



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

HASTANEDEN TABURCU OLAN COVID-19 GEÇİRMİŞ YAŞLI
BİREYLERDE BİLİŞSEL BOZUKLUK PREVALANSI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLER

Dr. Elif Demir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAşKANLIğI

HASTANEDEN TABURCU OLAN COVID-19 GEçİRMİş YAşLI
BİREYLERDE BİLİşSEL BOZUKLUK PREVALANSI VE İLİşKİLİ
FAKTÖRLER

Dr. Elif Demir

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet İlkin Naharcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tez hazırlama sürecimde yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet İlkin Naharcı'ya,

Eğitimimiz süresince, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşmaktan kaçınmayan saygıdeğer hocalarım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Prof. Dr. Kenan SAĞLAM, Prof. Dr. Bayram KOÇ, Prof. Dr. İlker TAŞÇI ve Doç. Dr. Bilgin Bahadır BAŞGÖZ'e,

Bu süreçte desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, tecrübe ve bilgi paylaşımı yaptığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim, çalışma azimlerini ve başarılarını kendime örnek aldığım Uzm. Dr. Mesudiye BULUT' a,

Tıp Fakültesi'ne başladığım günden beri hep yanımda olan canım arkadaşım Dr. Nilsu ATABAY'a, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen aynı mesai ortamını paylaştığım hep yanımda olan değerli arkadaşım Dr. Buse HACIOĞLU'na ve uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım değerli uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili annem Havva KUŞ ve sevgili babam Zekeriya KUŞ'a; her zaman yanımda olan, beraber büyüdüğüm, gurur duyduğum kardeşlerim Abdullah Emre KUŞ ve Şevval KUŞ'a,

Beklenmedik bir anda hayatıma giren canım oğlum Çınar'a, tanıştığımız ilk günden itibaren, her günümde varlığını, desteğini ve sevgisini hissettiğim değerli eşim Dr. Ferhat DEMİR'e çok teşekkür ederim.

Dr. Elif DEMİR
ANKARA 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 COVID-19 PANDEMİSİ	4
2.1.1 Koronavirüs Virolojisi	4
2.1.2 Koronavirüs Fizyopatolojisi	5
2.1.3 Covid-19 Epidemiyolojisi	9
2.1.4 Covid-19 Klinik Semptomları ve Bulguları	11
2.1.5 Covid-19 Komplikasyonları	12
2.1.6 Post-Covid Sendromları	15
2.1.7 Covid-19 Tanı	17
2.1.8 Laboratuvar Bulguları	18
2.1.9 Tedavi	19
2.1.9.1 Ayaktan tedavi:	19
2.1.9.2 Yatan hasta tedavisi:	21
2.2 BİLİŞSEL BOZUKLUK	23
2.2.1 Alzheimer Hastalığı	28
2.2.2 Alfa-Sinukleinopatiler	29
2.2.3 Frontotemporal Demans	31
2.2.4 Vasküler Demans	32
2.3 POLİFARMASİ VE ANTİKOLİNERJİK YÜK	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1 ARAŞTIRMANIN TASARIMI, YERİ VE SÜRESİ	35
3.2 MENTAL DURUM DEĞERLENDİRİLMESİ	37

3.3 KOGNİTİF BOZUKLUK	37
3.4 ORTAK DEĞİŞKENLER	38
3.4.1 Komorbidite, Polifarmasi ve Antikolinerjik Yük Değerlendirilmesi	38
3.4.1.1 Charlson komorbidite indeksi:	38
3.4.1.2 Polifarmasi :	40
3.4.1.3 Antikolinerjik Bilişsel Yük :	40
3.5 İSTATİKSEL ANALİZ	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52
8. ÖZGEÇMİŞ	64
9. EKLER	65
EK 1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAYI	65
EK 2. TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU ONAYI	67
EK 3. VERİ TOPLAMA FORMU	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKY	Antikolinerjik Yük
ACE-2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
AH	Alzheimer Hastalığı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CKİ	Charlson Komorbidite İndeksi
Covid-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
CRP	C-Reaktif Protein
DİK	Dissemine intravasküler koagülasyon
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FTD	Frontotemporal Demans
GA	Güven Aralığı
GİS	Gastrointestinal Sistem
HBB	Hafif Bilişsel Bozukluk
HHV-6	İnsan Herpes Virüsü-6
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HSA-2	Hasta Sağlığı Anketi-2 (HSA-2)
HSV-1	Herpes Simpleks Virüs-1
HT	Hipertansiyon
IL	İnterlökin
KBB	Kan-Beyin Bariyeri
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LCD	Lewy Cisimli Demans
LDH	Laktat dehidrogenaz
Max.	Maximum
MERS	Orta Doğu Solunum Sendromu
Min.	Minumum

N/L	Nötrofil/Lenfosit
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
OO	Olasılık Oranı
Ort.	Ortalama
PaO₂	Parsiyel Oksijen Saturasyonu
RNA	Ribonükleik Asit
RO	Risk Oranı
RT-PCR	Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV-1	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
SARS-CoV-2	Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2
SD	Standart Sapma
SpO₂	Saturasyon
SVO	Serebrovasküler Olay
T-Kog-TR	Telefonla Kognitif Tarama Ölçeği Türkiye
TMPRSS2	Transmembran proteaz serin 2
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-alfa

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Dejeneratif demans tipleri	25
Tablo 2.2. Dejeneratif olmayan demans tipleri.....	25
Tablo 2.3. Tanıya yardımcı klinik belirti ve şüphelenilen tanılar	26
Tablo 3.1. Charlson Komorbidite İndeksi	39
Tablo 3.2. Antikolinerjik Yük Skoru.....	41
Tablo 4.1. Covid-19 nedeniyle hospitalize edilen 60 yaş üstü hastaların demografik özellikleri.....	44
Tablo 4.2. Covid-19 nedeniyle hospitalize edilen 60 yaş üstü hastaların laboratuvar parametreleri	45
Tablo 4.3. Olgularda bilişsel gerilemeye neden olan faktörler	46
Tablo 4.4. Olgularda takip sürecinin sonunda bilişsel gerileme ile psikolojik durumun ilişkisi	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Koronavirüs şematik yapısı.....	5
Şekil 2.2. Koronavirüsün replikasyonu	6
Şekil 3.1. Akış şeması	36



ÖZET

Hastaneden taburcu olan Covid-19 geçirmiş yaşlı bireylerde bilişsel bozukluk prevalansı ve ilişkili faktörler

Amaç: Koronavirüs hastalığı (Covid-19), Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu, pandemiye neden olan bir hastalıktır. Oldukça bulaşıcı olan bu hastalığı geçiren hastalarda hastaneye yatışların da büyük bir kısmını yaşlılıkla ilişkili faktörler ve daha yüksek komorbidite prevalansı nedeniyle yaşlı bireyler oluşturmaktadır. Ayrıca, kırılğan bu grubun olası kalıcı nöropsikiyatrik ve bilişsel bozukluklara karşı daha savunmasızdırlar. Özellikle yaşlı popülasyonun hastalık sırasında ve sonrasında şiddetli etkilendiği Covid-19 salgınının bilişsel bozukluk ile ilişkisi, prevalansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi çalışmamızın amacıdır. Çalışmamızda bu ilişkiyi destekleyici veya ekarte edici bulguları saptayarak, diğer çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Risk faktörlerini belirlemek, erken müdahale etmek ve sağlık hizmetlerine hızlı ulaşılmasını sağlamak, yaşlı bireylerin yaşam standartlarını destekleyecektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırma tek grup ile gözlemsel ve ileriye dönük tasarımla yapıldı. Covid-19 tanısıyla Covid Kliniklerinde ve Yoğun Bakım kliniklerinde yatarak tedavi görmüş 60 yaş üstü 174 hasta, dahil edilme ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra planlandığı şekilde çalışmaya alındı. Hastalar, takip süresinin sonunda telefonla değerlendirildi. Görüşmelerde, deliryum ve tıbbi durumların değerlendirilmesinin ardından, mental durum değerlendirmesi için Hasta Sağlığı Anketi-2 (HSA-2), Yaygın Anksiyete Bozukluğu-2 (YAB-2) ve Türkiye Telefon Bilişsel Tarama Ölçeği (T-Kog-TR) testleri kullanıldı. Telefon görüşmesinin ardından, mental durum bozukluğundan şüphelenilen kişiler, klinik değerlendirme için sağlık kuruluşlarına yönlendirildi. Ayrıca tüm olgularda Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ), polifarmasi ve Antikolinerjik yük (AKY) de hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 97 (%55,7)'si kadın, toplam 174 hasta (ortalama yaş $70,4 \pm 6,8$ yıl) alınmıştır. Bunların 77 (%44,2)'sinde takip süresi sonunda bilişsel bozukluk tespit edilmiştir. Kadın cinsiyet, evli olmama durumu, okur-yazarlığın olmaması, sigara içmeme, CKİ puanı, $AKY \geq 1$, deliryum geçirme ve D-dimer $\geq 0,5$ mg/L

oranları bilişsel bozukluğu olan grupta daha anlamlı olarak fazlayken (Tüm p'ler<0,05), çok değişkenli Cox regresyon analizinde sadece kadın cinsiyetin (RO (Risk Oranı): 2,13, %95 GA (Güven Aralığı):1,11-4,13, p=0,023) ve CKİ skorunda her bir birim artış bilişsel gerileme (RO:1,27, %95 GA: 1,04-1,56, p=0,020) riskini artırdığı görülmüştür. Uzun dönem takip sonunda yapılan mental değerlendirmeler sonucunda tüm olguların T-Kog-TR anketinde ortalama puanları $21,6 \pm 3,3$ idi. Depresyon ve anksiyete prevalansı bilişsel bozukluğu olan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,022 ve p=0,001). Ancak bu ilişkiler çoklu analizde anlamlılıklarını kaybetmiştir (OO (Olasılık Oranı): 0,83, %95 GA:0,26-2,60, p=0,752 ve OO: 2,15, %95 GA:0,63-7,30, p=0,222).

Sonuç: Çalışmamızda, hastaneden taburcu olan Covid-19 geçirmiş yaşlı bireylerin uzun dönemde bilişsel bozukluk riski altında olduklarını gözlemledik. Bulgularımızın Covid-19'un etkilerine bu popülasyonda kadınların ve komorbid hastalığı olanların daha duyarlı olduğu göstermesi koruma önlemlerinde hedeflenecek riskli bireyleri tanımlamada faydalı olacaktır. Bu hastalarda bilişsel işlevlerde azalmanın erken tanısı, uygun tedavilerin verilmesi ve takiplerinin yapılması, mortalite ve morbiditeyi azaltma açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, bilişsel bozukluk, hospitalizasyon, inflamatuvar belirtiç, depresyon

ABSTRACT

Prevalence of cognitive impairment and associated factors in elderly individuals discharged from hospital with Covid-19

Aim: Coronavirus disease (Covid-19) is a pandemic-causing disease caused by the Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The majority of hospitalizations in patients with this highly contagious disease are elderly individuals due to aging-related factors and higher prevalence of comorbidities. In addition, this vulnerable group is more vulnerable to possible permanent neuropsychiatric and cognitive impairments. The aim of our study is to determine the relationship, prevalence and risk factors of the Covid-19 outbreak, which especially the elderly population is severely affected during and after the disease, with cognitive impairment. It is thought that our study will guide other studies by detecting findings that support or exclude this relationship. Identifying risk factors, intervening early and ensuring rapid access to health services will support the living standards of elderly individuals.

Materials and Methods: The research was conducted with a single group with an observational and prospective design. 174 patients over the age of 60 who were hospitalized in Covid-19 clinics and intensive care units with the diagnosis of Covid-19 were included in the study as planned after the inclusion and exclusion criteria were applied. The patients were evaluated by telephone at the end of the follow-up period. In the interviews, after the evaluation of delirium and medical conditions, the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2), Generalized Anxiety Disorder-2 (GAD-2) and Turkey Telephone Cognitive Screening Scale (T-Cog-TR) tests were used for mental status assessment. After the phone call, people suspected of mental status disorder were referred to health institutions for clinical evaluation. In addition, Charlson Comorbidity Index (CCI), polypharmacy and Anticholinergic burden (ACB) were also calculated in all cases.

Results: A total of 174 patients (mean age 70.4 ± 6.8 years), 97 (55.7%) of whom were women, were included in the study. Cognitive impairment was detected in 77 (44.2%) of them at the end of the follow-up period. Female gender, unmarried status,

illiteracy, non-smoking, CCI score, ACB $\geq$ 1, having delirium and D-dimer $\geq$ 0.5 mg/L were significantly higher in the cognitive impairment group (All p's< 0.05), in multivariate Cox regression analysis, only female gender (HR (Hazard Ratio): 2.13, 95% CI (Confidence Interval):1.11-4.13, p=0.023) and each unit in CCI score increase in cognitive decline (HR:1.27, 95% CI: 1.04-1.56, p=0.020) was observed. As a result of the mental evaluations made at the end of the long-term follow-up, the mean scores of all subjects in the T-Cog-TR questionnaire were 21.6 ± 3.3 . The prevalence of depression and anxiety was significantly higher in the cognitively impaired group (p=0.022 and p=0.001). However, these relationships lost their significance in multiple analysis (OR (Odss Ratio): 0.83, 95% CI: 0.26-2.60, p=0.752 and OR: 2.15, 95% CI: 0.63-7, 30, p=0.222).

Conclusion: In our study, we observed that elderly individuals who have been discharged from the hospital with Covid-19 are at risk of cognitive impairment in the long term. The fact that our findings show that women and those with comorbid diseases are more susceptible to the effects of Covid-19 in this population will be useful in identifying risky individuals to be targeted in protection measures. We think that early diagnosis of cognitive decline in these patients, appropriate treatment and follow-up will be beneficial in terms of reducing mortality and morbidity.

Keywords: Covid-19, cognitive impariment, hospitalization, inflammatory marker, depression

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, bellek bozukluğu başta olmak üzere çeşitli bilişsel bozukluklarla (öğrenme, dil, yürütücü fonksiyon, dikkat, algı, sosyal ilişki) kişilik değişikliklerinin, psikiyatrik ve davranışsal semptomların bir arada görüldüğü bir sendromdur (1). Yaşlı bireylerde engellilik ve bağımlılığın başlıca nedenlerinden biridir (2). Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon demans hastası vardır. 21. yüzyılda küresel nüfusun daha da yaşlanmasıyla birlikte bu sayının 2050 yılında 152 milyon insana ulaşacağı tahmin edilmektedir (3). Tüm dünyada demanslı birey sayısına her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka eklenmektedir (2). 1985-2020 yılları arasında yapılan çalışmaları inceleyen bir metaanalizde tüm nedenlere bağlı demans prevalansı %6,97 olarak bildirilmiştir (4).

Covid-19, 2019 yılında ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan coronaviridae ailesinden, ribonükleik asit (RNA) virüsü olan koronavirüsünün sebep olduğu (5) ve insana insandan damlacık yoluyla bulaşp, asemptomatik hastalıktan, şiddetli progresif pnömoniye kadar farklı prognozlu sendromlar içeren bir enfeksiyondur (6). Covid-19, Çin'in dışında 113 ülkede daha hastalığın görülmesiyle 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (7). Hastaların büyük bir kısmının hastalığı hafif atlatmalarına rağmen, % 14-19'unun hastaneye yatırıldığı ve bu hastaların % 3-5'inin yoğun bakım ünitesine ihtiyacının olduğu tespit edilmiştir (8). Bu hastalıkta hastaneye yatışların büyük bir kısmını yaşlı bireyler oluşturmaktadır. Yaşlı bireyler, yaşlılıkla ilişkili faktörler ve daha yüksek komorbidite prevalansı nedeniyle Covid-19 hastalığını daha şiddetli geçirme eğilimindedirler. Bununla beraber, yaşlı popülasyon olası Covid-19 nedenli kalıcı nöropsikiyatrik ve bilişsel bozukluklara karşı daha savunmasızdırlar (9).

Covid-19 enfeksiyonu kaynaklı birden fazla nörolojik sendrom tanımlanmış olmasına rağmen, bilişsel bozukluk gelişimiyle ilgili çok az veri bulunmaktadır (10). Covid-19'un yüksek risk gruplarından biride hafif bilişsel bozukluğa sahip olan 65 yaşın üzerindeki hastalardır. Bu grup nörobilişsel kırılganlığın bir sonucu olarak artmış deliryum riski altındadır (11). Son on yılda yapılmış uzun vadeli çalışmalar, tek bir deliryum atağının 3 yıl sonra demans gelişme riskini artırabileceğini ve bilişsel bozukluk gelişme riskini hızlandırabileceğini ortaya koymuştur (12). Yakın

zamanda yapılan bir çalışma, hastanede Covid-19 nedenli tedavi olurken deliryum tanısı alan 71 hastada taburculuktan 4 hafta sonra telefon ile yapılan değerlendirmede bilişsel test puanlarının düşük olduğu bildirmektedir (13).

2002'deki Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-1 (SARS-Cov-1) ve 2012'deki Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgınlarında, her iki insan koronavirüsü geçiren hastaların %20'sinde hafıza bozukluklarına rastlandığı gösterilmiştir (14). 2002'deki SARS salgını sırasında, hayatta kalan birçok hastada, olası bilişsel bozukluk düşündürülen zayıf konsantrasyon ve hafıza bozukluğu şikayetleri görülmüştür (15). SARS salgını sonrası 1192 hasta ve MERS salgını sonrası 140 hastanın 60 gün ile 12 yıl boyunca izlemleri ile yapılan bir metaanalizde, hafıza bozukluğu %18,9 olarak saptanmıştır (14). Başka bir çalışmada ise SARS-Cov-1 sonrası taburcu olan 69 hastada %55 oranında konsantrasyon bozukluğu ve %40 oranında hafıza bozukluğu saptanmıştır (16). Covid-19 salgınının Alzheimer hastalığı (AH) ve diğer demans vakalarında yakın gelecekte bir artışa yol açacağı öngörülmektedir (17). Covid-19 geçirdikten 6 ay sonra nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların insidans oranı %33,62 olarak saptanmıştır (18). Covid-19 enfeksiyonu influenzaya göre %44, diğer solunum yolu enfeksiyonlarına göre %16 daha fazla nörolojik ve mental bozukluğa neden olmaktadır (18). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, Covid-19 enfeksiyonu sonrası hastaneden taburcu olanlarda 3-4 ay içinde klinik olarak anlamlı nesnel bilişsel bozukluğun %59-65 oranında olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada sözel öğrenme ve yürütme işlevleri en çok etkilenen işlevler olarak saptanmıştır (19).

Hastanede yoğun bakım tedavisi görme bilişsel bozulmaya meyli artırabilir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan 23 hastanın taburculuk sonrasında bilişsel değerlendirilmesinin yapıldığı bir araştırmada, olguların %13'ünde hafif bilişsel bozukluk, %26'sında The Telephone Interview for Cognitive Status testinde şüpheli bilişsel performans saptanmış ve ileri değerlendirme için yönlendirilmişlerdir (20). Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, taburculuktan 1 ve 2 yıl sonra hastaların sırasıyla % 47 ve %78'inde dikkat, hafıza, sözel akıcılık, işlem hızı veya yürütme işlevinde bilişsel bozulma tespit edilmiştir (21,22). Covid-19 kliniklerinde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatış, mekanik ventilasyona bağlı kalma, pnömoni nedeniyle hipoksi meydana gelmesi, deliryum

geçirme, izolasyon nedeniyle ailelerinden uzak kalmaları ve temas halinde oldukları insan sayısının azalması gibi risk faktörleri bilişsel uyarılmalarda azalmaya neden olur (18,23). Hastalığın akut seyrinde hem fiziksel hem de psikolojik rahatsızlık yaşamaları, ileriki dönemde bilişsel sağlık sorunlarına yol açabilir (24). Diğer taraftan, Covid-19 sonrası görülen nöropsikiyatrik bozukluklardan birisi de depresyondur (25). Bazen demans ile karışabilen bazen de demansın öncül belirtisi olan depresyon yaşlılıkla birlikte sıklığı artan bir duygu durum bozukluğudur (26). Yaşlı popülasyonda depresyon oranı toplumda %1-5 (27) aralığında iken Covid-19 salgını sonrası her 4 bireyden birinde görülebilecek kadar artmıştır (28). Pandemi sürecinde depresyon oranlarında artış ileride gelişebilecek bilişsel bozulmalar için risk faktörü olabilir.

