi	1	2,50%	1	3,70%	
	Sol	atrofi	4	10,00%	0	0,00%	-
		hipertrofi	1	2,50%	1	3,70%	
Talamus	Total	atrofi	2	5,00%	2	7,40%	1
	Sağ	atrofi	2	5,00%	5	18,50%	0,108
	Sol	atrofi	2	5,00%	2	7,40%	1
Globus pallidus	Total	atrofi	9	22,50%	3	11,10%	0,335
	Sağ	atrofi	8	20,00%	2	7,40%	0,185
	Sol	atrofi	6	15,00%	3	11,10%	0,73
Hippocampus	Total	atrofi	2	5,00%	3	11,10%	0,385
	Sağ	atrofi	2	5,00%	4	14,80%	0,211
	Sol	atrofi	1	2,50%	2	7,40%	0,56
Amigdala	Total	atrofi	9	22,50%	9	33,30%	0,453
	Sağ	atrofi	6	15,00%	10	37,00%	0,075
	Sol	atrofi	5	12,50%	5	18,50%	0,508
Nuc accumbens	Total	atrofi	2	5,00%	1	3,70%	1
	Sağ	atrofi	3	7,50%	0	0,00%	0,267
		atrofi	3	7,50%	0	0,00%	
	Sol	hipertrofi	1	2,50%	0	0,00%	-

Ki-kare, $p < 0,05$ (BOS: Beyin omurilik sıvısı)

*Bütün beyin yapılarındaki normal kategorileri analize dahil edilerek p değeri bulundu. Ancak çizelge uzun olduğundan normal kategorisi gösterilmedi.

Beyin yapılarının ICH içerisindeki kapladıkları alanlar cinsiyetler arası karşılaştırıldığında telencephalon ($p=0,025$), substantia grisea ($p=0,013$), cerebrum ($p=0,028$), nuc. caudatus ($p=0,011$), putamen ($p=0,027$), talamus ($p<0,001$) ve nuc. accumbens'in ($p=0,005$) kapladığı alan kadınlarda daha fazlayken; BOS ($p=0,025$) ve lateral ventriküllerde ($p=0,014$) bu oran erkeklerde anlamlı olarak daha fazla bulundu (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. Beyin yapılarının hacimlerinin ICH'ye oranlarının cinsiyetler arası karşılaştırması

Beyin yapıları	Kadın	Erkek	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Telencephalon	0,8591 ± 0,0432	0,8321 ± 0,0516	0,025
Substantia alba	0,3745 ± 0,0367	0,3665 ± 0,0358	0,346
Substantia grisea	0,4847 ± 0,0285	0,4656 ± 0,0316	0,013
BOS	0,1409 ± 0,0432	0,1679 ± 0,0516	0,025
Cerebrum	0,7469 ± 0,0397	0,7228 ± 0,0469	0,028
Cerebellum	0,0956 ± 0,0068	0,0928 ± 0,0073	0,106
Beyin sapı	0,0166 ± 0,0014	0,0166 ± 0,0013	0,96
Lateral ventrikül	0,0089 ± 0,0066	0,0132 ± 0,0091	0,014
Nuc. caudatus	0,0053 ± 0,0007	0,0049 ± 0,0006	0,011
Putamen	0,0058 ± 0,0006	0,0055 ± 0,0006	0,027
Talamus	0,0081 ± 0,0007	0,0073 ± 0,0008	<0,001
Globus pallidus	0,0015 ± 0,0002	0,0016 ± 0,0002	0,059
Hippocampus	0,0055 ± 0,0004	0,0053 ± 0,0006	0,061
Amigdala	0,001 ± 0,0001	0,001 ± 0,0001	0,958
Nuc. accumbens	0,0005 ± 0,0001	0,0004 ± 0,0001	0,005

Student-t ve Mann Whitney U, p<0,05

5. TARTIŞMA

COVID-19 tanısı almış hastaların manyetik rezonans görüntüleri (MRG) incelenerek beyin yapılarında hacimsel değişikliklerin varlığının araştırılmasını amaçlayan çalışmamızın en önemli bulguları; (1) bireylerde en sık görülen semptomların tat kaybı (%64,2), koku kaybı (%64,2) ve baş ağrısı (%61,2) olduğu, (2) beyin yapılarının hacimlerinin nuc. caudatus, talamus ve nuc. accumbens hariç erkeklerde kadınlara göre büyük olduğu, aynı yapıların intracranial cavite içinde kapladığı alanlar kıyaslandığında ise telencephalon, substantia grisea, cerebrum, nuc. caudatus, putamen, talamus ve nuc. accumbens hacimlerinin kadınlarda fazla olduğu, ancak atrofiye gidişin cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermediği, (3) bireylerde en sık amigdala'da (%26,9) atrofi olduğu ve telencephalon, cerebrum (sağ), talamus (sağ), globus pallidus (total-sağ-sol), hippocampus (sağ) ve amigdala'da (total-sağ-sol) atrofiye gidiş anlamıyla BOS'ta hipertrofi varlığının anlamlı olduğu, (4) lateral ventriküller, putamen, talamus ve nuc. accumbens hacminin sol tarafta sağa göre anlamlı derecede fazla olduğu ancak lateralizasyona göre atrofi varlığı bakıldığında anlamlı bir fark görülmediği, (5) COVID-19 geçirenlerin %40,3'ünün (n=27) kronik hastalığı olduğu ve bu bireylerde telencephalon, cerebrum (total-sağ) ve cerebellum'da (sağ) atrofi, BOS'ta hipertrofi'nin anlamlı düzeyde arttığı saptandı.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu bir hastalık olan COVID-19, devam eden bir viral pandemidir ve tüm dünyaya yayılmıştır. COVID-19'un en yaygın belirtileri; ateş, baş ağrısı, öksürük, aguzi ve anozmi ile birlikte akut solunum sıkıntısı sendromudur (Huang ve ark. 2022). Bazı hastalar bunlara ek olarak boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, burun akıntısı, miyalji, yorgunluk, kusma ve ishal gibi başka belirtiler de yaşamaktadır (Hosseini ve ark. 2020, Chen 2020a, Thepmankorn ve ark. 2021). Ayrıca hastalık sürecini şiddetli geçiren hastalarda akut solunum yetmezliği, felç ve metabolik disfonksiyondan sonra akut beyin hasarı gözlenmektedir (Huang ve ark. 2022). Semptomlar hastalık başlangıcında olabileceği gibi post covid dönemde de ortaya çıkabilir ya da devam edebilir. Ayrıca bu semptomlar zaman içinde dalgalanabilmekte veya tekrarlayabilmektedir (Soriano ve ark. 2022). Lu ve ark. (2020) yaptığı bir çalışmada, 60 hastada SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında duygu durum değişikliği, yorgunluk, baş ağrısı, görme bozuklukları, miyalji, hareket bozukluğu, hafıza kaybı, tat kaybı, uzuv uyuşması, tremor, koku kaybı ve işitme kaybı gibi semptomlar bildirmişlerdir. Ayrıca hastaların 33'ü takip sürecinde devam eden nörolojik semptomları

olduğunu belirtmişlerdir. COVID-19'un iyileşme aşamalarında mikro-yapısal ve işlevsel beyin bütünlüğünde olası bozulmayı ortaya çıkararak SARS-CoV-2'nin nöro-istila potansiyeli olduğunu bu çalışma ile vurgulamışlardır (Lu ve ark. 2020). Bizim çalışma grubumuzda yer alan bireylerde akut dönemde görülen semptomlar arasında tat kaybı (n=43, %64,2), koku kaybı (n=43, %64,2) ve baş ağrısı (n=41 %61,2) ilk sıralarda yer alırken, ateş, halsizlik, kas ağrısı, öksürük ve eklem ağrısı görülme sıklığı fazla olan diğer semptomlardı. Bu semptomlar dışında burunda kanama, balgam varlığı, sağ gözde ağrı, karın ağrısı, kulakta ağrı ve basınç artış hissi de birer hastada görüldü. Çalışmalar ayrıca post covid dönemde de semptomların varlığını sürdürdüğünü ya da hastalık sürecinde olmayan semptomların görüldüğünü bildirmektedir (Tian ve ark. 2022). Cecchetti ve ark. (2022) yakın zamanda COVID-19 tanısı konan ve ardından bilişsel şikayetleri bildiren yetişkin hastalara, hastaneden taburcu olduktan 2 ay sonra başlayan ve 10 ay süren bir takip çalışması yapmıştır. Hastaların %73,5'inde nörolojik belirtiler rapor edilmiş olup, bunların sırasıyla %59,2'sini disguzi ve %44,9'unu hipozmi oluşturmuştur. Akut nörolojik semptomlar zamanla düzelmiş, ancak hastaların %26,5'i asteni bildirmiştir (Cecchetti ve ark. 2022). Hastanede yatış yapan hastaların taburcu olduktan sonraki 3 aylık takibini içeren bir başka çalışmada bireylerin %20'sinde ateş, %60'ında öksürük, %43'ünde balgam artışı, %62'sinde aktif/eforla göğüs sıkışması ve çarpıntı ve %60'ında genel yorgunluk belirtilmiştir (Liang ve ark. 2020). Çalışma grubumuzda yer alan bireylerin 39 tanesi (%58,2) COVID-19 sonrasındaki süreçte devam eden semptom varlığından şikayetçiydi. Bu semptomlar içerisinde unutkanlık (n=15), baş ağrısı (n=8), çabuk yorulma (n=8) ve baş dönmesi (n=4) en sık görülenler oldu.

Koronavirüsler beyin yaşlanmasını hızlandıran ve nörodejeneratif patolojiyi şiddetlendiren demiyelinizasyon, nörodejenerasyon ve hücrel yaşlanmaya neden olabilmektedir. Artan hasta sayısı ile birlikte akut fazda spesifik nörolojik belirtileri olmayanlar bile, "uzun süreli COVID" olarak bilinen post akut nörolojik sekel bildirmektedir. Beyin görüntüleme çalışmaları, COVID-19 ile ilişkili nörolojik etkilerin ayırıcı tahminine veya teşhisine katkıda bulunmaktadır (Tian ve ark. 2022). Chowdhary ve ark. (2020), nörolojik semptom gösteren COVID-19'lu hastaların MR görüntülerine odaklandıkları bir meta analize, araştırma kriterlerine uyan 134 çalışmayı (171 hasta) dahil etmişlerdir. Nörolojik belirtileri olan 171 COVID-19 hastasında (106 erkek, 53 kadın) en sık karşılaşılan beyin MRG bulgusu iskemik inme (n=62, %36,2) olmuştur. Bu da ölümcül COVID-19 vakalarının yarısının (n=25) iskemik inme geçirdiğini göstermektedir. İskemik

inmeyi takiben MSS inflamatuvar bozuklukları (n=44, %25,7), hemorajik inme (n=41, %24), ensefalit (n=24, %14) ensefalopati (n=11, %6,4) ve Guillain Barre sendromu (n=3, %2) bildirilmiştir. Hastalığı hafif atlatan üç hastada bulbus olfactorius etkilenimi ve altı hastada kranial sinir tutulumu görülürken, ağır geçiren vakaların hiçbirinde bu etkilenimlere rastlanmamıştır (Chowdhary ve ark. 2020). Çalışmamıza dahil edilen bireylerin ise bir tanesinde MR çekimi sonrasındaki kontrol sürecinde iskemik inme geçirdiği gözlemlendi. Bu kişinin herhangi bir kronik hastalığı olmadığı ve geçirilen iskemik inmenin COVID-19 kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Bulaşıcı hastalıklar, hastaların bir kısmında ikincil hareket bozukluklarına neden olan potansiyel bir risk faktörü olabilmektedir (Bhagavan ve ark. 2022). Son çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonu ile Alzheimer, Multipl skleroz ve Parkinson hastalığı patogenezi arasında moleküler bir bağlantı olabileceğini göstermektedir (Drelich-Zbroja ve ark. 2022, Lukiw 2021, Danilenko ve ark. 2021, Satheesh ve ark. 2021, Bhagavan ve ark. 2022). Kuş gribi, Epstein-Barr virüsü, Japon ensefaliti, Batı Nil virüsü, Coxsackie ve HIV gibi viral enfeksiyon vakalarında geçici parkinson semptomlarının geliştiği bildirilmiştir. En yaygın olarak belirtilen örnek ise 1918'de görülen İspanyol Gribi salgını sırasında ensefalit sonrası bildirilen parkinsonizm vakalarıdır. Bu enfeksiyonlarda oluşan nörolojik semptomlar için olası mekanizmalar, bazal ganglionlarda yapısal veya fonksiyonel hasarla sonuçlanan nöro-inflamasyonun indüklenmesi ve hipoksik beyin hasarıdır. COVID-19 teşhisinden 6 hafta sonra üst ekstremitelerde bilateral tremor görülen 62 yaşındaki erkek hastada MRG ile doğrulanan beyinde hacimsel kayıp bildirilmiştir. Beynin MRG'si tremor başlangıcından kısa bir süre sonra yapılmış ve ilk MR'dan iki ay sonra takip için yapılan MRG'de parankim hacminde hızlı artış, orta beyin hacim kaybı ve BOS hacminde artış, SA hacminde azalma kaydedilmiştir. Bazal ganglionlarda önemli farklılıklar görülmemiştir. Beyincik hacmi normal sınırlarda olup hacimsel analizde bir atrofiye rastlanmamıştır (Bhagavan ve ark. 2022). Nöropatolojik çalışmalar, Parkinsonun nervus olfactorius ve enterik sinir sistemi etkilenimi ile başladığını ve beyne yayıldığını göstermektedir. COVID-19'lu birçok hasta Parkinsonun iki klasik ön belirtisi olan anozmi ve aguziden şikayet etmiştir ve bu, SARS-CoV-2'nin Parkinson ile ilgili beyin bölgelerine doğrudan erişimi olduğu fikrini desteklemektedir (Schirinzi ve ark. 2021, Drelich-Zbroja ve ark. 2022, Brundin ve ark. 2020). Çalışmamızda MR çekimi sırasındaki takip sürecinde tat ve koku kaybı devam eden hastalara rastlandı. Koku kaybının bir hastada, tat ve koku kaybının iki hastada COVID-19

sonrası tamamen düzelmediği, koku halüsinasyonları, paraguzi ve kakoguzi şikayetleriyle devam ettiği kaydedildi. İlerleyen yıllarda özellikle bu hastaların takibinin yapılabilmesi açısından çalışmamız önem kazanmaktadır.