Covid-19 enfeksiyonunun ciddiyeti doğal immün sistem yanıtı ve sistemik sitokin seviyelerine bağlıdır. Doğal immün yanıt, hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişkilidir (6). Covid-19 sonrası bilişsel bozukluğu olan hastalarda, hastalık sırasında interlekin-1(IL-1), nötrofil/lenfosit oranı (N/L) ve C-reaktif protein’de (CRP) yükselme, IL-10 ve lenfosit düzeylerinde ise düşme saptanmıştır (29). Covid-19 geçirmiş kişilerde CRP seviyelerinin yüksekliği ile bilişsel bozukluk arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (30). Sistemik inflamasyonun bilişsel gerilemeyi ve nörodejenaratif hastalıkları tetiklemesi nedeniyle Covid-19’dan kurtulan hastaların ileriki yıllarda nörodejenarasyona maruz kalacağı düşünülmektedir (31).

Covid-19 hastalarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri iyi belirlenmesine rağmen hastalık sonrası bilişsel durumları üzerinde bilgiler sınırlıdır. Virüs pandemilerinin özellikle daha savunmasız olan yaşlı bireylerde nöropsikiyatrik sorunlara neden olması muhtemeldir. Daha önceki SARS-Cov-1 ve MERS salgınlarında daha çok virüslerin depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve post-travmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik etkilerine dikkat çekilmesi, bilişsel etkilenmelerin bu bireylerde değerlendirilmelerinde eksiklik olduğunu düşündürmektedir (15). Bu nedenle, çalışmamızda Covid-19 salgının yaşlı bireylerde bilişsel duruma etkileri ve ilişkili önlenabilir risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

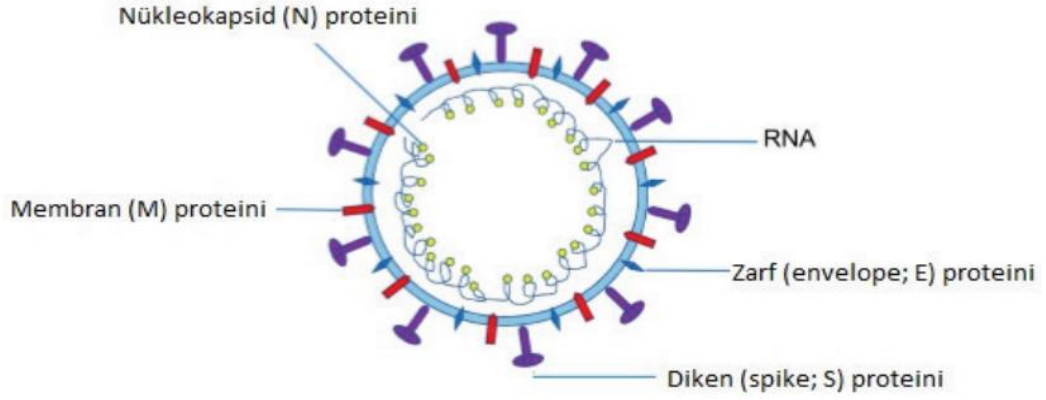
2.1 COVID-19 PANDEMİSİ

Covid-19, 2019 yılında ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan coronaviridae ailesinden, RNA virüsü olan koronavirüsünün (SARS-CoV-2) sebep olduğu (5) ve insana insandan damlacık yoluyla bulaşıp, asemptomatik hastalıktan, şiddetli progresif pnömoniye kadar farklı prognozlu sendromlar içeren bir enfeksiyondur (6). Covid-19, Çin'in dışında 113 ülkede daha hastalığın görülmesiyle 11 Mart 2020 tarihinde, DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (7).

2.1.1 Koronavirüs Virolojisi

Koronavirüsler, Nidovirales takımının Coronaviridae familyasına ait olan, insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyona neden olan, zarflı, tek zincirli ve pozitif sarmallı RNA virüsleridir (6). Koronavirüs alt ailesi ayrıca dört cinse ayrılır: alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler. İnsan koronavirüsleri (HCoV'ler), alfa koronavirüsler (HCoV-229E ve HCoV-NL63) ve beta koronavirüslerdir (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2) (32). Elektron mikroskopunda hücre üzerinde karakteristik taç benzeri çıkıntıları nedeniyle Latince olan Koronavirüs (taçlı virüs) adını almaktadır. Bu virüsler, 27 ila 32 kilobayt uzunlukları ile bilinen en büyük viral RNA genomlarına sahiptir (32).

Koronavirüsler, genomlarında genellikle 4 veya 5 yapısal protein kodlamaktadır. Bu yapısal proteinler Şekil 2.1'de görüldüğü gibi; diken-sivri uç (S), zarf (E), hemaglutinin-esteraz (HE), membran (M) glikoproteinleri ve nükleokapsid (N)'dir. HCoV-229E, HCoV-NL63 ve SARS koronavirüsü, sırasıyla S, M, N ve E proteinlerini kodlayan dört gene sahipken, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ise HE proteinini kodlayan beşinci geni de içerir (33).



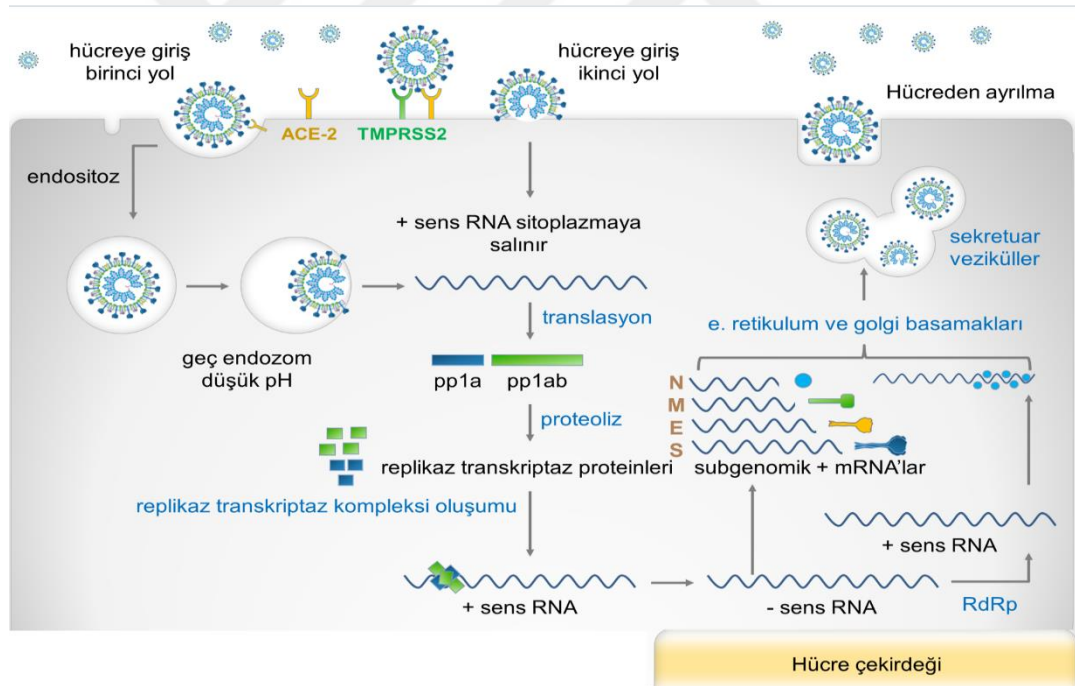
Şekil 2.1. Koronavirüs şematik yapısı

S proteini, viral zarfın dışında trimerler oluşturup, koronavirüsün karakteristik yapısını oluşturan proteinlerdir. Reseptör bağlanmasına ve konakçı hücre zarı ile füzyona aracılık eder. Sitotoksik lenfositlerin salgıladığı nötralize edici antikor uyarıcı antijenler, S proteini üzerindedir (34). E proteini, yapısal proteinler arasındaki en küçük zar proteinidir. SARS-CoV'da, virüsün uygun şekilde birleştirilmesi ve salınması için M ve N ile birlikte E proteini gereklidir (32). HE glikoproteininin hemagglutinin parçası, konakçı hücre yüzeyindeki nöraminik aside bağlanır, virüsün zara ilk adsorpsiyonuna izin verir. Esteraz, asetil gruplarını nöraminik asitten ayırır. (33). M proteini, zarfın dış yüzeyinde en çok bulunan, çıkıntı yapan ve zarfı üç kez dolanan, içinde uzun bir C ucu bırakan kısa bir N-terminal alanına sahip glikoproteindir. M proteini, konak hücre ve viral hücre arasında viral birleşmede önemli bir rol oynar (35). N proteini, nükleokapsidi oluşturan ana proteindir. RNA genomu ile birleşir. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde yer alabilir ve virüs tomurcuklanması sırasında M proteini ile etkileşime girebilir (33).

2.1.2 Koronavirüs Fizyopatolojisi

Viral RNA'nın replikasyonu, konak sitoplazmasında, RNA polimerazın bir öncül sekansa bağlandığı, ortak 3' uçlu iç içe geçmiş haberci RNA (mRNA) moleküllerinin üretimi ile gerçekleşir (32). Sivri uç proteini aracılığıyla hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağlanır ve S proteinin yapısında konformasyonel bir değişiklik meydana gelir ardından virüsün hücre içerisine füzyonu ile girişi başlamaktadır. Birçok koronavirüs hücre içerisine reseptör (anjiyotensin dönüştürücü

enzim-2 (ACE-2), CD147, dipeptidil peptidaz 4 ya da transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2)) aracılığıyla pH'a bağlı endositoz ile girmektedir. Konak hücresi içine giren viral genom örnek kod görevi görür, replikasyon ve subgenomik mRNA sentezi için gerekli enzim ve proteinleri kodlar. Viral RNA'dan iki poliprotein ve yapısal proteinler sentezlenir. Ardından viral genom çoğalmaya başlar. İlk olarak RNA polimeraz sentezlenir, RNA'nın küçük parçalara bölünmesi sonucu negatif polariteli RNA'lar oluşur. Transkripsiyon sonunda mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Yeni sentezlenen zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulum veya golgi membranına yerleşir. Genomik RNA ve nükleokapsid proteininin birleşmesi ile nükleokapsid meydana gelir. Viral partiküller içeren veziküllerin plazma membranı ile füzyonu sonucunda virüs ortama salınır. Tüm replikasyon döngüsü sitoplazmada gerçekleşir. (36) Şekil 2.2'de viral replikasyon gösterilmektedir (38).



Şekil 2.2. Koronavirüsün replikasyonu

ACE-2 en çok akciğerlerin alveolar epitel hücrelerinde ve ince bağırsak enterositlerinde bulunmaktadır. Ayrıca kalp, endotel hücreleri, safra kesesi, karaciğer, böbrek, testisler, beyin, gastrointestinal sistem (GİS) ve mesanede de bol miktarda bulunmaktadır. ACE-2'nin ana fizyolojik işlevi, vazodilatör etki ile ACE-

2'nin ACE (1-7)'ye dönüşümünü katalize etmektedir. Hücre bölünmesi, hücre hipertrofisi, vücutta oluşan inflamatuvar yanıt, sıvı dengesi ve arter kan basıncı gibi birçok fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır. Enfeksiyon nedeniyle ACE/ACE-2 fizyolojik dengesi bozulur ve lokal renin-angiyotensin aktivasyon sisteminin aşırı aktivasyonu, vasküler geçirgenliğin artmasına ve ödeme yol açmaktadır. SARS-CoV-2'nin, Sivri uç proteini ile ACE-2 reseptörü arasında bağlanma etkinliği, SARS-CoV'dan 10 - 20 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (32). Hipertansiyon, diyabetes mellitusa (DM) sahip bireyler ve ileri yaş Covid-19'lu bireyle, önceden ACE-2 eksikliği olanlar gibi, ACE-2 biyoyararlanımında azalma meydana gelmektedir (37).

Hastalığın en sık akciğerleri tutması, akciğerde reseptör yoğunluğunun fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. SARS-Cov-2, akciğerde epitel hücrelerindeki ACE-2 reseptörlerine bağlandıktan sonra makrofajlar, dendritik hücreler ve adaptif immün yanıt gösteren T hücreleri ilk hücresel immün yanıtı gösterirler. Bağışıklık yanıtıyla proinflamatuvar sitokinler (IL-6, Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α) vb.) salınmaya başlar. Epitel hücrelerinin enfekte olmasıyla nötrofil kemotaksisi, infiltrasyonu ve adaptif immün yanıtın aktifleşmesiyle sitotoksik T hücrelerinin saldırması sonucunda akciğerde hasar oluşmaktadır. Ciddi Covid-19'da proinflamatuvar sitokinler masif miktarda üretilir, salınır (sitokin fırtınası) yıkıcı olan bu immün yanıt Akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) yol açmaktadır. SARS-Cov-2, alveolar epitel hücrelerine girdikten sonra bu hücreler apoptoza gitmektedir. Alveolleri çevreleyen kapillerlerde ve alveolar epitelde yaygın hasar oluşmaktadır. Alveolar boşluklarda hiyalen membran birikir. Alveolar duvarın kalınlaşmasıyla oksijenin kılcal damarlara difüzyonunu engellenir. Bu olay, dispne ve hipoksiye sebep olmaktadır (38).

Kardiyovasküler tutulumun patogeneğinde ise proinflamatuvar sitokinlerin artmasıyla sempatik sinir sistemi hiperaktif olur ve kardiyomiyosit disfonksiyonu meydana gelir. Ayrıca doğrudan miyokard damarlarında ACE-2 reseptörüne tutunarak miyokarda invaze olup, endotel hasarına ve miyokardite sebep olmaktadır (38).

ACE-2, beynin bazı bölgelerinde de eksprese edilir. Beyin dokularında anjiyogenezi teşvik etmek için Mas reseptörlerini uyarır ve ayrıca oksidatif stresi

inhibe eder. Nöroinflamasyonu önler, serebral kan akışını iyileştirir, apoptozu baskılar ve serebral kan damarlarını korur (39). ACE-2 biyoyararlanımının kaybı, barorefleks duyarlılığında ve endotel hücre fonksiyonunda değişkenlik sonucu kan basıncı kontrolünü ve otoregülasyon yeteneğini bozmaktadır. Renin-angiyotensin aktivasyon sisteminin yolağı bozulduğundan dolayı Covid-19'da kontrolsüz hipertansiyon oldukça, otoregülatuar mekanizmalar serebral hipoperfüzyonla sonuçlanan vazokonstriksiyona neden olur. Endotelial hücre disfonksiyonu, amiloid-beta gibi serebral metabolitlerin klirensinin azalmasına yol açabilir ve tau oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca serebral mikro kanamalara ve kronik ateroskleroza da neden olabilmektedir. ACE-2 seviyeleri; iskemik hasarın derecesi, nörodejenerasyon, Alzheimer hastalığı (AH) ve demans riski ile ilişkilidir (37).

Nöronal hasara aracılık etmede 3 mekanizma sunulmuştur. Birinci mekanizma, virüsün doğrudan viral replikasyon yoluyla hücrelere hasar verilmesidir. İkinci mekanizma virüse aşırı aktif bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanan dolaylı hücre hasarıdır. Üçüncü mekanizma ise, hücresel hipoksi (hipoperfüzyon, arteriyel tromboembolizm ve/veya akut solunum sıkıntısı sonucu), sepsis, hiperpireksi ve koagülasyon disfonksiyonunu içeren sistemik/serebrovasküler bozukluklardır (37). SARS-Cov-2, HCoV-229E, soğuk algınlığı, HCoV-OC43 ve SARS-CoV-1 gibi hem nöroinvaziv hem de nörotropiktir (37). Merkezi sinir sisteminin tutulumu; hematolojik yayılım veya cribriform plak yoluyla, transsinaptik retrograd virüsün kan-beyin bariyerini (KBB) aştıktan sonra epitelyal ACE-2 reseptörüne bağlanabilmesiyle olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, frontal lob ve beyin omurilik sıvısında postmortem örneklerde SARS-CoV-2'nin saptanması virüsün nörotropik olduğunu doğrulamaktadır (40). Olfaktör yoldan aksonal taşınmanın, hipokampus ve entorhinal korteks ile bağlantısı neticesinde erken AH'ye neden olabileceği düşünülmektedir (37). Doğrudan beyin enfeksiyonu da nörolojik semptomların oluşmasına ve bilişsel fonksiyonların bozulmasına katkı sağlamaktadır. Koronavirüs, kan-beyin bariyerini geçtikten sonra (enfekte lökosit, lenfatik yol vb.) vasküler endotel bağlantılarını tahrip ederek kan-beyin bariyeri disfonksiyonuna ve artmış geçirgenliğe yol açar. Toksik metabolitler, nöronlardaki sitokin ve sitotoksik T hücre aktivasyonu aksonal hasar ve demiyelinizasyona neden olmaktadır (38). Bu da beyin hasarına, akut ve kronik inflamasyona neden

olmaktadır. Gelişen hipoksi nedeniyle, serebellar korteks, hipokampus ve serebellar purkinje hücre tabakasında nörolojik hasar ve hatta nöronal ölüm gerçekleşir (39). İnflamatuvar olaylar, vagal duyu afferentlerinin aktivasyonuna ve asetilkolin sekresyonunun artışına neden olarak, kolinerjik anti-inflamatuvar yoldan proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe etmektedir. (41). Ayrıca, immün yaşlanma, kronik inflamasyon sonucu viral aşırı cevap nedeniyle gecikmiş ve aşırı sitokin fırtınası da patogeneizde rol almaktadır (37).

SARS-Cov-2, kronik patogeneizde de sorumlu tutulmaktadır. Özellikle Herpes Simpleks Virüsü Tip-1 (HSV-1)'in ömür boyu nöronlarda kalabilmesi gibi HCoV-229E ve HCoV-OC43 da nöronlarda kalıcı olabilmekte (en az 130 gün boyunca) ve enfeksiyon süresi boyunca enfeksiyöz viryonlar üretme yeteneğine de sahiptir (37). SARS-Cov-2'nin, Post-Covid-19 sendromlara neden olduğu bilinmekle birlikte altta yatan patofizyolojide bu mekanizmanın da rol oynayabileceği düşünülebilir.

GİS'te de ACE-2 reseptörleri bulunmaktadır ve buna bağlı olarak Covid-19'da GİS semptomları (bulantı, kusma, gastroenterit vb.) ortaya çıkmaktadır. Ek olarak, nazofaringeal sürüntülerin negatif olarak sonuçlanmasından sonraki günlerde rektal numunelerde viral RNA'nın saptanması, immunglobulin-G serokonversiyonundan sonraki günlerde viral yayılmayı göstermektedir. Bu da SARS-CoV-2'nin fekal-oral bulaşa sahip olabileceğini göstermektedir (37).

TMPRSS2 ekspresyonu da ACE-2 ekspresyonuna benzer olarak böbrek, karaciğer, testisler gibi birçok dokuda, gastrointestinal kanalda özellikle ince barsakta, ayrıca akciğerlerde ve tip II alveol hücrelerinde bulunmaktadır (37).

Böbreklerde yüksek seviyelerde ACE-2 ve TMPRSS2 eksprese olduğundan, SARS-CoV-2'nin podositlerdeki ve proksimal düz tübül hücrelerindeki sitopatik etkileri akut böbrek hasarına neden olabilmektedir (37).

2.1.3 Covid-19 Epidemiyolojisi

2019'un sonunda Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'dan ilk vaka bildirilmesinden bu yana, 650.879.143 doğrulanmış Covid-19 vakası, 6.651.415 Covid-19'a bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Ülkemizde ilk Covid-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır (42). Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı kanıta dayalı

rapor edildiğinden, bildirilen vaka sayısı Covid-19'un genel yükünü hafife almaktadır. Dünya nüfusunun %44'ünün en az 1 defa SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Vakaların üçte birinin Güney Asya'da (Hindistan dahil) meydana geldiği tahmin edilmektedir (32).

Koronavirüse bağlı solunum yolu enfeksiyonları esas olarak kışın (Aralık-Mayıs aylarında) ortaya çıkmakla birlikte yılın herhangi bir zamanında ortaya çıkabilmektedir. Doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşma, SARS-CoV-2'nin asıl bulaşma yoludur (43). Enfeksiyonlu kişinin öksürmesi, hapşırması veya konuşması sırasında salınan virüsün solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilir. Ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemektedir (32). SARS-CoV-2, dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve semen dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir. Ancak, bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir. Virüsün solunum yollarında izole edilemediğinde bile dışkıda izole edilebileceği ancak, fekal-oral yolla bulaş olmadığı gösterilmiştir (32). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun insanlara başlangıçta bir hayvan konakçıdan bulaştığı düşünülmektedir. Ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma ihtimali belirsizdir. Covid-19'lu bir insanla yakın teması takiben Covid-19 olan hayvanlara (köpeklerdeki asemptomatik enfeksiyonlar ve kedigillerdeki semptomatik enfeksiyonlar dahil) dair nadir raporlar bulunmaktadır (44).

Çoğu vaka için SARS-CoV-2 kuluçka süresi yaklaşık 4-5 günken, SARS-CoV-2'nin Omicron varyantı için ortalama inkübasyon süresinin biraz daha kısa olduğu ve semptomların yaklaşık ilk üç gün içinde ortaya çıktığı görülmektedir (45). Enfekte bireylerin üst solunum yolu örneklerindeki SARS-CoV-2'nin büyük olasılıkla saptanabilir ve bulaşıcı olma olasılığı olduğu dönem enfeksiyonun ilk 7-10 günüdür. Bu nedenle karantina süresi 14 günden 7 güne kadar düşürülmüştür. Yapılan çalışmalarda solunum örneklerinde viral RNA saptanma süresi, semptomların başlamasından sonra ortalama 18 gün iken; bazı bireylerde, ilk enfeksiyondan birkaç ay sonra bile solunum yolunda viral RNA saptanmıştır. Uzun süreli viral RNA tespiti, uzun süreli bulaşıcılığı göstermemektedir (32).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir bireyin enfeksiyonu bulaştırma riski, maruz kalmanın şekline ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel

faktörlere (örn; solunum sekresyonlarındaki virüs miktarı) göre değişmektedir (32). Asemptomatik olan bir bireyden enfeksiyonun bulaşma riski, semptomatik olan bireye göre daha az olmaktadır. Singapur'da yapılan bir çalışmada, asemptomatik bir bireyin temaslıları ile semptomatik bir bireyin temaslıları karşılaştırıldığında, semptomatiklerin virüsü bulaştırma riski 3,85 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (46).

SARS-CoV-2'nin yüzeylerde ne kadar süre kalabileceği bilinmemektedir. Çeşitli dezenfektanlarla yapılan bir çalışmada (%62 ile %71 arasındaki konsantrasyonlardaki etanol dahil) bir dakika içinde SARS-CoV-2'yi etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir (47). 15 ila 20 dakika boyunca yüksek ultraviyole-B (UV-B) ışık uygulanan deneysel başka bir çalışmada da SARS-CoV-2'nin etkisiz hale geldiği gözlenmiştir (48).

2.1.4 Covid-19 Klinik Semptomları ve Bulguları

Covid-19 hastaların %80'i asemptomatik veya hafif semptomlar gösterirken, %20'si hastaneye yatırılarak (örn; nefes darlığı, hipoksi (solunum sayısı ≥ 30 /dk veya oksijen saturasyonu (Spo2) $\leq$ %93 veya parsiyel oksijen oranı (PaO2) / fraksiyone oksijen oranı (FiO2) ≤ 300 mmHg) veya 24 ile 48 saat içinde görüntülemeye %50'den fazla akciğer tutulumu), %5'i ise yoğun bakım tedavisi gerektirecek kadar ağır semptomlar (örn; solunum yetmezliği, şok veya multiorgan disfonksiyonu) göstermektedir. Genel vaka ölüm oranı ise %2,3 idi (38) (49).

Asemptomatik enfeksiyonlar; Covid-19 aşısından önce yapılan bir incelemede Covid-19 testi pozitif olan kişilerin %46'sının hiçbir zaman semptom geliştirmediğini tahmin edilmektedir (50). Test yapılan yaklaşık 30 milyon kişiyi (çocuk popülasyonu da dahil) kapsayan bir meta-analizde, SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin %40,5'inin asemptomatik olduğunu saptamıştır (51).

Semptomatik Covid-19 hastalarında öksürük, miyalji, ateş ve baş ağrısı en sık semptomlardır. Ocak-Mayıs 2020 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'ne semptom durumu bildirilen 370.000'den fazla doğrulanmış Covid-19 vakasına ilişkin bir raporda, öksürük (%50), ateş (%43), miyalji (%36) ve baş ağrısı (%34) en yaygın başvuru semptomları olarak saptanmıştır (52). Delta varyantının baskın olduğu Haziran-

Kasım 2021 ve Omicron'un baskın olduğu Aralık 2021-Ocak 2022 tarihlerinde 63.000 doğrulanmış Covid-19 vakasını değerlendiren gözlemsel bir çalışmada ise burun tıkanıklığı (%77 ile 82), baş ağrısı (%75 ile 78), hapşırma (%63 ile 71) ve boğaz ağrısı (%61 ile 71) en sık görülen semptomlar olarak raporlanmıştır (53). İshal, boğaz ağrısı ve koku-tat anormallikleri gibi diğer özellikler de görülmektedir. Pnömoni, başlıca ateş, öksürük, dispne ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltrasyonlar ile karakterize edilen, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir (49).

GİS semptomları olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal; dermatolojik bulgular olarak makülopapüler, morbiliform, ürtikeryal lezyonlar, veziküler erüpsiyonlar ve geçici livedo reticularis; göz bulgusu olarak konjonktivit hastalığının ilk başvuru bulgusu olabilir (38,49). Düşmeler, genel durumda düşkünlük ve deliryum gibi diğer klinik belirtiler yaşlı bireylerde, özellikle 80 yaşın üzerindeki ve altta yatan nörobilişsel bozukluğu olanlarda bildirilmiştir (49).

Hastalığa yakalanma ve şiddetli hastalık için risk faktörleri; ileri yaş (fatalite hızı 70-79 yaş aralığında %8, 80 yaş üstünde %14,5), özellikle eşlik eden hipertansiyon (HT) , kardiyovasküler hastalık (KVH) , DM , kronik akciğer hastalığı (KOA), başta hematolojik olmak üzere maligniteler, immünoşüpresif tedavi veya hastalık, organ nakli, kronik böbrek hastalığı (KBH), obezite, erkek cinsiyet ve sigara kullanımı sayılmaktadır (38). Şiddetli hastalığı olanlarda viral yük daha fazla saptanmıştır (49). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen Covid-19 hastaların, servislere takip edilen hastalara göre daha yaşlı olma ve daha fazla sayıda komorbid duruma (örn; hipertansiyon, DM, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar) sahip oldukları gözlenmiştir (39).

2.1.5 Covid-19 Komplikasyonları

Covid-19 hastalarında akciğer, kardiyovasküler, tromboembolik, nörolojik, psikiyatrik, renal, hematolojik, hepatobilyer, genital, oküler komplikasyonlar görülmektedir (49).

ARDS, ciddi Covid-19 hastalığı olan hastalardaki en önemli komplikasyondur ve nefes darlığının başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla birlikte sitokin fırtınası oluşur.

Ardından hipoksi ve dispne gelişir; bu da ARDS'ye neden olmaktadır. 138 hastayla yapılan bir çalışmada, semptomların başlangıcından ortalama sekiz gün sonra hastaların %20'sinde ARDS gelişmiş, %12,3'ü mekanik ventilasyona bağlanmıştır (38,49).

Hastanede yatan Covid-19 hastalarının %10'unda, KVVH bulunmaktadır. Hipoksi, yaygın inflamasyon, oksidatif hasar ve özellikle şiddetli Covid-19'da sitokinlerin masif salınımıyla beraber ciddi inflamatuvar yanıt aterosklerotik ve tromboembolik süreci tetiklemektedir. Hipoksi nedeniyle de miyokardiyal enfarkt ve inme riski artmaktadır. Akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, kardiyomiyopati, aritmi Covid-19'un diğer kardiyovasküler komplikasyonlarıdır. Covid-19 hastalarına verilen bazı ilaçların yan etkileri olarak da QT uzaması gibi kardiyak yan etkilere rastlanmaktadır (Örn; hidroksiklorokin, proteaz inhibitörleri, makrolidler vb.) (38).

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil olmak üzere venöz tromboembolizm (%10-40), Covid-19'lu ağır hastalarda, özellikle YBÜ'deki hastalarda yaygındır (49). Covid-19'da makro trombüsler ne kadar sık görülse de yapılan otopsilerde mikrotrombüslerin de sık görüldüğü, bu da ileride demans gibi nörolojik olayların sıklığını arttırabileceğini düşündürmektedir (37). Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) da nadir bir hematolojik komplikasyon olarak görülebilmektedir (38).

Covid-19 hastalarındaki nörolojik bulgular arasında tat ve koku alma bozukluğu, baş ağrısı, akut serebrovasküler hastalık, ensefalopati, ensefalit, akut polinöropati, psikoz, yüz felci, çift görme, halüsinasyon ve oryantasyon bozukluğu bildirilmiştir. Hastalarda kişilik, davranış, kavrama ve bilinç değişiklikleri, deliryum ve ajitasyon görülebilmektedir. Ayrıca hastalardaki mevcut nörolojik hastalığın şiddetlenmesi de söz konusu olabilmektedir. Hastaneye yatan Covid-19 hastalarının risk faktörü olmasa bile %2-6'ında serebrovasküler olay (SVO) (daha çok iskemik SVO) görülmektedir. İleri yaş, pulmoner tutulum, KVVH, daha önce geçirilmiş SVO, proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olması ve koagülasyon bozuklukları SVO için risk oluşturmaktadır.

Covid-19 geçirmiş Alzheimer benzeri demans vakalarında ve diğer nörobilişsel bozukluk vakalarında yakın gelecekte potansiyel olarak bir artışa yol

açacağı öngörülmektedir (17). Yapılan bir çalışmada, Covid-19 tanısı aldıktan 6 ay sonra majör nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların insidans oranı %33,62 olarak saptanmıştır (18). Demansa baktığımızda ise tüm yaş grupları için insidans % 0,67; 65 yaşından büyük hastalar için %2,66 olarak belirlenmiştir (18). Ensefalopati saptanan 65 yaş üstü hastaların insidansı ise %4,72'dir. Hastanede yatarak tedavi alan, özellikle de yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olan hastalar demans ve ensefalopati açısından daha yüksek riske sahiptir (18). Covid-19'un, influenzaya göre %44, diğer solunum yolu enfeksiyonlarına göre %16 daha fazla nörolojik ve mental bozukluğa neden olduğu saptanmıştır (18,37).

Hastalığın yüksek risk gruplarından biri olan 65 yaş üzerindeki hastalar, genellikle altta yatan hafif bilişsel bozukluğa sahip olmakla birlikte, nörobilişsel kırılganlığın sonucu olarak artmış deliryum riski altındadırlar (11). Çoğunlukla şiddetli Covid-19 hastalarında görülen deliryum gelişimi, süresi ve hipoksi sonucu ventilatöre bağlanma gibi riskler de uzun vadeli bilişsel fonksiyonda bozulmaya katkıda bulunabilir. Semptomatik Covid-19 hastalarının %11-33'ü deliryuma girmekte iken; YBÜ'de yatanların yaklaşık %80'i tedavileri sırasında en az bir kez deliryuma girmektedir (37,54). Yakın tarihli bir meta-analizde de görüldüğü gibi, deliryum gelişimi, uzun vadeli bilişsel gerileme için 2,3 kat kadar bağımsız risk faktörüdür (55).

Covid-19 sonrası görülen nöropsikiyatrik bozukluklardan birisi de depresyondur (25). Bu süreçte yaşanan sosyal izolasyon hastaları daha depresif, agresif ve apatikliğe sürüklemiştir (38). Yaşlılarda depresyon oranları toplumda %1-5 iken (27); Covid-19'da depresyon prevalansı %25 olarak saptanmıştır. Bu oran 2017'deki %3,44 olan depresyon prevalansını 7 katına katlamıştır (28). Pandemi sürecinde depresyon oranlarında artış ileride gelişebilecek bilişsel bozulmalar için risk faktörü olabilir.

Akut böbrek hasarı olan Covid-19'lu hastalarda mortalite oranı oldukça yüksektir (%60-90). Üre toksisitesi, serebral ozmolalitenin bozulması ve serebral inflamasyonu artırma potansiyeli nedeniyle nörolojik hadiseler için risk faktörüdür (37).

Covid-19'da görülen hepatik hasarda karaciğer enzim seviyeleri değişken olmakla beraber vakaların %78'inde yüksek seyretmektedir. Çoğunlukla bu hafif düzeyde bir yükseklikken genelde 40 gün içinde normal aralıklara dönebilmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlar, viral hasar da karaciğer hasarına neden olabilmektedir (37,38).

Sekonder enfeksiyonlar Covid-19 hastalarının küçük bir kısmında görülmektedir. 118 çalışmanın sistematik metaanalizinde, Covid-19 tanısı alan hastaların tanı anında bakteriyel koenfeksiyon oranı %8 ve bakteriyel süperenfeksiyon oranı %20 saptanmıştır (49).

2.1.6 Post-Covid Sendromları

Akut Covid-19, hastalığın başlangıcından sonraki dört haftaya kadar Covid-19 semptomlarının olması durumu iken; post-Covid-19 sendromu, "Uzun Covid-19", "SARS-CoV-2 enfeksiyonunun post-akut sekeli", "post-akut Covid-19", "kronik Covid-19" olarak adlandırılan Covid-19 sırasında veya sonrasında gelişen, ≥ 2 ay (yani, hastalığın başlangıcından itibaren üç ay) devam eden fiziksel-zihinsel semptom ve semptom kümelerine verilen addır. Hastanın yaşamını etkileyen ve alternatif bir teşhisle açıklanmayan bir durumdur (49).

Akut enfeksiyonu takiben kalıcı fiziksel semptomlar yaygındır. Mart 2020 ile Ocak 2022 arasında yapılan bir metaanalizde, Covid-19 geçirmiş bireylerin hastalıktan üç ay sonra semptomatik Covid-19 bulgularını, bu hastaların en az %6,2'sinin deneyimlediğini saptanmıştır. Bu semptomlar; fiziksel ağrı veya ruh halindeki dalgalanmalarla birlikte daimi yorgunluk, bilişsel sorunlar ve devam eden solunum sorunlarıdır (göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı vb.). 20 yaş üstü kadınların (%10,6), 20 yaş üstü erkeklere (%5,4) göre post-Covid-19 semptomlarına sahip olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır. Post-Covid-19 semptomlarının süresi hastanede tedavi görmüş kişilerde 9 ay sürerken, hastaneye yatırılmadan tedavi alan kişilerde 4 ay kadar sürdüğü gözlenmiştir (56).

Sık görülen semptomlardan hastalık sonrası devam eden solunum yolları ile ilişkili semptomlar akciğerde hasara bağlı solunum rezervinde azalma dışında akciğerde fibrozise bağlı olarak da oluşabilmektedir (57). Covid-19'dan kaynaklanan kronik pulmoner hasar, kronik hipoksemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve

obstrüktif uyku apnesi ilerleyen zamanlarda bilişsel bozulma riskini artırabileceği düşünülmektedir (37).

Ayrıca, diğer kritik hastalıklardan iyileşenlerin de yaşayabileceği psikolojik (örn, anksiyete, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) (%24)) ve bilişsel bozukluk (örn, yeni başlayan veya kötüleşen hafıza problemleri (%18) ve zayıf konsantrasyon bulguları (%16)) görülebilmektedir (58). Uykusuzluk, kronik yorgunluk, sosyal izolasyon, TSSB ve depresyon gibi psikolojik bozukluklar da Covid-19'un diğer uzun vadeli etkileri gibi bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilir (37).

Covid-19 tanısı almış ve hastalıktan 30 gün sonra hayatta kalan Covid-19 olan ve olmayan bireylerin dahil edildiği kohort çalışmasında bireylerin 12 aylık takipleri sonucunda herhangi bir nörolojik sekin görülme oranının %42 arttığı saptanmıştır. Hafıza sorunları %77 oranında artarken ve Alzheimer hastalığının gelişme riski 2 kat artmıştır. Riskler, enfeksiyonun akut fazında hastaneye yatışa ihtiyaç duymayan kişilerde bile belirgin görülmüş, hastaneye ve yoğun bakıma yatırılan kişilerde hastalığın şiddetine göre de riskin arttığı saptanmıştır (59). Post-Covid-19 semptomları olan hastaneye yatışı olmadan takip edilen bireylerin de nörolojik semptomlar ve yorgunluk yaşadıklarını belirtmişlerdir (60). Ayrıca ilerleyen yaş, Covid-19 ile ilişkili ciddi hastalık ve mortalite açısından güçlü bağımsız risk faktörüdür. Bilişsel fonksiyon bozukluğunun da yaş ile birlikte prevalansının arttığını düşünürsek Covid-19'un hem bilişsel gerilemeyi tetikleyebileceği hem de tek başına risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (37).

Post-Covid-19 sendromların patofizyolojisinde; bağışıklık sisteminin sürekli aktivasyonu ve kronik enflamasyon sonrasında virüsün RNA fragmanlarının ve/veya viral proteinlerinin dokularda bulunması (HSV-1 gibi), otoimmünitenin tetiklenmesi, mikrobiyom disbiyozu ve akut hastalık döneminde organ hasarının (hipoksi/iskemi) meydana gelmesi ile açıklanabilmektedir (37,59). Ayrıca nörolojik komplikasyonların patofizyolojisinde; nöroinflamasyon sonucu mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu, bozulmuş nörogenez ve nöroblast oluşumu, oligodendrosit kaybı ve miyelinli aksonların azalması da bulunmaktadır. Endotel hücre zedelenmesi, koagülopati (mikro kanamalar- mikro pıhtılar) diğer patogeneizde rol almaktadır (59).

Kanıtlardan biri de post-mortem beyin örneklemelerinde enfekte olan hastaların, Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta'nın sinyal artışı, hiperfosforilasyon, AH' deki tipik reseptör ve kanal proteinlerinin posttranslasyonel modifikasyonudur (61). Görüntülemelerde enfeksiyon öncesi ve enfeksiyondan 4-5 ay sonrasında, hafif vakalarda bile gri madde kalınlığında azalma ve genel beyin dokusunda azalma meydana gelmiştir (62).

Kronik viral kaynaklı nörodejenerasyon vakaları için, HSV-1 ve insan herpes virüs 6 (HHV-6) gibi virüslerin AH'nı tetiklediği veya alevlendirdiği varsayılırken, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) nörodejenerasyonla ilişkili bilişsel bozukluk yapmaktadır. Bu da SARS-Cov-2'nin bilişsel bozukluk ve demans ilişkisi için bir ipucu olabilmektedir (37).