Enfeksiyon sonrası merkezi sinir sisteminde mikro yapısal değişikliklerin varlığını araştıran bir difüzyon tensör görüntüleme (DTG) çalışmasında, iyileşen COVID-19 hastalarında sol operculum frontoparietale, insula, primer olfactor kortex, hippocampus, gyrus cinguli, Heschl gyruslarında artmış SG hacmi belirtilmiştir. SG hacmindeki bu artışı hipertrofi olarak değil, akut dönemde bu yapılarda meydana gelen hacimsel azalma sonrasında tekrar sinir dokusundaki iyileşme sürecinde gerçekleşen neurogenesisin etki ile oluşmuş bir artış olarak yorumlamışlardır. Ayrıca koku kaybı olan ve olmayan hastaları kıyasladıklarında koku kaybı olan gruptaki primer olfaktör kortekste SG hacmindeki artışı daha az bulmuşlardır. Sağ singulat girus ve sol hippocampus'teki SG hacimlerinin ise koku kaybı ile ilişkili olduğunu kaydetmişlerdir (Lu ve ark. 2020). Bizim çalışmamızda da SG hacmi ve hippocampus benzer şekilde hacimsel olarak incelenmiş ancak Lu ve ark. (2020)'nın aksine hacimde azalma saptanmıştır (SG= 1(%1,5), hippocampus= total: 5(%7,5), sağ: 6(%9), sol 3(%4,5)). Bizim hastalarımızın COVID-19 sonrası MR çekimine kadar geçen süreleri ortalama $5,2 \pm 2,8$ ay iken diğer çalışmanın 97,46 $\pm$ 8,01 gün olarak verilmiştir yani çalışma bulgularımız daha ileri dönemi kapsamaktadır, farklılığın nedeni bu süreyle açıklanabilir. Douaud ve ark. (2021)'nin yaptığı çalışma da bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. COVID-19 öncesinde ve sonrasında çekilmiş MR görüntüleri olan 394 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada koku ve tat alma sistemleriyle doğrudan bağlantılı ve hafıza ile ilişkili limbik kortikal alanlarda (sol gyrus parahippocampalis, sol superior (dorsal) insula ve sol lateral orbitofrontal korteks) ve SG hacminde meydana gelen azalmayı vurgulamıştır (Douaud ve ark. 2021). Benzer şekilde Lersy ve ark. (2022) yapmış olduğu çalışmada da SG'de meydana gelen atrofi varlığına dikkat çekmektedir. COVID-19 kaynaklı hastanede yatmış, nörolojik belirtileri olan bireylerin, ortalama beş aylık bir süre sonra çekilen MRG'leri incelendiğinde SG hacminde %3,2'lik bir hacim kaybı gözlemlenmiştir. Akut dönemde çekilen MRG'lerde ise SA hacminde azalma saptamışlar ve bunun nedeni olarak olası bir dehidratasyon varlığından söz etmişlerdir (Lersy ve ark. 2022). Bizim çalışmamızda ise birçok anatomik yapının hacminde azalma saptandı ve sonuçlarımıza göre en sık (%26,9) amigdala'da (total-sağ-sol) olmak üzere, telencephalon, cerebrum (sağ),

talamus (sağ), globus pallidus (total-sağ-sol) ve hippocampus (sağ)'de atrofiye gidiş tespit edildi. Lateral ventrikül ve BOS'taki genişlemeler de bu atrofi varlığını desteklemektedir.

Günümüzde “uzun süreli COVID” in patogenezi belirsizliğini korumaya devam etmektedir. COVID-19'un akut ve kronik evrelerindeki ileri beyin görüntüleme çalışmaları altta yatan nöropatogenezi belirlemek için gereklidir (Tian ve ark. 2022). Tian ve ark. (2022) nörolojik belirtileri olmayan 34 hastada, COVID-19 sonrası hastaneden taburcu olduktan 3 ila 10 ay sonra dinamik beyin değişikliklerini araştırmak için gelişmiş manyetik rezonans görüntüleme teknikleri kullanılarak SG morfolojisi, serebral kan akışı ve SA yolaklarının hacimlerini araştırmıştır. Hastalar; taburcu olduktan 3 ay sonraki hafif grup, 10 ay sonraki hafif grup, 3 ay sonraki şiddetli grup ve 10 ay sonraki şiddetli grup olmak üzere dört gruba ayrılmıştır ve sağlıklı kontrollerle kıyaslanmıştır (Tian ve ark. 2022). 10 aylık iyileşme döneminden sonra, şiddetli gruptaki azalmış subkortikal çekirdek hacmi, hafif gruptakine kıyasla çok daha fazla iken herhangi bir takip süresi boyunca hafif grup ve kontrol grubu arasında subkortikal çekirdek hacminde önemli bir fark bulmamışlardır. 3 aylık hafif grupla karşılaştırdıklarında 10 aylık hafif grupta yalnızca sağ globus pallidus ve sol amigdalada atrofi görülmüştür. Şiddetli gruptaki çekirdek hacmi için ise sol putamen ve talamusta 3. ayda gözlenen atrofinin 10. ayda da devam ettiğini kaydetmişlerdir. Ek olarak, şiddetli grupta taburcu olduktan 10 ay sonra sağ putamen ve nuc. accumbens'te yeni ortaya çıkan belirgin atrofi gözlemlenmiştir. Şiddetli gruptaki azalmış çekirdek hacminin, daha uzun bir iyileşme döneminden sonra bile hafif gruptakinden çok daha fazla olduğu görülmüştür. Bununla birlikte şiddetli gruptaki çekirdek serebral kan akışı için sol nuc. caudatus, sol putamen ve sağ hippocampus'te taburcu olduktan 3 ay sonra görülen hipoperfüzyonu 10. ayda gözlemlenmemişlerdir (Tian ve ark. 2022). Çalışmamızda da benzer şekilde sağ globus pallidus (n=10, %14,9), sol amigdala (n=10, %14,9), sol putamen (n=4, %6), talamus (n=4, %6), sağ putamen (n=2, %3) nuc. accumbens (n=3, %4,5), sol nuc. caudatus (n=3, %4,5) ve sağ hippocampus'te (n=6, %9) atrofi gözlemlendi. Tian ve ark. (2022)'in çalışmasının aksine bizim çalışmamızda atrofi gözlemlenen beyin yapılarından sol putamende 2 (%3), sağ putamende 2 (%3) ve sol nuc. caudatus'ta 7 (%10,4) bireyde hipertrofi varlığı gözlemlendi.