2.1.7 Covid-19 Tanı

Covid-19 tanısı için nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) (ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi (en sık)) ya da hızlı antijen testi kullanılmaktadır. Covid-19'un tanısı için "altın standart" NAAT'tır (63). RT-PCR ile klinik örneklerde Covid-19 etkeni olan SARS-CoV-2'ye ait RNA'nın varlığının gösterilmesidir. RT-PCR testlerinin duyarlılığı $>90\%$, özgüllüğü $>99\%$ olmakla birlikte çeşitli faktörler nedeniyle (örnek alınma zamanı, sürüntü alınma yerlerine göre vb.) bu oranlar azalabilmektedir (38,63). Yaklaşık 8000 katılımcıyı içeren bir meta-analizde, üst solunum yolu örnekleri arasında nazofaringeal (97%), burun (86%) ve tükürük (85%) örnekleri yüksek duyarlılığa sahipken, orofaringeal (68%) sürüntü örneklerinin duyarlılığı daha düşük saptanmıştır (64). Antijen testleri, NAAT'lara göre daha az duyarlıdır. Pozitif sonucu en iyi, semptomatik kişilerde 5-7 gün içinde vermektedir (38). Diğer yandan seroloji (antikor tespiti) de tanıda kullanılabilir. Duyarlılık ve özgüllük oldukça değişkendir ve saptanabilir antikorların gelişmesi genellikle birkaç gün ile birkaç hafta arasında sürmektedir (63).

Diğer tanı yöntemi ise görüntülemedir. Akciğer grafisi, erken veya hafif hastalıkta normal olabilir. Patolojik akciğer grafisi bulguları ise; bilateral, periferik ve alt lob tutulumlu konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleridir (49). Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) ise, akciğer filminden daha duyarlıdır ve Covid-19'lu

2700'den fazla hastada anormal toraks BT bulguları olarak %83 buzlu cam manzarası, %58 konsolidasyonlu buzlu cam opasiteleri, %52 plevral kalınlaşma, %48 lobüler septal kalınlaşma, %46 hava bronkogramları saptanmıştır. Bulgular genellikle bilateral, periferik ve alt loblarda bulunmaktadır (65).

2.1.8 Laboratuvar Bulguları

Covid-19'da, hastalığın olumsuz sonuçlarını belirleyen ve klinik gidişin ağırlaşabileceği yönünde öngöründe bulunulmasını sağlayan laboratuvar parametreleri;

- Lenfopeni (özellikle CD4 T lenfositlerde) ($<800 \mu\text{L}$),
- Yüksek serum IL-6,
- Ferritin $>500 \text{ mcg/L}$,
- LDH $>245 \text{ U/L}$,
- CRP $>100 \text{ mg/L}$,
- TNF- α düzeylerinde artış,
- Trombositopeni,
- Yüksek karaciğer enzimleri,
- Yüksek D-dimer ($>1 \text{ mcg/ml}$),
- Protrombin zamanının uzaması,
- Troponinin ve kreatin kinazın üst sınırdan 2 kat yüksek olması ve
- ABH olarak tanımlanmaktadır (66).

SARS'ta yapılan retrospektif bir analizde hastaların %68-%90'ında, MERS'te kliniği kötü olan hastalarda lenfopeni saptanmıştır (67). Covid-19 ile ilgili bir çalışmada, Covid-19 hastalarında lenfositlerin neredeyse %50 azaldığı ve koronavirüslerin özellikle CD4 T-lenfositlerin sayısını azaltarak etki gösterdiği belirtilmiştir (68). Ayrıca, N/L oranı >3.2 ise, bu hastaların ağır Covid-19 geçirme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. N/L, sistemik inflamasyon ve bakteriyel infeksiyon için öngörülebilir belirteç olarak kabul edilmektedir (67,69). Hou ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, şiddetli Covid-19'da, nötrofil sayılarının, sitokin konsantrasyonlarının (IL-6, TNF- α vb.) ve CRP'nin arttığı gösterilmiştir (70). Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda, şiddetli infeksiyonların trombosit sayısında hızlı bir düşüşle sekonder trombositopeniye neden olduğunu gösterilmiştir (67). Başvuruda

prokalsitonin seviyeleri normal olsa da yoğun bakım takibi gerektiren hastalar ve eşlik eden sekonder enfeksiyonlar nedeniyle yüksek saptanabilmektedir (49).

D-dimer'in yükselmesi sonucu, özellikle pulmoner komplikasyonlar, venöz tromboembolizm, DİK ve mikro/makro tromboemboliler görülmektedir. Sepsis, septik şok, multiorgan yetmezliği, sitokin fırtınası durumları D-dimer'i yükseltir ve DİK gelişimine neden olur. Özellikle hastane yatışı olan Covid-19'lu hastalarda venöz tromboembolizm tedavisi önerilmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, VTE tedavisini destekler nitelikte, düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi alan hastalar, tedavi almayanlara kıyasla 28 günlük sağkalımda önemli bir fark oluşmuştur (71). Tang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Covid-19 nedeniyle hayatını kaybedenlerin daha uzun protrombin zamanına, daha yüksek D-dimer düzeyine ve daha düşük fibrinojen düzeylerine sahip olduklarını, sekonder hiper fibrinolizin Covid-19'un geç evrelerinde de hala yüksek D-dimer seviyelerinden dolayı oluştuğunu öne sürmüşlerdir (72).

Covid-19 hastalarındaki karaciğer anormallikleri, kolanjiyosit disfonksiyonuna, kullanılan ilaçlara ve sistemik inflamatuvar yanıtı bağlı karaciğer hasarından dolayı kaynaklanabilir (73). Wuhan'da şiddetli Covid-19'lu hastalarda yapılan çalışmalarda, hastaların %29'unda akut böbrek hasarı olduğunu gösterilirken (74), Avrupa'da yapılan bir çalışmada ise %44-75'inde ABH saptanmış (%42'si hematürik, %66'sı proteinürik). Ciddi hastalığı olanlarda ABH daha sık rastlanmıştır ve %20'si renal replasman tedavisine gerek duyulmuştur (37).

2.1.9 Tedavi

Tedavi hastalığın şiddetine göre belirlenmektedir. Hafif, orta ve şiddetli hastalık olarak ayrılmaktadır. Tüm viral enfeksiyonlardaki gibi Covid-19'da kesin tedavi edici ajan yoktur. Ancak hastalığın erken döneminde başlanılan antiviral ajanların yararı olduğu bilinmektedir.

2.1.9.1 Ayaktan tedavi:

Ayaktan tedavi, hafif-orta şiddette Covid-19'u olan (yani hipoksisi ve takipnesi olmayan, Toraks BT'sinde veya akciğer grafisinde %50'den az tutulum olan) yani üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalara önerilmektedir. Ancak, şiddetli hastalığa ilerleme riski yüksek olan ileri yaş (≥ 65 yaş), immün

yetmezliği olan, Covid-19 aşısı olmayan (>50 yaşı) ve progresyonla ilişkili komorbiditelere sahip semptomatik yetişkinler için antiviral tedavi önerilmektedir (75).

Progresyonla ilişkili risk faktörleri;

- Yaş ≥ 65
- Astım
- Kanser
- Serebrovasküler hastalık
- KBH
- Kronik akciğer hastalığı (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, bronşektazi, KOAH)
- Kronik karaciğer hastalığı (siroz, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit)
- Kistik fibroz
- Tip 1 ve tip 2 DM
- Engellilik durumları (örneğin, dikkat eksikliği ve hareket bozuklukları, serebral palsy, konjenital malformasyonlar, özbakım veya günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılıkları olanlar, zihinsel ve gelişimsel engelliler, öğrenme güçlükleri olanlar vb.)
- Kalp hastalıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopatiler gibi)
- HIV
- Psikiyatrik bozukluklar (depresyon, şizofreni spektrum bozuklukları vb.)
- Nörolojik durumlar (demans)
- Obezite ve fazla kilolu olmak
- Fiziksel hareketsizlik
- Hamilelik
- Primer immün yetmezlikler
- Sigara içmek (şu an veya eskiden)
- Orak hücre hastalığı veya talasemi
- Solid organ veya kök hücre nakli
- Madde kullanım bozuklukları

- Tüberküloz
- Kortikosteroidlerin veya diğer immünosüpresif ilaçların kullanımıdır (75).

Olası risk faktörleri ise; α -1 antitripsin eksikliği, bronkopulmoner displazi, hepatit B, hepatit C, hipertansiyondur (81).

Semptom başlangıcı 5 günden az ise, glomerül filtrasyon hızına (GFH) ve karaciğer yetmezliğine göre tedavi planlanmaktadır. Child-Pugh sınıf C veya GFH <30 ml/dk ise; hastaya remdesivir (7gün) veya plazma (8gün) intravenöz tedavisi planlanmaktadır. GFH'si 30 ml/dk üzerinde olan hastalar ise diğer hastanın kullandığı ilaçlarla etkileşimine bakılarak nirmatrelevir ve ritonavir oral olarak verilmektedir. Semptom başlangıcı 6-8 gün arasında ise, hastaya remdesivir (7gün) veya plazma (8gün) intravenöz tedavisi planlanmaktadır. ≥ 9 gün ise, destek tedavisi önerilmektedir. Diğer alternatif tedaviler de mevcuttur. Molnupiravir , SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleosid analogudur. İyileşme süresini kısaltmasına rağmen, yapılan çalışmalar hastaneye yatışa veya mortaliteyi engellemede etkili olmadığını göstermektedir (75). Ülkemizde molnupiravir, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır Covid-19'a ilerleme açısından yüksek riskli yukarıda verilmiş gruplarda yer alan erişkin (≥ 18 yaş) Covid-19 hastalarında aşılanmış olsun ya da olmasın başlanılmaktadır (76). Monoklonal antikorlar, hidroksiklorokin, azitromisin, kolşisin, ivermektin, yeni başlanan antikoagülasyon/antiplatelet tedaviler önerilmemektedir. Her ne kadar sınırlı gözlemsel veriler olsa da ayaktan takip edilen hastalarda C vitamini, D vitamini veya çinko takviyesinin Covid-19'un şiddetini azalttığına dair veriler mevcuttur (75).

2.1.9.2 Yatan hasta tedavisi:

Ciddi hastalık bulguları olan hastalar toraks BT'sinde eşlik eden bulgusu olsun veya olmasın hastaneye yatarak tedavi almalıdır. Ayrıca, progresyonla ilişkili faktörleri olan ve ciddi hastalık bulgusunu işaret eden laboratuvar bulguları olan hafif-orta pnömonisi olan hastalar da yatarak tedavi almaları değerlendirilmelidir (66).

Covid-19'lu bireyde, dispne, solunum sayısı ≥ 30 /dk , $PaO_2/FiO_2 < 300$, izlemde oksijen ihtiyacı artış, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \% 90$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg olan, hipotansiyon, ABH, akut karaciğer fonksiyon testlerinde

bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi, akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyon, troponin yüksekliği ve aritmi, laktat > 2 mmol, kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı gibi faktörlerden birine sahip ise hastanın yoğun bakım ünitesinde takibi gerekmektedir (76).

Covid-19 nedeniyle hastanede takip edilen ve oksijen ihtiyacı olmayan kişiler için remdesivir önerilmektedir. Deksametazon tedavisi ise önerilmemektedir (66).

Oksijen ihtiyacı olan ve düşük akımlı oksijen alan hastalara ise hem düşük doz deksametazon hem de remdesivir önerilmektedir. Düşük akımlı oksijen alan ancak inflamatuvar belirteçleri yüksek, hastaneye yatıştan sonraki 96 saat içinde deksametazon başlanmasına rağmen oksijen ihtiyacında artış olan ve olan hastalara barisitinib veya tosilizumab eklenmesi önerilmektedir (66).

Yüksek akımlı oksijen veya non-invaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalara; düşük doz deksametazon ve/veya remdesivir tedavisi önerilmektedir. Eğer 24-48 saat içinde yoğun bakım ihtiyacı olursa barisitinib veya tosilizumab eklenmesi önerilmektedir. Çalışmalar, deksametazonun non-invaziv oksijen tedavisi alan hastalarda mortaliteyi iyileştirdiğini ve barisitinib veya tosilizumab eklenmesinin mortaliteyi daha da azalttığını göstermektedir (66).

Mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu tedavisi alan hastalara ise deksametazon tedavisi önerilmektedir. Tedaviye yanıt alınmadığı durumda barisitinib veya tosilizumab eklenilebilir. Remdesivir, oksijen ihtiyacı az ise kullanılabilir (66).

Ayrıca, Covid-19'un kendi özgü tedavisi dışında, sekonder enfeksiyonlar açısından şüphelendirilen bulgu (kültürlerde bakteriyal üremenin saptanması, görüntülemeler ve laboratuvar bulgularında sekonder enfeksiyon bulgularının saptanması vb.) olması durumunda ampirik antibiyoterapinin verilmesi önerilmektedir. Covid-19 ve influenza ko-enfeksiyonunun (%3,5) nadiren görüldüğü bildirilmektedir. Bu nedenle Covid-19 olgularında sadece influenza tanısının doğrulanması halinde tedaviye oseltamivir eklenmelidir. CRP, hastalığın ikinci haftasında gözlenen hiperinflamatuvar yanıt/makrofaj aktivasyon sendromunda daha fazla yükselmektedir. Tek başına CRP yüksekliği ile bakteriyel enfeksiyon tedavisine başlanılmamalıdır. Bakteriyel antibiyotik tedavisi için de atipik etkenleri de

kapsayacak şekilde beta laktam antibiyotik+makrolid veya solunum kinolonu ülkemizde tercih edilmektedir. Yatan tüm hastalarda venöz tromboembolinin profilaksisi önerilmektedir. Antipiretik olarak parasetamol önerilmektedir. Düşük doz non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar da kullanılabilirler (66,76).

Covid-19 ve ACE inhibitörleri/Anjiyotensin Reseptör Blokörleri arasında yeni yapılan çalışmalarda ilişki saptanmamıştır. Eğer hastalar antikoagülan/antiplatelet tedavi kullanıyorsa devam edilmesi, kullanmıyorsa sadece Covid-19 açısından yeni başlanması önerilmiyor. İmmünmodülatör ilaç kullanan hastaların hastalık kar-zarar oranına göre ilaç kesilmesi veya devamı önerilmektedir (66,75).

2.2 BİLİŞSEL BOZUKLUK

Bilişsel işlevler, en basitten en karmaşığa doğru herhangi bir görevi yerine getirebilmek için ihtiyaç olan beyin temel becerilerdir. Bunlar bellek, dikkat, görsel-uzaysal (vizyospasyal), yürütücü ve dilsel işlevlerdir. Hafif bilişsel bozukluk (HBB), nesnel bilişsel bozuklukların olduğu, ancak genel işlev düzeyinde bir düşüşün olmadığı, normal bilişsel durum ile demans arasındaki bir durumu ifade eder. HBB, genelde hafızayı, dili, düşünmeyi ve karar verme yeteneğini etkilemektedir. Yaşlı popülasyonda prevalans %3-19'dur ve 2 yıl içinde %11-33 demansa dönüşme riski vardır. HBB alt grupları; amnestik HBB ve amnestik olmayan HBB'dir. Ayrıca tek tutulan veya çoklu alan tutulumuna göre de ayrılabilir (77). Amnestik HBB %50 oranında en sık görülen HBB alt grubudur. Burada bellek bozukluğu mevcuttur ve Alzheimer Hastalığı'na dönüşme ihtimali vardır. Amnestik olmayan HBB ise bellek dışı tek bir alanda, örneğin yürütücü işlev, dil veya görsel- mekânsal becerilerde bozulma gibi izole bir bozulma ile karakterizedir ve etkilenen alana bağlı olarak fronto-temporal demansa, birincil progresif afaziye, Lewy cisimcikli demansa (LCD), progresif supranükleer felç veya kortikobazal dejenerasyona ilerleme ihtimali mevcuttur. Amnestik olmayan çoklu alanlı HBB alt tipi ise, ana bozukluklardan birinin tau ve alfa-sinüklein proteinlerinin neden olduğu nörofibriler plakların gelişimi olduğu düşünülmektedir. En az 2 alan tutulur ve Alzheimer Hastalığı'na veya vasküler demansa ilerleme ihtimali vardır (78).

Demans, genellikle 65 yaş üstü bireylerde görülen hafıza, dikkat, kişilik, praxis, soyut düşünce, dil, yürütücü işlevler, karmaşık düşünce, sosyal ve görsel-

uzaysal beceriler dahil olmak üzere diğer alanlardan en az birinde bozulma, davranışlarında (kişilik değişiklikleri, duygu durum, düşünce ve algı bozuklukları vb.) ve günlük yaşam aktivitelerinde kişinin önceki bilişsel düzeyine göre önemli azalmanın olduğu bir hastalıktır (79,80). Demans, belli bir hastalığın kendisinden ziyade, birden fazla nedeni olan kazanılmış bir nöropsikiyatrik sendrom olarak düşünülmelidir (79). Demanslı bireyin başkalarına bağımlılık, engellilik ve mortalite riski artırmaktadır (81). Dünya genelinde 50 milyon demanslı birey olduğu bildirilmektedir. Bu sayının 2030'da 82 milyon, 2050'de ise 152 milyon olacağı tahmin edilmektedir (3). Her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka eklenmektedir (2). 1985-2020 yılları arasında rapor edilen çalışmalar metaanalizde incelenmiş olup tüm nedenlere bağlı demans prevalansı %6,97 (4) ve gelişmiş ülkelerde daha uzun yaşam süreleri nedeniyle %8-10 olarak saptanmıştır (79). DSM-5'e göre demansın tanı kriterleri; 1 $\geq$ bilişsel alanda daha önceki yeterlik düzeyine göre belirgin gerileme (Kişinin kendisi, yakını ya da hekim tarafından fark edilir ve bu durum nicel olarak da değerlendirilip belgelendirilebilir), iş ya da sosyal hayatı bozacak kadar şiddetli olmalı, deliryum olmamalı, başka bir psikiyatrik bozuklukla (major depresyon, şizofreni vb.) daha iyi açıklanamaz.

İlerleyen yaş, genetik profil ve sistemik vasküler hastalık demans gelişimi için başlıca risk faktörleridir (82). Demans için değiştirilebilir risk faktörleri; düşük eğitim, hipertansiyon, işitme bozukluğu, sigara, orta yaş obezitesi, depresyon, fiziksel hareketsizlik, DM, sosyal izolasyon, aşırı alkol tüketimi, kafa travması ve hava kirliliği olarak bilinmektedir (83). Demansı 2 ayrı grupta inceleyebilmekteyiz (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2): Dejeneratif (irreversibl) ve non dejeneratif (reversibl olabilir) (84). Yaşlılardaki demans genellikle nörodejenerasyondan kaynaklanır (79).