COVID-19 hastalarında nöropsikiyatrik belirtiler de oldukça yaygın görülmüş ve enfeksiyon şiddeti ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (Zare ve ark. 2022). Ayrıca COVID-19 pandemisinin tüm dünya üzerinde ciddi bir stres kaynağı olduğunu göz önüne alarak Zhang ve ark. (2021) psikiyatri servisinde yatan ve pandemi öncesinde fonksiyonel

manyetik rezonans görüntüleri (fMRG) olan hastaların bu süreçten nasıl etkilendiklerini yeni bir fMRG çekimi yaparak değerlendirmişlerdir. fMR görüntüleri üzerinden hastalar hastalıklarına göre gruplara ayrılarak ayrıntılı amigdala incelemesi yapılmıştır. Limbik sistemin bir parçası olan amigdala'nın depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu gibi birçok psikiyatrik bozuklukta önemli bir rol oynadığı bilinmektedir ve artmış stres düzeyinin amigdala bağlantıları üzerinde olumsuz etkileri bu çalışma ile vurgulanmaktadır. Cinsiyete göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (Zhang ve ark. 2021). Bizim çalışmamızda da amigdala'daki etkilenim belirgin olup atrofiye giden yapılar içerisinde ilk sırada (n=18, %26,9) yer aldığı görüldü. Ayrıca amigdala (total-sağ-sol) atrofisinin erkeklerden (n=6 %33.3, n=7 %43.75, n=4 %40) daha çok kadınlarda (n=12 %66.6, n=9 %56.25, n=6 %60) görüldüğü kaydedildi. COVID-19 salgınının yarattığı şiddetli psikolojik strese maruz kaldıktan sonra bireylerde depresif belirtiler görülebileceği ve bu belirtilerin amigdala ve bağlantılarında etkilenimlere neden olabileceği unutulmamalıdır.

COVID-19'un kadınlardan daha çok erkekleri (ortalama 55,5 yaş) enfekte ettiği bulunmuştur. Kadınların viral enfeksiyonlara daha az duyarlı olması, X kromozomunun ve seks hormonlarının koruyucu rolü ile ilişkilendirilmekte ve bu da virüse karşı daha güçlü bir bağışıklık tepkisine neden olmaktadır (Hosseini ve ark. 2020). Çalışmamıza dahil edilen 67 bireyin 31'i kadın (%46,3), 36'sı erkektir (%53,7). Bu bireyler arasında beyin yapılarındaki atrofiye gidişi cinsiyetler arası karşılaştırdık. Erkeklerin beyin yapılarının genel hacimlerinin kadınlardan daha fazla olması sahip oldukları daha büyük vücut boyutunun bir sonucu olduğu yaygın olarak bilinen bir durumdur (Ritchie ve ark. 2018). Cinsiyetin nöroanatomik hacim farklılıklarında küçük bir rol oynadığını ve hacim farklılıklarının çoğunun intracranial hacim ile ilgili olduğunu iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (Pintzka ve ark. 2015). 54 kadın ve 42 erkekten oluşan sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada cinsiyet, yaş ve baş/beyin oranının beyin hacimleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Tüm beyin hacimlerinin erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla olduğu görülmüş ancak sadece SG ($p<0,001$), BOS ($p=0,0093$), sağ ($p=0,0012$) ve sol ($p=0,0049$) talamus için hacimsel olarak cinsiyetler arası fark anlamlı bulunmuştur. Talamik hacimler erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmasına rağmen ölçümler ICH içerisinde değerlendirildiğinde bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamsız hale gelmiştir. (Kijonka ve ark. 2020). Kijonka ve ark. (2020)'nın çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da tüm beyin hacimleri erkeklerde daha fazla bulundu (Çizelge 4.4.). Ancak beyin yapılarının ICH içerisindeki kapladıkları alanlar cinsiyetler arası

karşılaştırıldığında telencephalon ($p=0,025$), substantia grisea ($p=0,013$), cerebrum ($p=0,028$), nuc. caudatus ($p=0,011$), putamen ($p=0,027$), talamus ($p<0,001$) ve nuc. accumbens'in ($p=0,005$) kapladığı alan kadınlarda daha fazlayken; BOS ($p=0,025$) ve lateral ventriküllerde ($p=0,014$) bu oran erkeklerde anlamlı olarak daha fazla bulundu. Sonuçlarımız beyin hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırması yapılırken ICH içerisinde kapladıkları alanların dikkate alınması gerektiği fikrini desteklemektedir. Kijonka ve ark. (2020)'nın çalışması ayrıca cinsiyete göre yaşlanma sürecinin beyinde meydana gelen atrofi üzerindeki önemini de doğrulamıştır. SG hacminin yaşlanmayla birlikte azalmasının erkeklerde daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Substantia grisea ve substantia alba'da bildirilen değişiklikler, erkek beyninin kadın beyninden daha hızlı yaşlandığını göstermektedir (Kijonka ve ark. 2020). Király ve ark. (2016) da yaptıkları çalışmada subkortikal hacimlerin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini ortaya koyarak erkek beyninin daha hızlı yaşlandığına değinmişlerdir. Çalışmamızda ise atrofiye gidişte yaşla beraber artış olduğu ancak cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermediği bulundu. Bizim çalışmamızı destekler nitelikte Courchesne ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada beyin hacmindeki azalmanın yaşla birlikte hızlandığını ve cinsiyetle ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.

Simetri, insan beyin yapısının temel bir özelliğidir ancak mükemmel değildir. Küresel simetriye rağmen, çok sayıda nöroanatomik asimetri belgelenmiştir ve bu asimetrielerin işlevsel öneme sahip olduğu görülmüştür (Williams ve ark. 2022). Literatürde, COVID-19 sonrası incelenen beyin volümetrik ölçümlerinde lateralizasyona göre değerlendirme yapan çalışmalara çok sık rastlanmamıştır. Lu ve ark. (2020)'nın yaptığı DTG çalışmasında iyileşen COVID-19 hastalarının esas olarak merkezi koku kortekslerinde ve sağ hemisferde kısmi substantia alba'da hacimsel ve mikro-yapısal değişiklikler tespit edilmiştir. SA'da görülen tüm farklılıkların sağ hemisferle sınırlı olması dikkat çekmiştir. Bu farklılıkların dominant el kullanımıyla ilişkisi bakıldığında ise hiçbir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde başka bir çalışmada MRG'de voksel bazlı morfometri (VBM) kullanılarak, anozmisi olan bir grup hastanın serebral substantia grisea'daki yapısal değişiklikler sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında atrofi görülen yapılar genelde sağ hemisferde kaydedilmiştir (Bitter ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda lateralizasyona göre volümetrik ölçümler incelendiğinde lateral ventrikül ($p=0,043$), putamen ($p<0,001$), talamus ($p=0,003$) ve nuc. accumbens'in ($p<0,001$) hacminin sol tarafta sağa göre anlamlı derecede büyük

olduğu görüldü. Ancak lateralizasyona göre atrofi varlığı incelendiğinde ise anlamlı bir fark kaydedilmedi.

Pandeminin başlarında, kronik rahatsızlıkları olan ve ileri yaş gruplarındaki kişilerin COVID-19'dan hastaneye yatış ve ölüm oranı açısından riskli grupta yer aldığı çalışmalarda vurgulanmıştır (Mennis ve ark. 2022, Chow ve ark. 2020). Güncel kanıtlar ise COVID-19'un mevcut kronik hastalıkları şiddetlendirebileceğini ve yetişkinlerde diyabet, nörolojik bozukluklar, demans, psikolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve çocuklarda tip 1 diyabet gibi yeni kronik durumlar geliştirme riskini artırabileceğini göstermektedir (Mennis ve ark. 2022). COVID-19 hastalarında, var olan mevcut kronik hastalıklar arasında en yaygın görülenler hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kronik böbrek hastalığıdır (Tisminetzky ve ark. 2022). Yapılan bir çalışmada ise bunlara ek olarak COVID-19 hastalarında bulunan yaygın kronik hastalıklar arasında kronik gastrit ve akciğer tüberkülozu sayılmıştır (Liang ve ark. 2020). Çalışmamızda ise 27 (%40,3) hastanın kronik hastalığı olduğu kaydedildi ve bunların içerisinde ilk sırada yer alanlar hipertansiyon (n=12, %44,4), diyabet (n=6, %22,2), prostat hiperplazisi (n=3, %11,1) ve insülin direncidir (n=2, %7,4). Migren, panik atak, ankilozan spondilit, hashimoto tiroid, aktif mesane, atrial septal defekt, vertigo, guatr, koroner arter hastalığı, ritm bozukluğu, epilepsi, gut, astım, orak hücreli anemi ve miyopati de birer (%3,7) kişide görülen diğer kronik hastalıklardı. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde beyin atrofisi görülme olasılığı daha fazladır ayrıca bu bireyler yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (Van der Veen ve ark. 2014). Kronik hastalıklarla ilişkili COVID-19'dan hastaneye yatışların ve ölümlerin oranını araştırmayı amaçlayan bir çalışmada altı kronik hastalık (obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı) değerlendirilmiştir. Kronik hastalığı olan bireylerden 40 yaş altında olanlar %25,4, 40-59 yaş aralığında olanlar %28,3 ve 60 yaş üzerinde olanlar %15,3 oranıyla hastaneye yatış yapmışlardır. COVID-19'dan dolayı ölümlerle ilişkisine bakıldığında ise 40 yaş altında %50,1, 40-59 yaş aralığında %40,5 ve 60 yaş üzerinde bu oran %18,7 bulunmuştur (Reyes-Sánchez ve ark. 2022). Çalışmamızda kronik hastalığı olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında atrofiye gidişin telencephalon (p=0,011), total cerebrum (p<0,002), sağ cerebrum (p<0,002) ve sağ cerebellum'da (p<0,023) anlamlı derecede daha fazla olduğu görülürken hipertrofiye gidişin ise BOS'ta (p<0,011) anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu. Literatüre bakıldığında COVID-19

geçirmiş bireylerde kronik hastalık varlığında beyin volümetrik ölçümünün yapıldığı bir çalışmaya rastlanamadı.

Çalışmamızın limitasyonlarından ilki COVID-19 sonrası MR çekimi yapılan bireylerin enfeksiyon öncesine dair beyin MR görüntülerinin olmamasıdır. Bu yüzden yapılan volümetrik ölçümlerin enfeksiyon öncesi ve sonrası şeklinde karşılaştırması yapılamadı. Limitasyonların ikincisi, çalışmamız hasta dosyalarından yapılan bir çalışma olduğu için bazal ganglionlarda olan etkilenimler kognitif fonksiyonlarla birlikte bakılmadı. Buna ek olarak amigdala ve hippocampus etkileniminde hafızanın değerlendirilmesi ve bazal ganglionlar ya da cerebellum etkileniminde hareketin koordinasyon ve denge açısından değerlendirilmesi yapılamadı. Üçüncü olarak ise aynı veriler aşı öncesi ve sonrası tekrar incelenebileceği, aşının volümetrik ölçümler üzerine etkisinin araştırılabileceği kanaatindeyiz.

COVID-19 sonrası merkezi sinir sistemi (MSS) etkilenimi olan bireylerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak bu etkilenimlerin bireylerde iyileşme sırasında tam olarak nerede ortaya çıktığı ve ne kadar sürdüğü belirsizliğini korumaktadır. İyileşen hastalarda SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sisteminde uzun süre gizli kalabildiği ve sonradan nörolojik hastalıkları tetikleyebildiği ihtimaline karşı COVID-19 geçirmiş tüm hastaların düzenli takibi çok önemlidir. Nörodejeneratif hastalıkların tanısında ve takibinde radyolojik değerlendirme yapılmaktadır ancak beyin atrofisinin belirlenmesinde kullanılması gereken volümetrik ölçüm programları genellikle zaman alıcı olduğu için klinik rutinde kullanılmamaktadır. Çalışmamızda beyin yapılarında görülen atrofi varlığı ayrıntılı volümetrik ölçümler yapılarak verilmiştir. Enfeksiyon sonrası görülen yapısal beyin anormallikleri literatürde yerini almaya başlamış ancak beyin yapılarının volümetrik olarak etkileniminin belirlenmesinde literatürde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

COVID-19 geçirmiş hastaların beyin yapılarındaki değışimlerin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değlendirilmesini amaçlayan çalışmamız neticesinde;

(1) bireylerde en sık görülen semptomların tat kaybı (%64,2), koku kaybı (%64,2) ve baş ağrısı (%61,2) olduğu,

(2) beyin yapılarının hacimlerinin nuc. caudatus, talamus ve nuc. accumbens hariç erkeklerde kadınlara göre büyük olduğu, aynı yapıların intracranial cavite içinde kapladığı alanlar kıyaslandığında ise telencephalon, substantia grisea, cerebrum, nuc. caudatus, putamen, talamus ve nuc. accumbens hacimlerinin kadınlarda fazla olduğu, ancak atrofiye gidişin cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermediği,

(3) bireylerde en sık amigdala’da (%26,9) atrofi olduğu ve telencephalon, cerebrum (sağ), talamus (sağ), globus pallidus (total-sağ-sol), hippocampus (sağ) ve amigdala’da (total-sağ-sol) atrofiye gidiş anlamlıyken BOS’ta hipertrofi varlığının anlamlı olduğu,

(4) lateral ventriküller, putamen, talamus ve nuc. accumbens hacminin sol tarafta sağa göre anlamlı derecede fazla olduğu ancak lateralizasyona göre atrofi varlığını bakıldığında anlamlı bir fark görülmediği,

(5) COVID-19 geçirenlerin %40,3’ünün (n=27) kronik hastalığı olduğu ve bu bireylerde telencephalon, substantia alba, cerebrum (total-sağ) ve cerebellum’da (sağ) atrofi, BOS’ta hipertrofi’nin anlamlı düzeyde arttığı saptandı.