Tablo 2.1. Dejeneratif demans tipleri

Dejeneratif Demans Tipleri	
1.	Alzheimer Hastalığı
2.	Lewy Cisimcikli Demans, Parkinson Hastalığı Demansı
3.	Frontotemporal Lober Dejenerasyon
4.	Multiple Sistem Atrofisi
5.	Parkinsonian Olmayan Hareket Bozuklukları (Huntington Hastalığı, Wilson Hastalığı, Dentatorubral-Pallidoluysan Atrofi)
6.	Alkolik Kognitif Bozukluk- Demans
7.	Kronik Travmatik Ensefalopati
8.	Prion Hastalığı (Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, Fatal Familial İnsomnia)
9.	Demans İlişkili Multiple Sklerozis
10.	Motor Nöron Hastalıkları (Amyotrofik Lateral Sklerozis, Primer Lateral Sklerozis)

Tablo 2.2. Dejeneratif olmayan demans tipleri

Dejeneratif Olmayan Demans Tipleri	
1.	Vasküler Demans (Multi-İnfarakt Demans, Küçük Damar İskemik Hastalığı, Kronik-Subakut Subdural Hematomlar, Hipoksik/İskemik Ensefalopati)
2.	Normal Basıncılı Hidrosefali
3.	Metabolik Nedenler (Hipotiroidizm, Kronik Üremi, Malnütrisyon, Cushing Sendromu)
4.	Otoimmün Nedenler (Limbik Ensefalit, Hashimoto Ensefalopatisi)
5.	Depresyon, Bipolar Bozukluk (Psödo-Demans)
6.	Neoplastik/Paraneoplastik Nedenler (NMDA- Reseptör ve CRMP-5 Antikor Ensefalopatisi, Beyin Tümörü)
7.	Enfektif Hastalıklar (Sifiliz, HIV- İlişkili Nörokognitif Bozukluk)
8.	Toksik Nedenler (Kurşun, Arsenik, Organofosfat Zehirleri)
9.	Vaskülitler (Santral Sinir Sisteminin Primer Vaskülitleri, Behçet, SLE-İlişkili)
10.	Vitamin Eksiklikleri (B12, Tiamin, Niasin, Folik Asit)

Demansın ilk değerlendirmesinde ve teşhisinde en az 4 unsur olmalıdır: kapsamlı klinik öykü (bkz. Tablo 2.3), mental durumun değerlendirilmesi için nörolojik muayene, metabolik/ fizyolojik parametreler (örneğin, rutin biyokimyasal tetkikler, tiroid paneli, B12, D Vitamini vb.) ve Manyetik rezonans görüntüleme ile beyin görüntülemesi. Bazı hastalarda anti nükleer antikor, ESH, Treponemal pallidum antikor veya zührevi hastalıklar için tetkikler, HIV antikorları ve ağır metal taraması gibi serolojik tetkikler de istenilebilir. Klinik öyküde; hastalarda davranış değişikliği, bildiği mekanlarda kaybolma, duygu durum değişiklikleri, saldırganlık, sosyal izolasyon, kendini ihmal, kişilik değişiklikleri, görevleri yerine getirmede zorluk, iletişimde zorluk semptomları olabilir (80). Semptomların başlama hızı (örn, ani veya kademeli) ve semptom ilerlemesi (örn, aylar veya yıllar içinde azalma) belirlenmesi önemlidir. (Örneğin, Creutzfeldt- Jakob hastalığı tipik olarak haftalar-aylar arasında hızlı ilerken, AH gibi hastalıklar ise genellikle yıllar içinde yavaş ilerler.) Ayrıntılı bir mental durum muayenesi, mental işlevin birden fazla alanını değerlendirmelidir. Uyuşturucu ve alkol öyküsü de sorgulanmalıdır. Atipik semptomların olması da demans alt tipleri için yönlendiricidir (80).

Tablo 2.3. Taniya yardımcı klinik belirti ve şüphelenilen tanılar

Klinik Belirtiler	Düşünülen Tanı
İlerleyici hafıza bozukluğu	Alzheimer hastalığı
- Kademeli bilişsel gerileme, - Duyu-motor belirtileri, - Vasküler risk faktörleri	Vasküler demans
- Halüsinasyonlar, - Zihinsel durum dalgalanmaları - Parkinsonizm	Lewy cisimcikli demans
- Davranışsal disinhibisyon, - Empati kaybı, - Hiperfaji/hiperoralite, +/- afazi	Frontotemporal demansın davranış varyantı
- Çoklu düşme öyküsü, - Aksiyal rijitlik, - Vertikal bakış felci, - Levodopaya yanıtızsızlık	Progresif supranükleer felç sendromu

Tablo 2.3. devam Tanıya yardımcı klinik belirti ve şüphelenilen tanılar

Klinik Belirtiler	Düşünülen Tanı
- Asimetrik motor muayene, - Apraksi, - Yabancı uzuv sendromu	Kortikobazal sendrom
- Yakın zamanda düşme - Başın akselasyon/deselerasyonu, - Psikomotor yavaşlama	Subdural hematom
- Üriner inkontinans, “Manyetik” yürüyüş, - Kognitif bozulma	Normal basınçlı hidrosefali
- Baş ağrısı, - Halsizlik, - Davranış değişiklikleri	Vaskülit (Sistemik lupus eritematozus, primer merkezi sinir sistemi vaskülit)
- Psikiyatrik ataklar, - Kore, - Kişilik değişikliği	Huntington hastalığı
Polifarmasi	Toksik demans

30 puanlık Mini-Mental Test (85), demans şiddetini taramak ve değerlendirmek için yararlı bir testtir. Demansın teşhisini koydurmaz ve irreversibl-reversibl demans nedenleri arasında ayrım yapmaz. Yüksek işlevselliğe sahip yaşlılar ve eğitim düzeyi düşük yaşlılarda daha az bilgi vermebilir. Mini-Mental Test’e alternatif testler; Montreal Kognitif Değerlendirme, Addenbrooke’un Kognitif Değerlendirmesi- Revize edilmiş , Modifiye mini mental durum değerlendirme, Rowland Evrensel Demans Değerlendirme Skalası’dır (80). Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (86), nörodejeneratif hastalığın erken tespiti için Mini-Mental Test gibi testlerden daha duyarlı değerlendirme yapabilir (87). Nöropsikolojik değerlendirme de dahil olmak üzere daha ileri testler, tarama testleri veya klinik izlenimin belirsiz olduğu durumlarda yardımcı olabilir (79).

Bilişsel fonksiyonları iyileştirmek için kullanılan ilaçlar arasında kolinesteraz inhibitörleri ve memantin vardır. Kolinesteraz inhibitörleri donepezil, galantamin ve rivastigmin dir. Kolinesteraz inhibitörleri, asetilkolinin parçalanmasını önler ve

semptomların kötüleşmesini yavaşlatır veya geciktirir. Memantin bir N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistidir ve glutamin aktivitesini azaltmaktadır (88).

Davranışsal bozukluklar içerisinde sinirlilik, kaygı ve depresyon bulunmaktadır. Serotonin geri alım inhibitörleri, antipsikotikler ve anksiyolitikler bu semptomlara yardımcı olabilir. Ayrıca semptom kontrolünde destekleyici bakım, hafıza eğitimi, fiziksel egzersiz programları, zihinsel ve sosyal uyarmı gibi destekleyici tedaviler de eklenmelidir (80). Demanslı hastalarda uyku semptomlarının tedavisinde amitriptilin, lorazepam, zolpidem, temazepam, ketiapin vb. bulunur (89). Anti-tau protein ajanları gibi halen araştırılmakta olan birçok başka ilaç mevcut ve şimdiye kadar ne yazık ki umut verici sonuçlar vermemiştir (90).

Demansın ayırıcı tanısında deliryum, ilaç kullanımı, hafif bilişsel bozukluk, stres, subdural hematoma, beyin tümörü ve normal basınçlı hidrosefali gibi yapısal beyin anormallikleri, HIV ve nörosifiliz gibi enfeksiyonlar, tiamin, b12, folik asit ve E vitamini eksikliği, tiroit bozuklukları, metabolik anormallikler bulunmaktadır (80). 1 yıllık ölüm oranı %30-40 iken, 5 yıllık ölüm oranı %60-65'dir. Erkekler kadınlardan daha yüksek risklidir. Demanslılarda ölüm oranları kardiyovasküler hastalığı olanlara göre daha yüksek saptanmıştır (91).

Demans komplikasyonları; yetersiz beslenme, pnömoni, öz bakımı yerine getirememesi, düşmeye bağlı fraktürler, halüsinasyonlar, sanrılar, disfaji, ölüm, depresyon, inkontinans, kişilik değişiklikleri, enfeksiyonlardır (92).

2.2.1 Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, en sık görülen (tüm demans vakalarının %70'i) nörodejeneratif demanstır (93). Alzheimer hastalığı, 65 yaş ve üzerindeki tüm bireylerde %5-6, 85 yaş üstü kişilerde %30'a varan bir prevalansa sahiptir (79). Tüm Alzheimer hastalığının yaklaşık %5'i, 65 yaşından önce ortaya çıkan "erken başlangıçlı" demanstır (94). Sporadik veya ailesel olabilir (80).

AH'nın patogeneğinde, semptom başlangıcından en az 20 yıl önce başlayan, beta-amiloidden zengin nöritik plakların ve nörofibriler yumakların kademeli birikimi ile karakterize semptom öncesi evreyi içerir (95,96). Beyin omurilik sıvısında, fosforile tau proteininin düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Tau proteini,

"nörofibriler yumakların" ve nöritik plaklar için beta-amiloid proteinin ana bileşenidir (97).

Davranışsal, görsel-uzaysal veya dil semptomları daha az yaygın demans alt tiplerinde baskın olmasına rağmen, hastalık tipik olarak yavaş ilerleyen hafıza kaybıyla başlar. Hastalar ara sıra hikayeleri tekrarlayabilmektedir. Ayrıca, hastalar sinirlilik, ilgisizlik veya düşük ruh hali sergileyebilir. Hastalar veya aile üyeleri, genellikle herhangi bir işlevsel düşüş meydana gelmeden önce semptomları fark ederler (98,99). Alzheimer hastalığında semptom başlangıcından sonra ortalama sağkalım 10-12 yıldır (79).

Hastalık ilerledikçe beyin manyetik rezonans görüntülemeye, hipokampi ve çevresindeki yapıları içeren medial temporal lob atrofisini gösterebilmektedir (100).

Depresyon, travmatik kafa travması, kardiyovasküler hastalık, ailede demans öyküsü, sigara kullanımı, kadın cinsiyet, ileri yaş, Down sendromu ve APOE e4 alelinin varlığı gibi belirli faktörlerin AH gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (80).

Bugüne kadar Alzheimer hastalığı için, hastalık modifiye edici farmakolojik tedavi yoktur. Son araştırmalar, altta yatan histopatolojinin erken tespiti ve tedavi edici çalışmalara odaklanmıştır (101). Şu anda tedavide, kognitif semptomların tedavisinde kolinesteraz inhibitörleri (yani donepezil, rivastigmin, galantamin) ve bir NDMA reseptör antagonisti (memantin) kullanılmaktadır (102,103). Donepezil, Alzheimer hastalığının tüm evreleri için, galantamin ve rivastigmin hafif-orta evre için memantin orta-ciddi evre için kullanılmaktadır (88). Genel gidişatın seyrini değiştirmeseler de, bu ilaçlar 6 ay ile birkaç yıla kadar bilişsel ve davranışsal semptomları iyileştirebilir. Kanıtlar, düzenli aerobik egzersizin, Akdeniz tarzı bir diyet uygulamanın ve sosyal-bilişsel olarak uyarıcı faaliyetlere katılımın, kişinin Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceğini ve hastalığın ilerleme hızını etkileyebileceğini göstermektedir (92,104).

2.2.2 Alfa-Sinukleinopatiler

Nöronlarda ve diğer sinir sistemi hücrelerinde alfa-sinuklein kümelerinin patolojik birikimi ile karakterize hastalıklara Alfa sinukleinopatiler adı verilmektedir. Bu hastalıklar; LCD, Parkinson hastalığı ve çoklu sistem atrofisidir (105).

Lewy cisimcikli demans (LCD), Alzheimer hastalığından sonra görülen en sık ikinci dejeneratif demanstır (106). Patolojik bulgusu, eozinofilik bir çekirdeğe sahip hücre içi inklüzyonlar olan ve periferik bir halo ile işaretlenmiş Lewy cisimciklerinin varlığıdır. Lewy cisimcikleri substantia nigra, lokus sereleus ve Meynert'in bazal nükleusunda birikir sonuçta nöron kaybına neden olur. Parkinson hastalığına benzer dopamin eksikliği AH'na benzer kolinerjik yetmezlik bulunur. Temel klinik özelliklerinde; dikkat ve uyanıklıkta belirgin değişikliklerle birlikte bilinçte dalgalanma, tekrarlayan görsel halüsinasyonlar, parkinsonizmin bir veya daha fazla özelliği (örn; bradikinezi, istirahatte tremor veya rijidite) ve hızlı göz hareketi uykusu sırasında rüyayı canlandırma davranışları olmaktadır (107).

LCD için onaylanmış bir ilaç ve hastalık modifiye edici ajanlar olmamasına rağmen, yaygın olarak semptom temelli tedavi kullanılmaktadır. Kolinerjik eksiklik nedeniyle kolinesteraz inhibitörleri (donepezil ve rivastigmin) halüsinasyonların yanı sıra bilişsel ve davranışsal bozukluklar için de faydalı olabilir (107). NMDA reseptör antagonisti olan memantin de LCD'de dikkat ve epizodik belleğe fayda sağladığı öne sürülmüştür. Anksiyete, duygusal değişkenlik ve depresyon semptomları için seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanımı da fayda göstermiştir (107). Potansiyel antikolinerjik alevlenmeler için trisiklik antidepresanlar ve antispazmotiklerden kaçınılmalıdır. REM uykusu davranış bozukluğu için klonazepam, bunama ve uyanıklığı kötüleştirmesine rağmen faydalı olabilir. Melatonin, LCD'deki uyku bozuklukları için de faydalıdır (107). Atipik antipsikotikler, motor ve davranışsal semptomları kötüleştirebildikleri ve bazen ciddi nöroleptik duyarlılık reaksiyonlarına neden olabildikleri için, LCD ve Parkinson hastalığı demansında dikkatli kullanılmalı veya kaçınılmalıdır (108).

Multi sistem atrofisi; parkinsonizm, serebellar belirtiler, piramidal belirtiler ve disotonominin herhangi bir kombinasyonu ile kendini gösteren daha nadir bir alfa-sinükleinopatidir (109). Şiddetli ileri boyun fleksiyonu (antekollis) ve ayrıca el-ayak distonisi yaygındır. Çoklu sistem atrofisi olan hastaların yarısından fazlasında, inspiratuar stridor, disotonomi (örn; cinsel işlev bozukluğu, ortostatik hipotansiyon) ve hızlı göz hareketi uyku davranışı bozukluğu dahil olmak üzere motor olmayan semptomlar aylar veya yıllar önce gelişir (110).

Parkinsonizm birçok demans içinde sık gözükmetedir ve bu nedenle ilişkili semptomlar, klinik öykü tanı için önemlidir. Parkinsonizm, ya alfa-sinükleinopatiler, kortikobazal sendrom ve progresif supranükleer palside olduğu gibi birincil patolojiyle ya da serebrovasküler hastalık, tekrarlanan konküzyon ya da travmatik beyin hasarı (kronik travmatik ensefalopati gibi) dahil olmak üzere diğer beyin hasarlarına ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (111).

2.2.3 Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans (FTD), frontal ve temporal lobların selektif dejenerasyonu ile bağlantılı nörodejeneratif hastalıktır. Davranış bozukluğu, kişilik değişiklikleri ve dil sorunları ile ortaya çıkar. Frontotemporal demans, üçüncü en yaygın dejeneratif demans türüdür. 65 yaşın altındaki hastalarda, AH'dan sonra ikinci en sık görülen ve tüm vakaların yaklaşık %20'sini oluşturan demanstır. 55-60 yaş arasında görülmektedir. Erkeklerde ve aile öyküsü olanlarda demans riski ciddi oranda artmaktadır (112). Frontotemporal demanslı hastalarda beyin histopatolojisinde nokta benzeri ubikuitin birikimi görülür (90).

En yaygın klinik alt grupları şunlardır: Davranış varyantı frontotemporal demans, Primer ilerleyici afazi , kortikobazal sendrom ve ilerleyici supranükleer felç sendromu olarak bilinen "dil varyantı" (113).

Davranışsal varyant frontotemporal demans, erken kişilik değişiklikleri (yani, sosyal uyum ve empati azalması), engellenemeyen ve/veya dürtüsel davranışlar ile yürütücü işlev bozukluğu ile karakterizedir. Primer ilerleyici afazili hastalarda başlangıçta, ağır artikülatör konuşma hataları, söz dizimindeki bozulmalar, kelime anlamının kaybı, kelime bulma veya konuşmada duraklamalar olabilen konuşma ve dil problemleri olabilir (114). Genellikle frontotemporal demans tau alt tipinden veya AH'dan kaynaklanan kortikobazal sendrom semptomların başlangıcında sıklıkla asimmetrik parkinsonizm (örn; ekstremit katılığı, yavaş hareketler), ekstremit apraksisi, yürütücü işlev bozukluğu ve davranış değişiklikleri ile sonraki yıllarda afazi, yabancı uzuv fenomeni, sık düşme ve yürümede yavaşlama semptomları görülür (114).

Frontotemporal demans için antidepresanlar ve dopamin modüle edici tedavi ile nöropsikiyatrik ve motor semptomların hafifletilmesine yönelik destek tedavisidir (112). Dopaminergik ilaçlara yanıt genellikle zayıftır (115).

2.2.4 Vasküler Demans

Vasküler demans, bütün demansların %5-10'unu oluşturur. Yaş ile birlikte insidansı artar ve her 5 yılda 2 katına çıkmaktadır. Bilişsel fonksiyonların vasküler nedenlere bağlı olarak ilerleyici kötüleşmesi mevcuttur. Motor (psikomotor yavaşlama, denge bozuklukları, tremor, yürüme anormallikleri vb.), davranışsal (depresyon, apati, irritabilite vb.) ve bilişsel (dikkat ve konsantrasyonda azalma, planlamada bozukluk, konfüzyon vb.) semptomları bulunmaktadır. Risk faktörleri; hiperlipidemi, DM, hipertansiyon, sigara içiciliği, obezite, ileri yaş, inme ve atriyal fibrilasyondur (116).

Vasküler demans, iskemi, ateroskleroz, tromboz veya vaskülopatinin bir sonucu olarak gliozis ve demiyelinizasyona neden olan serebral doku kaybından meydana gelmektedir (117).

Vasküler demans tedavisi iki yaklaşımı içerir: (1) prognozun ilerlemesini engelleme ve davranışların yönetimi, (2) risk faktörlerini değiştirmek. Temel amaç, risk faktörlerinin tedavisidir. İlaç yönetimi, gereksiz veya semptomları alevlendirme potansiyeline sahip ilaçların ortadan kaldırılması, hipertansiyon, DM ve hiperlipidemi gibi komorbiditelerin tanımlanması ve tedavisi, vasküler demans risk faktörlerinin azaltılmasına yardımcı olacaktır (118). Antikoagülan tedavi (asetilsalisilik asit) tedavide önemlidir. Kolinesteraz inhibitörlerinin bilişsel gerilemenin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (119).

2.3 POLİFARMASİ VE ANTİKOLİNERJİK YÜK

Polifarmasi, günde 5 veya daha fazla ilacın belirli bir süre kullanılması veya gereksiz miktarda ve uzun süreli ilaç kullanımı anlamına da gelmektedir. Aşırı polifarmasi ise 10 ve daha fazla ilaç kullanımını belirtmek için kullanılan terimdir. 2022 yılında yayımlanan bir metaanalizin sonucunda polifarmasi prevalansı %37 olarak saptanmıştır (120). 2050 yılına kadar dünyada yaklaşık 1,5 milyar insan ≥ 65 yaş üstü olacak ve bununla birlikte kronik hastalıklar nedeniyle çoklu ilaç kullanımında da artış olacağı tahmin edilmektedir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada,

polikliniğe başvuran 65 yaş ve üzerindeki bireylerin 5 adet ve üzeri ilaç kullanım oranı %62,3, 10 adet ve üzeri ilaç kullanımı ise %9,7 ve kişi başına düşen ilaç sayısı 5,5 olarak saptanmıştır. İlaç kullanımı sayısı en fazla kadın cinsiyette saptanmıştır (121). Yaşlanmayla birlikte alınan ilaçların farmodinamik ve farmakokinetik etkileri değişmektedir. Bunlar da advers olayların artmasına sebebiyet vermektedir. Yaşlanan vücuttaki su miktarının azalması, hidrofilik ilaçların dağılım hacimlerinin azalmasına ve daha fazla toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yaşlandıkça vücut yağ kitlesinde artış olur ve yağda eriyebilir ilaçların dağılım hacmi artar, bu da yarı ömrü ve kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresini uzatır. Azalan kas kitlesi nedeniyle de serum kreatinin değeri normal olsa bile renal atılımda azalma mevcuttur. Bağırsak hareketlerinde azalma, emilim yüzeylerinde azalma nedeniyle ilaçlar daha az emilir. Karaciğerden metabolize olan ve atılan ilaçların plazma miktarları değişir. Serum albümin seviyesinde azalma nedeniyle serbest ilaç miktarında artışa neden olmaktadır (122). Kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynayan kolinerjik nöronların ve reseptörlerin yaşlılarda azalması sonucunda antikolinerjik özellikleri olan ilaçlar yaşlılarda konfüzyona yol açabilmektedir. Ayrıca, dopaminerjik nöronlar ve reseptörleri de yaşlılarda azalmıştır ve dopaminerjik yanıtı bloke eden ilaçların ekstrapiramidal semptomlarını arttırmaktadır. Ayrıca kardiyak rezervlerde ve baroreseptör sensitivitesinde azalma, kronik hastalıkların artışı, çok sayıda ilacın kullanımı sonrasında artmış ilaç etkileşimleri de yaşlılarda polifarmaside önemli rol oynamaktadır (123).