İlerleyen dönemde yapılacak çalışmalar için; beyin volümetrik ölçümlerinin enfeksiyon öncesi ve sonrası karşılaştırmasının yapılması, kognitif fonksiyonlar, hafıza, hareketin koordinasyon ve denge ile korelasyonunun araştırılması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ.** Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci.* **2022**; 21(3):77.
2. **Ak Ö.** Soğuk Algınlığından Ölümcül Salgına! Küresel Kabus. Bilim ve Teknik (Electronic Journal), **2020**, Erişim: <https://bilimteknik.tubitak.gov.tr/makale/soguk-alginligindan-olumcul-salgina-kuresel-kabus-coronavirus-ve-covid-19>.
3. **Allam Z.** The First 50 days of COVID-19: A Detailed Chronological Timeline and Extensive Review of Literature Documenting the Pandemic. *Surveying the Covid-19 Pandemic and its Implications.* **2020**; 1-7.
4. **Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z ve ark.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* **2021**; 93(4):e12998.
5. **Arıncı K, Elhan A.** *Anatomi.* 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, **2020**
6. **Arifoğlu Y.** *Her Yönüyle Anatomi.* 1. Baskı, İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz.Tic.Ltd.Şti., İstanbul, **2017**, s. 431-508
7. **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):995–998.
8. **Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F ve ark.** Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry.* **2020**; 65:47-53.
9. **Beghi E, Giussani G, Westenberg E, Allegri R, Garcia-Azorin D ve ark.** Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. *J Neurol.* **2022**; 269(5):2265-2274.
10. **Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S ve ark.** The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol.* **2020**, 10.1002/jmv.25688.
11. **Berger A.** Magnetic resonance imaging. *BMJ.* **2002**; 324(7328):35.
12. **Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF ve ark.** Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2020**; 91(8):889-891.
13. **Bhagavan SM, Beladakere Ramaswamy S, Mehta TR, Govindarajan R, Cousins J.** A 62-Year-Old Man Presenting with Bilateral Tremor of the Upper Limb After a Diagnosis of COVID-19 with Confirmed Volumetric Brain Loss. *Am J Case Rep.* **2022**; 23:e934955.
14. **Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Guntinas-Lichius O ve ark.** Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses.* **2010**; 35(5):407-15.
15. **Bowles J.** How Canadian AI Start-up BlueDot Spotted Coronavirus Before Anyone Else Had a Clue. Erişim: <https://diginomica.com/how-canadian-ai-start-bluedot-spotted-coronavirus-anyone-else-had-clue>. **2020**. Erişim tarihi: 10.03.2020.
16. **Brummer M.** Hough transform detection of the longitudinal fissure in tomographic head images. *IEEE Trans. Med. Imaging* **10**, **1991**, 74–81.
17. **Brundin P, Nath A, Beckham JD.** Is COVID-19 a Perfect Storm for Parkinson's Disease? *Trends Neurosci.* **2020**; 43:931–933.
18. **Butt I, Sawlani V, Geberhiwot T.** Prolonged confusional state as first manifestation of COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol.* **2020**; 7(8):1450-1452.
19. **Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L ve ark.** Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci.* **2021**; 88:219-225.
20. **Carod-Artal FJ.** Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* **2020**; 70(9):311-322.
21. **Carvalho VO, Gois CO.** COVID-19 pandemic and home-based physical activity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* **2020**; 8(8):2833-2834.
22. **Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A ve ark.** Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol.* **2022**; 1–13.

23. **Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK ve ark.** Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* **2020**; 9(1):221-236.
24. **Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X ve ark.** Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* **2020**; 395:809–815.
25. **Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F ve ark.** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* **2020**; 395(10223):507-513.
26. **Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M ve ark.** Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **2020**; 69(13):382-386.
27. **Chowdhary A, Subedi R, Tandon M, Wen S, Patel J ve ark.** Relevance and Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging of Neurological Manifestations in COVID-19: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Brain Sci.* **2020**; 10(12):1017.
28. **Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLS, Nogueira SÁR, Fonseca RB ve ark.** Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res.* **2020**; 37:27-32.
29. **Coupé P, Eskildsen SF, Manjón JV, Fonov V, Collins DL.** Simultaneous segmentation and grading of anatomical structures for patient's classification: application to Alzheimer's disease. *Neuroimage* 59, **2012**, 3736–3747.
30. **Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J ve ark.** Normal brain development and aging: quantitative analysis at *in vivo* MR imaging in healthy volunteers. *Radiology.* **2000**; 216, 672–682.
31. **Danilenko V, Devyatkin A, Marsova M, Shibilova M, Ilyasov R ve ark.** Common Inflammatory Mechanisms in COVID-19 and Parkinson's Diseases: The Role of Microbiome, Pharmabiotics and Postbiotics in Their Prevention. *J. Inflamm. Res.* **2021**; 14:6349–6381.
32. **Devaux CA, Rolain JM, Raoult D.** ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect.* **2020**; 53(3):425-435.
33. **Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C ve ark.** Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *MedRxiv.* **2021**.
34. **Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM.** *Gray's Anatomy for Students.* Elsevier. Philadelphia, **2005**.
35. **Drelich-Zbroja A, Cheda M, Kuczyńska M, Dąbrowska I, Kopyto E ve ark.** Parkinson's Disease in Light of the COVID-19 Pandemic. *Brain Sci.* **2022**; 12(2):143.
36. **Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM.** COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* **2020**; 215:108448.
37. **Fraiman P, Godeiro Junior C, Moro E, Cavallieri F, Zedde M.** COVID-19 and Cerebrovascular Diseases: A Systematic Review and Perspectives for Stroke Management. *Front Neurol.* **2020**; 11:574694.
38. **Fridman S, Bres Bullrich M, Jimenez-Ruiz A, Costantini P, Shah P ve ark.** Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology.* **2020**; 95(24):e3373-e3385.
39. **Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C ve ark.** COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* **2020**; 26(31):4579-4588.
40. **Garg RK.** Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India.* **2020**; 68(3):560-572.
41. **Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M ve ark.** Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* **2021**; 21(2):167-179.
42. **Gençler OS.** COVID-19: Nörolojik Semptom ve Bulgular. *YIU Sağlık Bil Derg,* **2020**; 1:31–35.
43. **Gökmen FG.** *Sistematik Anatomi.* 2. Baskı, İzmir Güven Kitabevi, İzmir, **2008**, s. 624-749.
44. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ ve ark.** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* **2020**; 30;382:1708- 1720.
45. **Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L ve ark.** Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* **2020**; 5(7):811-818.
46. **Gürçay S.** *Sağlık Bilimleri İçin Anatomi.* Merkezi Sinir Sistemi. 1. Baskı, Akademisyen Kitabevi A.Ş., Ankara, **2020**, s. 243-269.

47. **Harapan BN, Yoo HJ.** Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol.* **2021**; 268(9):3059-3071.
48. **He Z, Chin Y, Yu S, Huang J, Zhang CJP ve ark.** The Influence of Average Temperature and Relative Humidity on New Cases of COVID-19: Time-Series Analysis. *JMIR Public Health Surveill.* **2021**; 7(1):e20495.
49. **Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M ve ark.** Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* **2020**; 382(23):2268-2270.
50. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J ve ark.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* **2020**; 395(10223):497-506.
51. **Huang Y, Ling Q, Manyande A, Wu D, Xiang B.** Brain Imaging Changes in Patients Recovered From COVID-19: A Narrative Review. *Front Neurosci.* **2022**; 16:855868.
52. **Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R ve ark.** The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* **2020**; 91:264-266.
53. **Jesuthasan A, Massey F, Manji H, Zandi MS, Wiethoff S.** Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19. *J Neurol Sci.* **2021**; 428:117608.
54. **Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK ve ark.** Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci.* **2021**; 1–18.
55. **Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L ve ark.** Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* **2020**; 69(6):1002-1009.
56. **Jose RJ, Manuel A.** COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* **2020**; 8(6):e46-e47.
57. **Kijonka M, Borys D, Psiuk-Maksymowicz K, Gorczewski K, Wojcieszek P ve ark.** Whole Brain and Cranial Size Adjustments in Volumetric Brain Analyses of Sex- and Age-Related Trends. *Front Neurosci.* **2020**; 14:278.
58. **Király A, Szabó N, Tóth E, Csete G, Faragó P ve ark.** Male brain ages faster: the age and gender dependence of subcortical volumes. *Brain Imaging Behav.* **2016**; 10, 901–910.
59. **Kiray A.** *Anatomi. Sinir Sistemine Giriş. Medikal Network Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 2014, s. 519-522.*
60. **Kiray A.** *Anatomi. Telencephalon. Medikal Network Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 2014, s. 641-650.*
61. **Klein D.** Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations. *Trends Mol Med.* **2002**; 8(6):257-60.
62. **Kong Z, Wang J, Li T, Zhang Z, Jian J.** 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of dizziness: a case report. *Ann Transl Med.* **2020**; 8(7):506.
63. **Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A ve ark.** Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology.* **2020**; 297(2):E242-E251.
64. **Ladopoulos T, Zand R, Shahjouei S, Chang JJ, Motte J ve ark.** COVID-19: Neuroimaging Features of a Pandemic. *J Neuroimaging.* **2021**; 31(2):228-243.
65. **Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* **2020**; 55(3):105924.
66. **Lake MA.** What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond).* **2020**; 20(2):124-127.
67. **Lersy F, Bund C, Anheim M, Mondino M, Noblet V ve ark.** Evolution of Neuroimaging Findings in Severe COVID-19 Patients with Initial Neurological Impairment: An Observational Study. *Viruses.* **2022**; 14(5):949.
68. **Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* **2020**; 55(5):105951.
69. **Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L ve ark.** Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* **2020**; 382(13):1199-1207.
70. **Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X ve ark.** Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci.* **2020**; 35(47):e418.
71. **Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR ve ark.** Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med.* **2020**; 9(2):538.

72. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B ve ark. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?. *Eur J Radiol.* **2020**; 126:108961.
73. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY ve ark. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* **2020**; 25:100484.
74. Lukiw WJ. SARS-CoV-2, the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Receptor and Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism.* **2021**; 11:520.
75. Machado C, Gutierrez JV. Brainstem Dysfunction in SARS-COV2 Infection Can Be a Potential Cause of Respiratory Distress. *Preprints* **2020**, 2020040330.
76. Mahdizade Ari M, Mohamadi MH, Shadab Mehr N, Abbasimoghaddam S, Shekartabar A ve ark. Neurological manifestations in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* **2022**; 36(5):e24403.
77. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform.* **2016**; 10:30.
78. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S ve ark. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* **2020**; 77(6):683-690.
79. Mennis J, Matthews KA, Huston SL. Geospatial Perspectives on the Intersection of Chronic Disease and COVID-19. *Prev Chronic Dis.* **2022**; 19:E39.
80. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N ve ark. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* **2021**; 23(2):e3303.
81. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* **2020**; 16(9):e1008874.
82. Mohan N, Fayyaz MA, Del Rio C, Khurana NKRS, Vaidya SS ve ark. Neurological manifestations and neuroimaging findings in patients with SARS-CoV2-a systematic review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* **2021**; 57(1):68.
83. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Kliniğe Yönelik Anatomi.* 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Tic.Ltd.Şti. İstanbul, **2014**, s.46-47.
84. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H ve ark. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* **2020**; 94:55-58.
85. Netter HF. *İnsan Anatomi Atlası.* 5.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi. **2011**.
86. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci.* **2020**; 77:13-16.
87. Pacheco-Herrero M, Soto-Rojas LO, Harrington CR, Flores-Martinez YM, Villegas-Rojas MM ve ark. Elucidating the Neuropathologic Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection. *Front Neurol.* **2021**; 12:660087.
88. Parsamanesh N, Pezeshgi A, Hemmati M, Jameshorani M, Saboory E. Neurological manifestations of coronavirus infections: role of angiotensin-converting enzyme 2 in COVID-19. *Int J Neurosci.* **2021**, 1-8.
89. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Varrassi G, Magnusson P, LeQuang JA ve ark. Potential neurological manifestations of COVID-19: a narrative review. *Postgrad Med.* **2022**; 134(4):395-405.
90. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* **2020**; 26(6):729-734.
91. Pintzka CW, Hansen TI, Evensmoen HR, Håberg AK. Marked effects of intracranial volume correction methods on sex differences in neuroanatomical structures: a HUNT MRI study. *Front. Neurosci.* **2015**; 9:238.
92. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* **2020**; 77(8):1028-1029.
93. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S ve ark. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: *Imaging Features.* *Radiology.* **2020**; 296(2):E119-E120.
94. Prima S, Ourselin S, Ayache N. Computation of the mid-sagittal plane in 3D brain images. *IEEE Trans. Med. Imaging* 21, **2002**, 122–138.
95. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S ve ark. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* **2020**; 71(15):762-768.
96. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* **2021**; 14(5):601-621.
97. Reyes-Sánchez F, Basto-Abreu A, Torres-Alvarez R, Canto-Osorio F, González-Morales R ve ark. Fraction of COVID-19 hospitalizations and deaths attributable to chronic diseases. *Prev Med.* **2022**; 155:106917.