Önceki çalışmalar, polifarmasinin advers ilaç reaksiyonları (ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-hastalık etkileşimi, ilaç toksisitesi vb.), düşmeler, düşmeye bağlı sonuçlar, artan hastaneye yatış sıklığı ve mortalite gibi olumsuz sağlık sonuçları riskini artırdığını göstermiştir. Amerika’da yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü bireylerde polifarmasi, uygunsuz ilaç kullanımı ve demans arasındaki ilişki incelenmiş ve artan yaş ile artan ilaç sayısının demans insidansı ile ilişkili olduğu görülmüştür (124). Ayrıca polifarmasinin birçok çalışmada kırılabilirliği arttırdığı da tespit edilmiştir. Danimarka’da yapılan bir çalışmada artan ilaç sayısı ile mortalite arasında (her ilaç için %3) ilişki olduğu saptanmıştır (125).

Polifarmasinin (Özellikle de antipsikotik ve antikolinerjik ilaçların olduğu) çeşitli çalışmalarda kognitif bozulma ile ilişkili olduğu görülmüştür (124). En sık

antikolinerjik yan etkisi olan ilaçlar; warfarin, atipik antipsikotikler, loop diüretikleri, orta etkili benzodizepinler, opioidler ve ACE-inhibitörleridir. Antikolinerjik ilaçlar, polifarmasi hastalarında en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır. Bu ilaçlar, santral sinir sistemi etkileriyle (kognitif işlev bozukluğu, deliryum, kırılganlık, konfüzyon, düşme ve beyin atrofisi gibi) ve periferik sinir sistemi (ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, görme bozukluğu, taşikardi, alt gastrointestinal motilite gibi) yan etkileriyle ilişkilidir. Antikolinerjik yük, bir veya daha fazla antikolinerjik ilacın maruz kalınan yüksek düzeylerinin birikimi ve buna bağlı olarak ilaç ilişkili yan etki ihtimalinin artması olarak tanımlanmaktadır. Son on yıldır kullanılan antikolinerjik ölçüm ölçeklerinin örnekleri arasında Antikolinerjik İlaç Ölçeği, Antikolinerjik Bilişsel Yük (AKY) ölçeği ve Antikolinerjik Risk Ölçeği bulunmaktadır (126). Kronik antikolinerjik ilaç kullanımı ile demans arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, artan AKY skorunun demansı arttırdığı, AKY skoru 3 olan antidepresan (özellikle amitriprilin, dosulepin ve paroksetin), AKY skoru 1 olan antidepresanların (özellikle seçici serotonin geri alım önleyiciler) ve ürolojik ilaçlarla (özellikle oksibütinin ve tolterodin) 15-20 yıl sonra demans gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (126). Boustani ve ark. Yaptığı bir çalışmada, antikolinerjiklerin deliryum ve bilişsel bozukluk üzerindeki etkisi için 27 çalışma değerlendirilmiş ve bu tür ilaçların kullanımı ile akut (deliryum) veya kronik (hafif bilişsel bozukluk) bilişsel fonksiyon için ayrı ayrı artmış risk saptanmıştır (127).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ARAŞTIRMANIN TASARIMI, YERİ VE SÜRESİ

Araştırma tek grup ile gözlemsel ve ileriye dönük tasarımı yapılmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 01.01.2021-01.09.2021 tarihleri arasında Covid-19 tanısıyla Covid Kliniklerinde ve Yoğun Bakım kliniklerinde yatarak tedavi görmüş 60 yaş üstü olgular çalışmaya alınmıştır. Tüm hastaların kombine nazofarengeal sürüntülerinden alınan SARS-CoV-2 PCR testleri pozitif veya Covid-19 ile uyumlu tipik toraks BT (bilateral buzlu cam opasiteleri) bulguları mevcut idi. Çalışmanın başlangıcında, daha önce bir poliklinik veya hastaneye kognitif şikayetleri ile başvuran, hafif kognitif bozukluğu veya demansı olan, anti-demans ilaç öyküsü olan, işitme veya görme kaybı olan, verileri eksik olan, günlük yaşam aktivitelerinde birine bağımlı olanlar, son dönem hastalığı olanlar ve yatağa bağımlı olanlar hariç tutulmuştur.

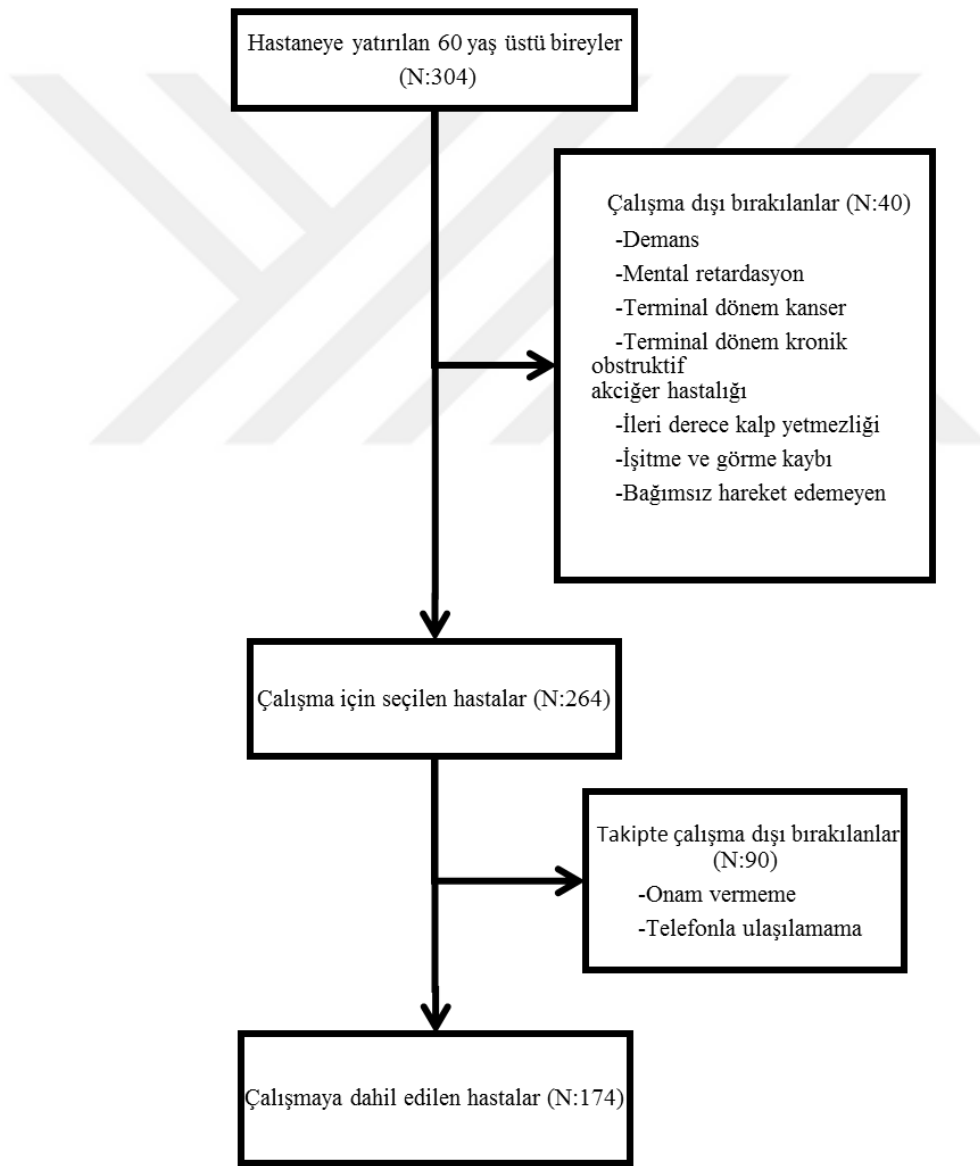
İyileşip hastaneden taburcu olanlarla Eylül 2021-Ekim 2022 tarihleri arasında iletişime geçildi. Bu aşamadaki ek dışlama kriterleri telefonla ulaşılmaması, çalışmaya katılma onayının verilmemesi, deliryum varlığı veya herhangi bir tıbbi nedenle tıbbi instabilite idi.

Araştırmamızın Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) onayı Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi TUEK'in 17.06.2021 tarihli E-50687469-799 sayılı kararıyla; etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.08.2021 tarihli 2021/52 numaralı kararıyla alınmıştır. Çalışma, Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmamaktadır.

Hastalarla, takip süresinin sonunda 30 dakika kadar süren telefonla görüşmesi gerçekleştirildi ve tüm katılımcılardan ve/veya yakınlarından sözel olarak bilgilendirilmiş onam alındı. Görüşmeler deliryum ve tıbbi durumların değerlendirilmesiyle başladı. Ardından, mental durum değerlendirmesi için Hasta Sağlığı Anketi-2 (HSA-2), Yaygın Anksiyete Bozukluğu-2 (YAB-2) ve Türkiye Telefon Bilişsel Tarama Ölçeği (T-Kog-TR) testleri kullanıldı. Telefon görüşmesinin

ardından, mental durum bozukluğundan şüphelenilen kişiler, klinik değerlendirme için sağlık kuruluşlarına yönlendirildi.

≥ 65 yaş ve üstü popülasyonda demans insidansı %0,5, Covid-19 enfeksiyonu sonrası demans insidansı ise %2,66 olarak varsayılmıştır (2,18). Maksimum tip 1 hatanın 0,05 ve maksimum tip 2 hatanın 0,20 olduğu varsayıldığında toplam 161 vakanın yeterli olacağı hesaplanmıştır. Veri kayıplarını da dikkate alarak hedeflenen olgu sayısından %10 daha fazla, yani toplamda 174 bireyi çalışmaya dahil etmeyi planladık.



Şekil 3.1. Akış şeması

3.2 MENTAL DURUM DEĞERLENDİRİLMESİ

Aşağıda açıklamaları yapılan nöropsikolojik ve kognitif tarama testleri olgulara uygulanmıştır:

1) *Hasta Sağlık Anketi (HSA-2):*

Depresyon taramasında kullanılır. İki sorulu bir tarama testidir. Aşağıda verilen 2 soruya her yanıt (Hiç:0, Birkaç gün:1, Yarıdan fazla:2, hemen her gün:3) 0-3 arası skorlama yapılır. 3 ve üzeri skor klinik olarak anlamlı depresyonu gösterir. PHQ-2'nin duyarlılığı % 76 ve özgüllüğü %87'dir (128).

- ✓ Son iki hafta içerisinde, kendinizi depresif, çaresiz ve yetersiz hissettiniz mi?
- ✓ Son iki hafta içerisinde, iş ve uğraşlarınızda daha az zevk alma ve ilgide azalma oldu mu?

2) *Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB-2) tarama testi:*

Anksiyete bozukluğu taramasında kullanılan iki sorulu bir tarama testidir (12). Aşağıda verilen 2 soruya her yanıt (Hiç:0, Birkaç gün:1, Yarıdan fazla:2, hemen her gün:3) 0-3 arası skorlama yapılır. 3 ve üzeri skor klinik olarak anlamlı anksiyeteyi gösterir. GAD-2'nin duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %83'tür (129).

Son 2 hafta boyunca, aşağıdaki sorunlardan ne sıklıkta rahatsız oldunuz?

- ✓ Sinirli, endişeli veya sınırdaki hissetme.
- ✓ Endişelenmeyi durduramamak veya kontrol edememek.

3) *Telefonla Kognitif Tarama Ölçeği-Türkiye (T-Kog-TR)*

Demans taramasında kullanılır. 16 sorulu tarama testidir. Oryantasyon, kayıt, dikkat, hatırlama ve dil işlevleri ile ilgili sorular sorulur. Her soru içeriğiyle birlikte 0 veya 1 puan alır. Toplam 26 puan üzerinden değerlendirilir. Duyarlılığı %96,8, özgüllüğü %90,2'dir. 22 puanın altı demans tanısında yol göstericidir (130).

3.3 KOGNİTİF BOZUKLUK

Çalışmanın sonlanım değişkeni bilişsel bozukluktu. Katılımcılar T- Kog -TR puanlarına göre bilişsel yetersizlik (≤ 21 puan) ve bilişsel olarak sağlıklı (≥ 22 puan) olmak üzere iki gruba ayrıldı (130).

3.4 ORTAK DEĞİŞKENLER

Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, halen sigara kullanımı), tıbbi öykü (kronik hastalıklar ((DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, KBH, KOAH, parkinson, malignite, peptik ülser, karaciğer hastalığı, konnektif doku hastalığı, solid tümör ve hematolojik malignite, SVO/geçici iskemik inme, konjestif kalp yetmezliği)) ve halen kullanılan ilaçlar), laboratuvar parametreleri (nötrofiller, lenfositler, hemoglobin, CRP, D-dimer, GFH ve LDH), yoğun bakım ünitesine yatış, deliryum ve hastanede kalış süresi, hastalardan veya elektronik klinik kayıtlardan elde edildi. Laboratuvar değerlerinden, başlangıçtaki nötrofil sayısı $<4 \times 10^9 / L$, lenfosit sayısı $<1 \times 10^9 / L$, nötrofil/lenfosit oranı >8 , CRP $> 30 \text{ mg/L}$, D-dimer $>0,5 \text{ mg/L}$ ve LDH $>300 \text{ U/L}$ olanlar olumsuz Covid-19 biyokimyasal belirteçleri olarak belirlendi (131–133). Anemi, hemoglobin düzeyinin kadında 12 g/L 'nin, erkekte 13 g/L 'nin altında olması olarak tanımlandı (134), Azalmış böbrek fonksiyonu GFH $<60 \text{ ml/dak/1,73 m}^2$ olarak tanımlandı (135).

Komorbidite yükünü, 1 yıllık mortalitenin göreceli riskine dayalı olarak 17 komorbid durumun her birine ağırlıklı bir puan atayan Charlson Komorbidite İndeksi'ni (CKİ) kullanarak değerlendirdik (136). Beş ve daha fazla ilacın birlikte kullanımı polifarmasi olarak tanımlandı (120). Antikolinerjik yük, Antikolinerjik Bilişsel Yük (AKY) ölçeği (137) kullanılarak hesaplandı ve yüksek maruziyet ≥ 1 olarak sınıflandırıldı.

3.4.1 Komorbidite, Polifarmasi ve Antikolinerjik Yük Değerlendirilmesi

3.4.1.1 Charlson komorbidite indeksi

Charlson komorbidite indeksi (CKİ), çoklu komorbidite hastalıkları olan hastalarda ölüm riskini tahmin etmek için kullanılan skorlama sistemidir. Charlson ve ark. tarafından 1987'de yayımlanan makalede, 1984 yılında 559 hasta için komorbiditeler belirlenmiş ve ardından bu komorbiditelerin 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ile ilişkisini değerlendirmiştir. 1 yıllık mortalitenin göreceli riskine bağlı olarak her komorbidite duruma bir puan atanmıştır. Puan skorlaması Tablo 3.1'de gösterilmiştir. 1 yıllık ölüm oranı toplam puan "0" olan hastalarda %12; "1-2" olanlarda %26; "3-4" olanlarda %52; ve "5 ve daha fazla" olanlarda %85 saptanmıştır. 50 yaş üstünde her 10 yılda bir, 1 puan artmaktadır (136,138).

Tablo 3.1. Charlson Komorbidite İndeksi

Değişkenler	Komorbidite Değeri
<i>Yaş</i>	
<50 yaş	0
50-59 yaş	1
60-69 yaş	2
70-79 yaş	3
≥80 yaş	4
Myokard infarktüsü	1
Konjestif kalp yetmezliği	1
Periferel vasküler hastalık	1
Serebrovasküler hastalık	1
Demans	1
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1
Konnektif doku hastalığı	1
Peptik ülser hastalığı	1
<i>Karaciğer hastalığı</i>	
Yok	0
Hafif	1
Orta/Ciddi	2
<i>Diabetes mellitus</i>	
Yok/Diyet kontrol altında	0
Komplikasyon varsa	1
Komplikasyon yoksa	2
Hemipleji	2
Orta/Ciddi Böbrek Yetmezliği	2
<i>Solid tümör</i>	
Lokalize	2
Metastatik	6
Lösemi	2
Lenfoma	2
AIDS	6
Komorbidite Derecesi	Toplam Puan
0	0
1-2	1-2
3-4	3-4
>5	>5

3.4.1.2 Polifarmasi

Polifarmasi, en sık kullanılan kriter, günde 5 veya daha fazla ilacın belirli bir süre kullanılmasıdır. Ayrıca gereksiz miktarda ve uzun süreli ilaç kullanımı anlamına da gelmektedir. Aşırı polifarmasi ise 10 ve daha fazla ilaç kullanımını belirtmek için kullanılan terimdir (120). Polifarmasinin artan yaşlı nüfus ile birlikte, yaşlılardaki ilaç farmakokinetiği ve farmakodinamiğin değişmesinden dolayı ilaca bağlı yan etkiler, ilaç toksisitesi görülebilmektedir. Önceki çalışmalar, polifarmasinin advers ilaç reaksiyonları (ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-hastalık etkileşimi, ilaç toksisitesi vb.), düşmeler, düşmeye bağlı sonuçlar, kırılabilirlik, kognitif bozulma- demans riskinde artış, artan hastaneye yatış sıklığı ve mortalite gibi olumsuz sağlık sonuçları riskini artırdığını göstermiştir (124).

3.4.1.3 Antikolinerjik Bilişsel Yük

Antikolinerjik yük, bir veya daha fazla antikolinerjik ilacın maruz kalınan yüksek düzeylerinin birikimi ve buna bağlı ilaç ilişkili yan etki ihtimalinin artması olarak tanımlanmaktadır. AKY, Antikolinerjik Bilişsel Yük ölçeği kullanılarak hesaplanmıştır (Tablo 3.2). Boustani ve ark. 2008’de yayımlanan çalışmasında, antikolinerjiklerin deliryum ve bilişsel bozukluk üzerindeki etkisi için 1966-2007 yılları arasındaki 27 çalışma değerlendirilmiş ve bu tür ilaçların kullanımı ile akut veya kronik bilişsel fonksiyon için ayrı ayrı artmış riske neden oldukları saptamıştır. Diğer çalışmalara benzer şekilde, ortalama AKY skorunu (1,9) yüksek düzeyde antikolinerjik yük olarak bulmuşlar ve yaşlı yetişkinlerin %23’ünden fazlasının deliryum gelişimine yol açabilecek en az bir ilaç aldığını saptamışlardır (137). AKY’de, olası antikolinerjik etkileri olan ilaçlar 1’den (klinik olarak anlamlı olumsuz bilişsel etkiler bilinmiyor), 3 (bilişsel antikolinerjik etkileri olan ilaçlar) puana kadar derecelendirilir. Her kesin antikolinerjik, bilişsel gerileme riskini 6 yılda %46 oranında artırabilir. AKY toplam puandaki her 1 puanlık artış için, Mini-Mental Test puanında 2 yılda 0,33 puanlık bir düşüş gösterilmiştir. Ek olarak, AKY toplam puanındaki her bir puanlık artış, mortalitede %26’lık bir artışla ilişkilendirilmiştir (139,140).