98. **Ritchie SJ, Cox SR, Shen X, Lombardo MV, Reus LM ve ark.** Sex differences in the adult human brain: evidence from 5216 UK biobank participants. *Cereb. Cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2018; 29:2959–2975.
99. **Ritschel N, Radbruch H, Herden C, Schneider N, Dittmayer C ve ark.** COVID-19 and the central and peripheral nervous system. *Pathologie*. 2021; 42(2):172-182.
100. **Sargon MF.** *Anatomi. Medulla Spinalis*. Medikal Network Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2014, s. 533-537.
101. **Satheesh NJ, Salloum-Asfar S, Abdulla SA.** The Potential Role of COVID-19 in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *A Preliminary Report Viruses*. 2021; 13:2091.
102. **Schirinzi T, Landi D, Liguori C.** COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol*. 2021; 268(4):1171-1178.
103. **Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H ve ark.** The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020; 551:1-9.
104. **Sharifian-Dorche M, Huot P, Osheroov M, Wen D, Saveriano A ve ark.** Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020; 417:117085.
105. **Smondack P, Gravier FE, Prieur G, Repel A, Muir JF ve ark.** Kinésithérapie et COVID-19: de la réanimation à la réhabilitation à domicile. Synthèse des recommandations internationales [Physiotherapy and COVID-19. From intensive care unit to home care-An overview of international guidelines]. *Rev Mal Respir*. 2020; 37(10):811-822.
106. **Snell RS.** *Tıp Öğrencileri için Klinik Nöroanatomi*, 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000, s. 3-143.
107. **Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV.** A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis*. 22, 2022; e102–e107.
108. **Sun C, Sherrah J.** 3D symmetry detection using the extended Gaussian image. *IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intellig*. 1997, 164–168.
109. **Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B.** Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020; 92(6):548-551.
110. **T.C. Sağlık Bakanlığı.** COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Erişim: <https://covid19.saglik.gov.tr/>. 2022. Erişim tarihi: 22.02.2022.
111. **Tabibzadeh A, Esghaei M, Soltani S, Yousefi P, Taherizadeh M ve ark.** Evolutionary study of COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as an emerging coronavirus: Phylogenetic analysis and literature review. *Vet Med Sci*. 2021; 7(2):559-571.
112. **Tamerius JD, Shaman J, Alonso WJ, Bloom-Feshbach K, Uejio CK ve ark.** Environmental predictors of seasonal influenza epidemics across temperate and tropical climates. *PLoS Pathog*. 2013; 9(3):e1003194.
113. **Taner D.** *Fonksiyonel Nöroanatomi*. On Dördüncü Baskı, ODTÜ Yayıncılık, Ankara, 2015, s.8,14,170-175.
114. **Tatar İ.** *Anatomi. Nuclei Basales*. Medikal Network Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2014, s. 595-599.
115. **Teymouri M, Mollazadeh S, Mortazavi H, Naderi Ghale-Noie Z, Keyvani V ve ark.** Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. *Pathol Res Pract*. 2021; 221:153443.
116. **Thepmankorn P, Bach J, Lasfar A, Zhao X, Souayah S ve ark.** Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 infection: The spectrum of its neurological manifestations. *Cytokine*. 2021; 138:155404.
117. **Tian T, Wu J, Chen T, Li J, Yan S ve ark.** Long-term follow-up of dynamic brain changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *JCI Insight*. 2022; 7(4):e155827.
118. **Tisminetzky M, Delude C, Hebert T, Carr C, Goldberg RJ ve ark.** Age, Multiple Chronic Conditions, and COVID-19: A Literature Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022; 77(4):872-878.
119. **Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P ve ark.** Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 382(26):2574-2576.
120. **Tsivgoulis G, Fragkou PC, Lachanis S, Palaodimou L, Lambadiari V ve ark.** Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*. 2021; 28(1):e6-e8.
121. **Turolla A, Rossetini G, Viceconti A, Palese A, Geri T.** Musculoskeletal Physical Therapy During the COVID-19 Pandemic: Is Telerehabilitation the Answer? *Phys Ther*. 2020; 100(8):1260-1264.

122. **van der Veen PH, Muller M, Vincken KL, Mali WP, van der Graaf Y ve ark.** SMART Study Group. Brain volumes and risk of cardiovascular events and mortality. The SMART-MR study. *Neurobiol Aging*. **2014**; 35(7):1624-31.
123. **Van Horn JD, Toga AW.** Human neuroimaging as a “Big Data” science. *Brain Imaging Behav*. **2014**; 8, 323–331.
124. **Verstrepen K, Baisier L, De Cauwer H.** Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg*. **2020**; 120(5):1051-1060.
125. **Viguier A, Delamarre L, Duplantier J, Olivot JM, Bonneville F.** Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J Neuroradiol*. **2020**; 47(5):393-394.
126. **Wang W, Tang J, Wei F.** Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. **2020**; 92(4):441-447.
127. **Williams CM, Peyre H, Toro R, Ramus F.** Comparing brain asymmetries independently of brain size. *Neuroimage*. **2022**; 254:119118.
128. **World Health Organization (WHO).** Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Erişim: <https://www.who.int/news>. **2020a**. Erişim tarihi: 25.03.2020.
129. **World Health Organization (WHO).** WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Erişim: <https://covid19.who.int/>. **2022**. Erişim tarihi: 22.02.2022.
130. **World Health Organization (WHO).** WHO Timeline – COVID-19. Erişim: <https://www.who.int/news>. **2020b**. Erişim tarihi: 08.04.2020.
131. **Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL ve ark.** Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. **2020**; 367(6483):1260-1263.
132. **Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W ve ark.** A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. **2020**; 579(7798):265-269.
133. **Xia H, Lazartigues E.** Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem*. **2008**; 107(6):1482-94.
134. **Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF ve ark.** First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *ChinaXiv T*. **2020**; 202003:00015.
135. **Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M.** Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci*. **2020**; 257:118063. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118063.
136. **Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B.** Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. **2020**; 30(8):4381-4389.
137. **Zare Dehnavi A, Salehi M, Arab Ahmadi M, Asgardoost MH, Ashrafi F ve ark.** Clinical, Laboratory and Imaging Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients with Neurologic Involvement; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*. **2022**; 10(1):e10.
138. **Zemb P, Bergman P, Camargo CA Jr, Cavalier E, Cormier C ve ark.** Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. **2020**; 22:133-134.
139. **Zhang S, Cui J, Zhang Z, Wang Y, Liu R ve ark.** Functional connectivity of amygdala subregions predicts vulnerability to depression following the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*. **2022**; 297:421-429.
140. **Zhao L, Ruotsalainen U, Hirvonen J, Hietala J, Tohka J.** Automatic cerebral and cerebellar hemisphere segmentation in 3D MRI: adaptive disconnection algorithm. *Med. Image Anal*. **2010**; 14, 360–372.
141. **Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y ve ark.** Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. **2020**; 202(5):756-759.
142. **Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X.** COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. **2020**; 17(5):259-260.
143. **Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L ve ark.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. **2020**; 579(7798):270-273.
144. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B ve ark.** A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. **2020**; 382(8):727-733.

EKLER

Ek-1 Hasta Bilgi Formu

HASTA GENEL BİLGİ FORMU

Ad-Soyad: Özge

Cinsiyet:

Yaş:

Aktif kullanılan el: sağ() sol()

Kronik rahatsızlık:

Düzenli kullanılan ilaç:

COVID-19 geçirilen tarih:

MR çekilen tarih:

Hastalık sürecinde görülen belirti ve semptomlar:

COVID-19'a bağlı hastayene yatış öyküsü: evet () hayır ()

Evet ise servis () yoğun bakım ()

Hasta entübe olmuş mu (solunum desteği): evet () hayır ()

COVID-19'a bağlı ilaç kullanımı: evet () hayır()

Evet ise hangi ilaç:

Aşı olma durumu: evet () hayır ()

Evet ise aşı türü:

Devam eden semptom varlığı: evet () hayır ()

Evet ise görülen semptomlar:

ÖZGEÇMİŞ

İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Adana'da tamamladı. 2014 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde lisans eğitimine başladı ve 2018 yılında mezun oldu. 2019 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.