Tablo 3.2. Antikolinerjik Yük Skoru

<u>Antikolinerjik Yük</u>	<u>Antikolinerjik Yük</u>	<u>Antikolinerjik Yük</u>
<u>Skoru 1</u>	<u>Skoru 2</u>	<u>Skoru 3</u>
Alimemazin	Amantadine	Amitriptilin
Alverin	Belladone alkaloidleri	Amoksapin
Alprazolam	Karbamazepin	Atropin
Atenolol	Siklobenzaprin	Benzotropin
Beklometazon dipropionat	Siproheptadin	Klorfeniramin
Bupropion hidroklorit	Loksapin	Klorpromazin
Kaptopril	Meperidin	Klemastin
Klortalidon	Metotrimeprazin	Klomipramin
Simetidin hidroklorit	Molindon	Klozapin
Klorazepat	Okskarbazepin	Darifenasin
Kodein	Pethidin hidroklorid	Desipramin
Kolşisin	Pimozid	Disklomin
Dekstropropoksifen		Difenhidramin
Diazepam		Doksepin
Digoksin		Flavoksat
Dipridamol		Hidroksizin
Disopramid fosfat		Hyoskyamin
Fentanil		İmipramin
Fluvoksamin		Meklizin
Furosemid		Nortriptilin
Haloperidol		Orfenadrin
Gidralazin		Oksibutin
Hidrokortizon		Paroksetin
Isosorbid preparatları		Perfenazin
Lopermid		Prosiklidin
Metoprolol		Promazin
Morfin		Prometazin
Nifedipin		Propentelin
Prednizon/Prednizolon		Prilamin
Kinidin		Skolopolamin
Ranitidin		Tiroridazin
Teofilin		Tolterodin
Timolol maleat		Trifluperazin
Trazodon		Triheksifenidil
Triamteren		Trimipramin
Warfarin		

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS 23.0 IBM SPSS programı kullanılarak yapılmıştır. Nicel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve ortanca (min-maks), kategorik değişkenler ise sayı (s) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelenmiştir. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler içinse normal dağılanlar için Student t test, normal dağılmayanlar için Mann Withney U testleri kullanılmıştır. Takip süresi sonunda gelişen bilişsel bozukluk ile risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için Tek Yönlü Cox regresyon analizi yapılmıştır. Sonra klinik ve istatistiki olarak ($p \leq 0,1$) anlamlı değişkenler ile Çok Yönlü Cox Regresyon modeli oluşturulmuştur. Müteakip değişkenler çok değişkenli analizde dikkate alınmıştır: yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, CKİ, AKY, deliryum ve D-dimer. Takip sonunda bilişsel bozukluk ile psikolojik durumlar (depresyon ve anksiyete) arasındaki ilişkiyi incelemek için Binary lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bu analizde yaş, cinsiyet ve eğitim durumu dikkate alınmıştır. Sonuçlar risk oranları (RO), olasılık oranları (OO) ve %95 güven aralığı (%95 GA) olarak rapor edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 97 (%55,7)'si kadın, toplam 174 hasta (ortalama yaş $70,4 \pm 6,8$ yıl) alınmıştır. Bunların 77 (%44,2)'sinde takip süresi sonunda bilişsel bozukluk tespit edilmiştir. Tablo 4.1'de tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri sunulmaktadır. Bilişsel bozukluk saptanan hastaların bilişsel bozukluk olmayanlara göre daha yaşlıydı ($73,0 \pm 7,8$ yıl ve $68,3 \pm 5,0$ yıl, $p < 0,001$). Kadın cinsiyet, evli olmama durumu, okur-yazarlığın olmaması, sigara içmeme, CKİ puanı, AKY ≥ 1 , deliryum geçirme ve D-dimer $\geq 0,5$ mg/L oranları bilişsel bozukluğu olan grupta daha anlamlı olarak fazlaydı (Tüm p'ler $< 0,05$). İlaç sayısı, polifarmasi, yoğun bakıma yatma, yatış süresi (> 7 gün), taburculuk sonrası süreleri ve diğer laboratuvar parametreleri (Tablo 4.2) bakımından iki grup arasında fark yoktu.

Uzun dönem takip sonunda yapılan mental değerlendirmeler

Tablo 4.1'de tüm örnekleme takip sonunda tespit edilen mental sağlığın değişkenleri sunulmaktadır. Tüm olguların T-Kog-TR anketinde ortalama puanları $21,6 \pm 3,3$ idi. Depresyon ve anksiyete prevalansı bilişsel bozukluğu olan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı ($p = 0,022$ ve $p = 0,001$). Ortanca YAB-2 skoru bilişsel bozukluk grubunda anlamlı olarak daha fazlayken, ortanca HSA skoru bir değişiklik göstermiyordu ($p = 0,003$ ve $p = 0,065$).

Tablo 4.1. Covid-19 nedeniyle hospitalize edilen 60 yaş üstü hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Toplam (s=174)	Bilişsel Bozukluk		p
		Var (s=77)	Yok (s= 97)	
Yaş (yıl), ort.±SD	70,4 ± 6,8	73,0 ± 7,8	68,3 ± 5,0	<0,001*
65-74, s (%)	133 (76,4)	47 (61,0)	86 (88,7)	<0,001
≥75, s (%)	41 (23,6)	30 (39,0)	11 (11,3)	
Cinsiyet (Kadın), s (%)	97 (55,7)	60 (77,9)	37 (38,1)	<0,001
Medeni Durum (Evli), s (%)	122 (70,1)	42 (56,8)	80 (82,5)	<0,001
Eğitim (Yok), s (%)	21 (12,1)	21 (28,4)	0 (0,0)	<0,001
Sigara (İçiyor), s (%)	45 (25,9)	13 (16,9)	32 (33,0)	0,016
CKİ, ort.±SD	3,8 ± 1,5	4,2 ± 1,5	3,5 ± 1,3	0,001*
İlaç Sayısı, ort.±SD	3,8 ± 2,9	4,0 ± 2,6	3,6 ± 3,1	0,100*
Polifarmasi (≥5), s (%)	57 (32,8)	28 (38,4)	29 (29,9)	0,367
AKY (≥1), s (%)	58 (33,3)	35 (45,5)	23 (23,7)	0,003
Yoğun Bakımda Yatış, s (%)	25 (14,4)	8 (10,4)	17 (17,5)	0,183
Deliryum, s (%)	51 (29,3)	38 (49,4)	13 (13,4)	<0,001
Yatış Süresi (>7 gün), s (%)	131 (75,3)	55 (71,4)	76 (78,4)	0,293
Taburculuk Sonrası Geçen Süre (ay), (ort.±SD)	15,0 ± 3,2	15,5 ± 2,8	14,5 ± 3,5	0,194*
<i>Takip Sonundaki Değerlendirmeler</i>				
HSA (≥3 puan), ortanca (min.-max.)	1 (0-6)	2 (0-6)	1 (0-6)	0,065*
HSA (≥3 puan), s (%)	38 (21,8)	23 (29,9)	15 (15,5)	0,022
YAB-2, ortanca (min.-max.)	1 (0-6)	1 (0-6)	0 (0-6)	0,003*
YAB-2 (≥3 puan), s (%)	34 (19,5)	24 (31,2)	10 (10,3)	0,001
T-Kog-TR, ort.±SD	21,6 ± 3,3	18,7 ± 2,5	24,0 ± 1,3	<0,001*

Ort., Ortalama; SD, Standart Deviasyon; CKİ, Charlson Komorbidite İndeksi; AKY, Antikolinerjik Yük; HSA, Hasta Sağlık Anketi; YAB-2, Yaygın Anksiyete Bozukluğu-2; T-Kog-TR, Telefonla Kognitif Tarama Ölçeği Türkiye.

Eksik veri: Eğitim (7).

*Mann Whitney-U Test

**p <0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.2. Covid-19 nedeniyle hospitalize edilen 60 yaş üstü hastaların laboratuvar parametreleri

Değişkenler	Toplam (s=174)	Bilişsel Bozukluk		p
		Var (s=77)	Yok (s=97)	
Nötrofil, ($<4 \times 10^9/L$), s (%)	82 (47,1)	42 (54,5)	40 (41,2)	0,081
Lenfosit ($<1 \times 10^9/L$), s (%)	61 (35,1)	32 (41,6)	29 (29,9)	0,109
N/L (≥ 8), s (%)	31 (17,8)	12 (15,6)	19 (19,6)	0,493
Anemi (K <12 g/dl, E <13 g/dl), s (%)	47 (27,0)	22 (28,6)	25 (25,8)	0,680
CRP (>30 mg/L), s (%)	95 (54,6)	37 (48,7)	58 (60,4)	0,124
D-dimer ($\geq 0,5$ mg/L), s (%)	99 (56,9)	50 (74,6)	49 (57,6)	0,029
GFH (<60 ml/dk), s (%)	48 (27,6)	23 (29,9)	25 (25,8)	0,548
LDH (>300 U/l), s (%)	68 (39,1)	32 (45,7)	36 (44,4)	0,876

N/L, Nötrofil/Lenfosit Oranı; CRP, C-Reaktif Protein; LDH, Laktat Dehidrogenaz; GFH, Glomeruler Filtrasyon Hızı.

Eksik veri: CRP (2), D-Dimer (22), LDH (23).

p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Takip sonunda gelişen bilişsel bozukluk risk faktörlerini Cox regresyon modeli kullanarak inceledik (Tablo 4.3). Tek yönlü analizde, yaş (+75 yıl) (RO=1,98, %95 GA:1,24-3,15, p=0,004), kadın cinsiyet (RO:2,57, %95 GA:1,50-4,41, p=0,001), evli olma (RO=0,47, %95 GA:0,29-0,74, p=0,001), okur-yazarlığın olmaması (RO=0,09, %95 GA:0,02-0,37, p=0,001), CKİ puanında artış (RO=1,34, %95 GA:1,16-1,56, p<0,001), deliryum geçirme (RO=1,90, %95 GA:1,21-2,99, p=0,006) ve D-dimer $\geq 0,5$ mg/L (RO=2,37, %95 GA:1,33-4,23, p=0,003) bilişsel bozukluk ile ilişkiliydi. Sigara ve AKY ≥ 1 tekli Cox regresyon analizinde istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise sadece kadın cinsiyetin (RO: 2,13, %95 GA:1,11-4,13, p=0,023) ve CKİ skorunda her bir birim artış bilişsel gerilemenin (RO:1,27, %95 GA: 1,04-1,56, p=0,020) bağımsız öngörücüleri idi.

Tablo 4.3. Olgularda bilişsel gerilemeye neden olan faktörler

	Ayarlanmamış		Ayarlanmış*	
	RO (%95 GA)	p	RO (%95 GA)	p
Yaş (Yıl), ≥ 75	1,98 (1,24-3,15)	0,004	0,78 (0,37-1,65)	0,521
Cinsiyet (Kadın)	2,57 (1,50-4,41)	0,001	2,13 (1,11-4,13)	0,023
Medeni durum (Evli)	0,47 (0,29-0,74)	0,001	0,70 (0,37-1,30)	0,256
Eğitim (Yok)	0,09 (0,02-0,37)	0,001	1,45 (0,71-2,45)	0,310
Sigara (İçiyor)	0,75 (0,41-1,38)	0,357	-	-
CKİ	1,34 (1,16-1,56)	<0,001	1,27 (1,04-1,56)	0,020
AKY (≥ 1)	1,48 (0,92-2,35)	0,102	-	-
Deliryum (Evet)	1,90 (1,21-2,99)	0,006	1,34 (0,76-2,35)	0,310
D-dimer (≥ 0.5 mg/L)	2,37 (1,33-4,23)	0,003	1,49 (0,80-2,78)	0,209

RO, Risk Oranı; GA, Güven Aralığı; CKİ, Charlson Komorbidite İndeksi; AKY, Antikolinerjik Yük.

*Ayarlama için yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, CKİ, AKY, deliryum ve D-dimer verileri kullanılmıştır.

Olgularda gelişen bilişsel bozukluk durumu takip süresi sonunda yapılan psikolojik değerlendirmede tekli binary lojistik regresyon analizinde depresyon (OO=2,33, %95 GA: 1,12-4,86, p=0,024) ve anksiyete (OO=3,94, %95 GA:1,75-8,89, p=0,001) ile ilişkiliydi. Ancak bu ilişkiler çoklu analizde anlamlılıklarını kaybetmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olgularda takip sürecinin sonunda bilişsel gerileme ile psikolojik durumun ilişkisi

	Ayarlanmamış		Ayarlanmış*	
	OO (%95 GA)	p	OO (%95 GA)	p
HSA-2 (≥ 3)	2,33 (1,12-4,86)	0,024	0,83 (0,26-2,60)	0,752
YAB-2 (≥ 3)	3,94 (1,75-8,89)	0,001	2,15 (0,63-7,30)	0,220

OO, Olasılık oranı; GA, Güven Aralığı; HSA, Hasta Sağlık Anketi; YAB-2, Yaygın Anksiyete Bozukluğu-2.

*Ayarlama için yaş, cinsiyet ve eğitim durumu kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Covid-19 salgınının üzerinden 2 yıldan fazla bir süre geçmişken, bu enfeksiyonun uzun vadede çeşitli fiziksel ve psikolojik bozukluklara sebep olduğu görülmektedir. Covid-19 enfeksiyonun hemen sonrasında halsizlik, yorgunluk, hafıza problemleri, bilişsel gerileme, baş ağrısı, nefes darlığı ve uyku problemleri sık görülmeye başlamıştır. Enfeksiyondan üç ay sonra ise hastaların en az %6,2'sinde bu semptomların halen devam ettiği bildirilmiştir (141). Çalışmamızda, Covid-19 nedeniyle hastanede tedavi gören yaşlı bireylerde taburculukları sonrası uzun dönem takipte yaklaşık yarısında bilişsel bozukluk geliştiğini tespit ettik. Bilişsel bozukluk riskinin, kadın cinsiyet ve komorbidite yükündeki artışla ilişkili olduğunu saptadık. Bunlara ilaveten, takip süresi sonundaki psikolojik durum bilişsel bozulma ile bir ilişki göstermiyordu. Sonuçlarımız, Covid-19 enfeksiyonunu ciddi geçiren ve hastaneye yatırılıp yapılan yaşlı bireylerin bilişsel durumlarının sağlıklı halde tutulabilmesi için uygun yaklaşımların gerekli olduğunu göstermektedir ve gelecekte yapılacak bu alandaki çalışmalara katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, hastaların ortalama 15 ay sonraki bilişsel değerlendirmeleri neticesinde %44,2'sinde bilişsel bozukluk geliştiğini saptadık. Daha önceki çalışmalar da Covid-19'un akut enfeksiyon döneminden uzun süre sonra hastalarda hafıza problemleri ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmaların meydana geldiğini destekler niteliktedir. Covid-19 geçirmiş 236.379 kişinin 6 aylık takip sonucu nörolojik ve psikiyatrik sonuçlarını araştıran bir retrospektif kohort çalışmasında, 65 yaşından büyük hastalarda demans insidansı %2,66 bulunmuşken, demans riskinin hastane yatırılıp olanlarda %46 ve yoğun bakım yatırılıp olanlarda ise %74 arttığı saptanmıştır (18). Başka bir çalışmada, 154.068 Covid-19 geçirmiş birey ve 11 milyondan fazla kontrol grubu ile 12 aylık takip yapılmış olup, Covid-19 sonrasında 65 yaş üstü kişilerde hafıza ve bilişsel bozukluk riskinin 1,77 kat ve hastane yatırılıp olanlarda ise 3,73 kat arttığı tespit edilmiştir (59). 65 yaş üstü hastaların yer aldığı 1 yıllık takipli bir çalışmada ise Alzheimer hastalığı gelişme oranının %69 oranında arttığı, özellikle 85 yaş üstü hastalarda ise bu oranın %73'e çıktığı görülmüştür (142). Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneden taburcu olduktan bir yıl sonra yapılan bilişsel işlev değerlendirmelerinde, bilişsel bozulma prevalansının %21,2 ila

%49,1 arasında değiştiği bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda ortalama yaş 60'ın altındaydı (143–145). Öte yandan Çin Wuhan'da hastaneden taburcu olduktan bir yıl sonra muayene edilen 60 yaş ve üstü bireylerde bilişsel bozulma prevalansının %12,45 olduğu bildirildi (146). Bulgularımız, bilişsel bozukluğu taburcu olduktan 15 ay sonra bilişsel olarak daha zayıf olan yaşlı bireylerde hala yaygın olduğuunu göstererek önceki araştırmalar neticesinde elde edilen bilgileri ilerletmektedir.

Araştırmamızda risk faktörleri ile ilgili olarak, komorbidite ve kadın cinsiyet uzun vadeli bilişsel gerilemenin göstergeleriydi. Bulgularımıza benzer şekilde, 81337 katılımcının yer aldığı geniş ölçekli bir web tabanlı alışma, Covid-19'dan iyileşen kişilerde komorbidite ile düşük bilişsel performans arasında bir bağlantı olduğuunu göstermiştir (147). Aksine, ortalama CKİ skoru 2,9 olan başka bir çalışma, komorbidite ile iyileşme sonrası bilişsel durum arasında bir ilişki bulamamıştır (19). Bu farkın olası bir nedeni, Danimarka'dan yapılan bu çalışmanın daha genç bir popölasyonda (ortalama yaş 56,2) yapılmış olması ve daha az katılımcıya sahip olması (n=29) olabilir. Sonuçlarımıza paralel olarak, küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışma, kadınların taburcu olduktan 5 ay sonra bilişsel durumda bildirilen subjektif düşüş için 7,35 kat daha fazla riske sahip olduğuunu bildirmiştir (148). Covid-19'dan iyileşenlerde 12 ay geçtikten sonra yapılan bir çevrimiçi anket çalışması, kadın cinsiyetin bilişsel gerileme riski için sınırda anlamlılık gösterdiğini bulmuştur (145). Ekvador'dan Atahualpa kohort çalışması, hafif semptomatik Covid-19 enfeksiyonundan iyileşen bireylerde 6. ayda görülebilecek bilişsel gerilemede kadın baskınlığının olmadığını bulmuştur (149). Sonuç olarak, Covid-19 ile ilgili uzun vadeli bilişsel gerileme risk faktörlerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sosyal izolasyon, depresyon, sevdiklerini kaybetme ve ölüm korkusu gibi psikolojik faktörler Covid-19 enfeksiyonunu takiben kısa dönem sonra zayıf bilişsel performansla ilişkilendirilmiştir (18,150). Bununla birlikte, çalışmamızda takip süreci sonrası kesitsel değerlendirmede depresyon ve anksiyetenin bilişsel bozulma ile ilişkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Covid-19 geçiren bireylerde hastalıktan ortalama 9 ay sonra yapılan kesitsel bir çalışmada, çoğu bilişsel performans ile depresyon ve anksiyete ölçekleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösteren bilişsel testler çok küçük bir etkiye sahipti

(varyans yüzdesi < %15) (151). Covid-19 nedenli hastanede yattıktan sonra taburcu edilen ortalama yaşları 69 olan bireylerle yapılan bir çalışmada, depresyon ve bilişsel test puanları arasında bir korelasyon bulamamıştır (152). Bu durum, depresyon ve anksiyetenin bu hastalardaki kognitif bulgulardan sorumlu olmadığını ve kognitif bozuklukların başka faktörlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalarda bilişsel bozukluk mekanizması birden fazla yol ile açıklanmaktadır. SARS-Cov-2, SARS-CoV-1 gibi hem nöroinvasif hem de nörotropik olduğu postmortem örneklerde gösterilmiştir (37). Nöronal hasara aracılık etmede 3 mekanizma sunulmuştur. Birinci mekanizma, virüsün doğrudan viral replikasyon yoluyla hücrelere hasar vermesidir. Koronavirüs, kan-beyin bariyerini geçtikten sonra (enfekte lökosit veya lenfatik yolla vb.) damar endotelini tahrip eder, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve geçirgenliğinde artışa yol açar. İkinci mekanizma virüse aşırı aktif bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanan dolaylı hücre hasarıdır. Toksik metabolitler, nöronlardaki sitokin ve sitotoksik T hücre aktivasyonu ile aksonal hasar ve demiyelinizasyona neden olmaktadır (39,43). Bu da beyin hasarına, akut ve kronik inflamasyona neden olmaktadır (39). Üçüncü mekanizma ise, hücrel hipoksi (pulmoner zedelenme, endotelial zedelenme, arteriyel tromboembolizm), sepsis, hiperpireksi ve koagülasyon disfonksiyonunu içeren sistemik/serebrovasküler bozukluklardır (37). Doğrudan beyin enfeksiyonu da nörolojik semptomların oluşması ve bilişsel fonksiyonların bozulmasına katkı sağlamaktadır. Bağışıklık sisteminin sürekli aktivasyonu ve kronik enflamasyon sonrasında virüsün RNA parçalarının ve/veya viral proteinlerinin dokularda bulunması (HSV-1 gibi), otoimmüitenin tetiklenmesi, mikrobiyom disbiyozu ve akut hastalık döneminde organ hasarının (hipoksi/iskemi) meydana gelmesi nöronal zedelenmeye neden olmaktadır (37,59). İmmün hücreler (T sitotoksik ve doğal öldürücü hücreler), sitokin ve antikorlar kaynaklı nöroinflamasyon (inflamatuvar sitokinler, Covid-19'da 8 aya kadar yüksek olabilir), mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu, bozulmuş nörogenez ve nöroblast oluşumu, oligodendrosit kaybı ve miyelinli aksonların azalması da katkıda bulunmaktadır. Endotel hücre zedelenmesi, kompleman aktivasyonu, koagülopati ve mikroangiopatide (mikro kanamalar ve pıhtılar) patogeneizde rol almaktadırlar (59). Elde edilen kanıtlardan biri de enfekte olan hastaların beyin örneklemelerinde, transforme edici büyüme faktörü-beta sinyal

artışı, hiperfosforilasyon ve AH' de tipik reseptör ve kanal proteinlerinin posttranslasyonel modifikasyonudur (61). Ciddi Covid-19 enfeksiyonuna sahip hastalarda artmış plazma nörofilamen hafif protein konsantrasyonları vardır ve bu da nöronal hasarı göstermektedir (37). Görüntülemelerde enfeksiyon öncesi ve enfeksiyondan 4-5 ay sonrasında, hafif vakalarda bile gri madde kalınlığında azalma, doku hasarı belirteçlerinin aktivitesinde artış ve genel beyin dokusunda azalma meydana gelmiştir (62).

Çalışmamızın güçlü yönleri ve çeşitli sınırlılıkları vardı. Güçlü yönleri, hastaların düzenli takip edilmesi, eksik veri olmaması ve ileriye dönük bir çalışma olmasıdır. Çalışmamızın kalitesini artıran bir diğer güçlü yönü ise, bilişsel değerlendirmelerin ve toplanan verilerin kapsamlı bir geriatrik değerlendirme neticesinde elde edilmesidir. Katılımcıların Covid-19 geçirmeden önceki bilişsel değerlendirmeleri hakkında elimizde objektif veriler yoktu, ancak tıbbi verilerin detaylı incelenmesi ve çalışma harici bırakma kriterlerinin kapsamlı tutulması bilişsel bozulma prevalansında aşırı artışı engellemektedir. Bunun yanında, bilişsel bozukluğa etki edebilecek bazı faktörleri göz ardı etmiş olabiliriz. Kontrol grubunu teşkil etmemiz mümkün olmamıştır, çünkü salgın esnasında hem Covid-19 geçirmeyen hem de hastanede farklı bir nedenle yatışı olan yaşlı bir grubu oluşturmak oldukça güçtü. Son olarak, geçerli bir yöntem olsa bile telefonla alınan bilgiler, yüz yüze alınan bilgilere göre daha az sağlıklı olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda, hastaneden taburcu olan Covid-19 geçirmiş yaşlı bireylerin uzun dönemde bilişsel bozukluk riski altında olduklarını gözlemledik. Özellikle virüsün etkilerine kadınların ve komorbid hastalığı olanların daha duyarlı olduğu bu popülasyonda gelişebilecek bilişsel sorunlar önemli sağlık yükü doğuracaktır. Bulgularımız, Covid-19 nedenli bilişsel bozukluğa sahip hastalara erken tanı konulması ve tedavilerinin başlanması, takiplerinin ve yönetimlerinin sağlık hizmetleri profesyonelleri tarafından daha sık aralıklarla yapılmasının önemli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın güncel sağlık politikalarına yön verebileceğini düşünmekteyiz. Ancak, uzunlamasına, daha fazla epidemiyolojik çalışmalara da ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlilik ve Güvenilirliği Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(4):273-281.
2. Alzheimer's Disease Facts And Figures Includes a Special Report on Alzheimer's Detection in the Primary Care Setting: Connecting Patients and Physicians. 2019; Alzheimer's Association; 15(3):321-87.
3. International D. World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers; World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers. 2018 Sep. Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf> (26.04.2021).
4. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2020;73(3):1157–66.
5. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020 Oct 1;33(4):1–48.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
7. Genel K, Bakış B. COVID-19 Pandemisinde Yaşlı Hastalar ve. South Clin Ist Euras. 2020;31:86–9.
8. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (covid-19): A multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. Clin Infect Dis. 2020 Aug 1;71(15):833–40.
9. Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. Vol. 12, Frontiers in Aging Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2020. p. 588872.
10. Silva MTT, Lima M, Araujo AQC. SARS-CoV-2: Should we be concerned about the nervous system? Vol. 103, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2020. p. 993–8.
11. Safavynia SA, Arora S, Pryor KO, García PS. An Update on Postoperative Delirium: Clinical Features, Neuropathogenesis, and Perioperative Management. Curr Anesthesiol Rep. 2018 Sep 1;8(3):252–62.
12. Arnold C. Could COVID delirium bring on dementia? Nature. 2020 Dec 1;588(7836):22–4.

13. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, Fabbri A, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020 Oct 14;11(5):857–62.
14. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020 Jul 1;7(7):611–27.
15. Sheng B, Cheng SKW, Kwok KL, Ho LL, Chan ELY. The effects of disease severity, use of corticosteroids and social factors on neuropsychiatric complaints in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients at acute and convalescent phases. *Eur Psychiatry*. 2005;20(3):236–42.
16. Han Y, Geng H, Feng W, Tang X, Ou A, Lao Y, et al. A follow-up study of 69 discharged SARS patients. *J Tradit Chinese Med*. 2003 Sep 1;23(3):214–7.
17. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. Vol. 12, *Alzheimer's Research and Therapy*. BioMed Central Ltd; 2020. p. 1–16.
18. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. 2021 May 1;8(5):416–43.
19. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 May 1;46:39–48.
20. Soldati AB, Almeida C, Lima M, Araujo A, Araujo-Leite MA, Silva MTT. Telephone Screening of Cognitive Status (TICS) in severe COVID-19 patients: Utility in the era of social isolation. Vol. 22, *eNeurologicalSci*. Elsevier B.V.; 2021. p. 100322.
21. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Lohr V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):50–6.
22. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Bruce Parkinson R, Chan KJ, Orme JF. Two-Year Cognitive, Emotional, and Quality-of-Life Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:340–7.
23. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. Vol. 6, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2020. p. 1–2.
24. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. Vol. 7, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2020. p. 228–9.

25. Harper CA, Satchell LP, Fido D, Latzman RD. Functional Fear Predicts Public Health Compliance in the COVID-19 Pandemic. *Int J Ment Health Addict*. 2020;
26. Jorm AF. Is Depression a Risk Factor for Dementia or Cognitive Decline? *Gerontology*. 2000;46(4):219–27.
27. Demir Akça AS, Saraçlı Ö, Emre U, Atasoy N, Gdl S, zen Barut B, et al. Hastanede Yatan Yaşılılarda Bilişsel İşlevlerin Gnlk Yaşam Aktiviteleri, Depresyon, Anksiyete ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. *Nro Psikiyatr Arşivi*. 2014 Sep 5;267–74.
28. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antn R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Heal Psychol*. 2021 Jan 1;21(1):100196.
29. Hu Y, Chen Y, Zheng Y, You C, Tan J, Hu L, et al. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct 1;89:587–93.
30. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct 1;129:98–102.
31. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010 Oct 27;304(16):1787–94.
32. Coronaviruses - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses> (20.12.2022).
33. Wormser GP, Aitken C. *Clinical Virology*, 3rd Edition Edited by D. D. Richman, R. J. Whitley, and F. G. Hayden Washington, 2009. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Jun 6;50(12):1692.
34. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Anton IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases: A review. *Adv Exp Med Biol*. 1995;380:197–211.
35. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol*. 2006;581:163–73.
36. Demir Tekol S. SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler.
37. Pyne JD, Brickman AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Dementia Risk: Potential Pathways to Cognitive Decline. *Neurodegener Dis*. 2021 Dec 1;21(1–2):1.
38. Prof B, Azap A. Covid-19 Sempozy. Available from: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2022/03/KLİMİK-COVID-19-Simpozyumu-Ozet-Kitabi.p> (25.12.2022).

39. Tang X, Luo Y, Song Y, Fan H, Dong S, Liu P, et al. Neurological manifestations in COVID-19 and its possible mechanism. *Aging (Albany NY)*. 2020 Sep 27;12(18):18754–64.
40. 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 Apr 4;11(7):995.
41. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Naqvi SH, Shyu CR. New-Onset Dementia Among Survivors of Pneumonia Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Apr 1;9(4).
42. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).
43. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 1;174(1):69–79.
44. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention - UpToDate. available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention> (25.12.2022).
45. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Dec 31;70(5152):1782–4.
46. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet (London, England)*. 2021 Jan 9;397(10269):93–4.
47. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020 Mar 1;104(3):246–51.
48. Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, Krause M, Holland B, Wood S, et al. Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces. *J Infect Dis*. 2020 Jun 29;222(2):214–22.
49. COVID-19: Clinical features - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features> (25.12.2022).
50. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May 1;174(5):655–62.
51. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2021;4(12).

52. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759–65.
53. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet (London, England)*. 2022 Apr 23;399(10335):1618–24.
54. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020 Aug 8;24(1).
55. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1.
56. Vos T, Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022 Oct 25;328(16):1604–15.
57. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness (“Long COVID”) - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid> (25.12.2022).
58. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb 1;93(2):1013–22.
59. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022 2811. 2022 Sep 22;28(11):2406–15.
60. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr 4;27(4):626.
61. Reiken S, Sittenfeld L, Dridi H, Liu Y, Liu X, Marks AR. Alzheimer’s-like signaling in brains of COVID-19 patients. *Alzheimer’s Dement*. 2022 May 1;18(5):955–65.
62. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nat* 2022 6047907. 2022 Mar 7;604(7907):697–707.
63. COVID-19: Diagnosis - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/landing/covid19> (17.03.2023).

64. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021 Sep 1;21(9):1233–45.
65. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020 Jun 1;17(6):701–9.
66. COVID-19: Management in hospitalized adults - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults> (25.03.2023).
67. Ünver-Ulusoy T, Demirköse M, Bilek HC. Diagnostic Utility and Prognostic Value of Basic Laboratory Parameters in COVID-19. *Klinik Derg.* 2021;34(3):174–81.
68. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 1;71(15):762–8.
69. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct 1;92(10):1733–4.
70. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020 Jul 1;201(1):76–84.
71. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-dimer concentrations and covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Heal.* 2020 Jan 1;8:1–7.
72. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 1;18(4):844–7.
73. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2079–88.
74. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May 1;8(5):475–81.
75. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-adults-with-acute-illness-in-the-outpatient-setting> (22.03.2023).

76. Danışma B, Çalışması K. Erişkin Hasta Tedavisi. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> (23.01.2023).
77. Lejko N, Larabi DI, Herrmann CS, Aleman A, Ćurčić-Blake B. Alpha Power and Functional Connectivity in Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2020;78(3):1047.
78. Isordia-Martínez J, Gongora-Rivera F, Leal-Bailey H, Ortiz-Jiménez X. Mild cognitive impairment. *Med Univ.* 2014 Jan 1;16(62):28–36.
79. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med.* 2018 Oct 1;131(10):1161–9.
80. Emmady PD, Tadi P. Dementia. *StatPearls.* 2022 May 8; PMID: 34033314
81. Burçin Alkan Ş, Rakicioğlu N. Dementia and Polyphenols Demans ve Polifenoller. available from: <https://ssyv.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/2-Demans-ve-Polifenoller.pdf> (09.10.2022).
82. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's Dement.* 2015 Jun 1;11(6):718–26.
83. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):413–46.
84. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24):2197–204.
85. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov 1;12(3):189–98.
86. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr 1;53(4):695–9.
87. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015 Sep 7;15(1):1–9.
88. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Northfield Il).* 2016 Jun 1;16(3):247.
89. Deschenes CL, McCurry SM. Current Treatments for Sleep Disturbances in Individuals With Dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11(1):20.
90. Freeman KJ, Paddock DN, Davis CH. Dementia. *Ulster Med J.* 2015 Jan 1;84(2):79.

91. Van De Vorst IE, Vaartjes I, Geerlings MI, Bots ML, Koek HL. Prognosis of patients with dementia: Results from a prospective nationwide registry linkage study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2015;5(10).
92. Grande G, Vanacore N, Maggiore L, Cucumo V, Ghiretti R, Galimberti D, et al. Physical Activity Reduces the Risk of Dementia in Mild Cognitive Impairment Subjects: A Cohort Study. *J Alzheimer's Dis*. 2014 Jan 1;39(4):833–9.
93. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014 Apr 15;88(4):640–51.
94. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin*. 2017 May 1;35(2):263–81.
95. Sperling R, Mormino E, Johnson K. The Evolution of Preclinical Alzheimer's Disease: Implications for Prevention Trials. *Neuron*. 2014 Nov 5;84(3):608–22.
96. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016 Mar 1;12(3):292.
97. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016 Jun 1;15(7):673–84.
98. Langa KM, Levine DA. The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment A Clinical Review The Patient's Story Clinical Review & Education Care of the Aging Patient: From Evidence to Action. *JAMA* December. 2014;312(23):2551.
99. Vos SJB, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. 2015 May 1;138(5):1327.
100. Román G, Pascual B. Contribution of Neuroimaging to the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Arch Med Res*. 2012 Nov 1;43(8):671–6.
101. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Res Ther*. 2017 Aug 9;9(1):1–10.
102. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1).
103. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2014 Jan 1;41(2):615–31.

104. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of Mediterranean diet with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014 Jan 1;39(2):271.
105. McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. α -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan 1;20 Suppl 1(SUPPL.1):S62-7.
106. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. 2005 Nov 1;34(6):561–6.
107. Mayo MC, Bordelon Y. Dementia with lewy bodies. *Semin Neurol*. 2014;34(2):182–8.
108. Culo S, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: A randomized controlled-trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 Oct;24(4):360–4.
109. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008 Aug 26;71(9):670–6.
110. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. 2015 Jan 15; DOI: 10.1056/NEJMra1311488
111. Reams N, Eckner JT, Almeida AA, Aagesen AL, Giordani B, Paulson H, et al. A Clinical Approach to the Diagnosis of Traumatic Encephalopathy Syndrome (TES). *JAMA Neurol*. 2016 Jun 6;73(6):743.
112. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*. 2002;180(2):140–3.
113. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016 Apr 1;22(2 Dementia):464.
114. Rascovsky K, Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Apr;25(2):145.
115. Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: A clinical approach. *Semin Neurol*. 2014;34(2):189–201.
116. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016 May 1;131(5):659.
117. Van Der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76(Suppl 5):v2.
118. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet (London, England)*. 2015 Oct 24;386(10004):1698–706.

119. Strub RL. Vascular Dementia. *Ochsner J*. 2003;5(1):40.
120. Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022 Dec 1;22(1).
121. Öztürk GZ, Ardiç C, Toprak D. Frequency Of Polypharmacy And Use Of Potentially Inappropriate Medications In The Elderly. *Turkish J Geriatr*. 2017 Dec 1;20(4):296–305.
122. Yaşar Kılınç A, Belgi Yıldırım A. Yaşlı hastalarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi Polypharmacy and drug interactions in elderly patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45:17–21.
123. Gelal A, Eylül D, Tıp Ü, Farmakoloji F, Dalı A, İzmir İ. Ayşe Gelal İletişim (Correspondence) Yaşlılarda İlaç Kullanımını Etkileyen Farmakodinamik Değişiklikler. *Özel Sayı*. 2006;33–6.
124. Park HY, Park JW, Song HJ, Sohn HS, Kwon JW. The Association between Polypharmacy and Dementia: A Nested Case-Control Study Based on a 12-Year Longitudinal Cohort Database in South Korea. *PLoS One*. 2017 Jan 1;12(1):169463.
125. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021 Jun 1;12(3):443.
126. Al Rihani SB, Deodhar M, Darakjian LI, Dow P, Smith MK, Bikmetov R, et al. Quantifying Anticholinergic Burden and Sedative Load in Older Adults with Polypharmacy: A Systematic Review of Risk Scales and Models. *Drugs Aging*. 2021 Nov 1;38(11):977.
127. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225.
128. Manea L, Gilbody S, Hewitt C, North A, Plummer F, Richardson R, et al. Identifying depression with the PHQ-2: A diagnostic meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Oct 1;203:382–95.
129. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: Prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 6;146(5):317–25.
130. Naharci MI, Celebi F, Oguz EO, Yilmaz O, Tasci I. The Turkish Version of the Telephone Cognitive Screen for Detecting Cognitive Impairment in Older Adults. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias®*. 2020 Jan 1;35:153331751988981.
131. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (English ed)*. 2020 Aug;155(4):143–51.
132. Keski H. Hematological and Inflammatory Parameters to Predict the Prognosis in COVID-19.

Indian J Hematol Blood Transfus. 2021 Oct 27;37(4):534–42.

133. Taj S, Kashif A, Arzinda Fatima S, Imran S, Lone A, Ahmed Q. Role of hematological parameters in the stratification of COVID-19 disease severity. *Ann Med Surg.* 2021 Feb 1;62:68–72.
134. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004 Oct 15;104(8):2263–8.
135. B. Renal Disease and Failure. *Kidney* 2009 182. 2009 Feb 25;18(2):80–5.
136. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Jan 1;40(5):373–83.
137. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. <http://dx.doi.org/102217/1745509X43311>. 2008 Jun 2;4(3):311–20.
138. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011 Mar 15;173(6):676–82.
139. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, Gao S, Hendrie H, Khan BA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology.* 2010 Jul 7;75(2):152.
140. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Aug;59(8):1477–83.
141. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2014 Aug 4;53:23–34.
142. Wang L, Davis PB, Volkow ND, Berger NA, Kaelber DC, Xu R. Association of COVID-19 with New-Onset Alzheimer’s Disease. *J Alzheimer’s Dis.* 2022 Jan 1;89(2):411–4.
143. Ferrucci R, Dini M, Rosci C, Capozza A, Groppo E, Reitano MR, et al. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *Eur J Neurol.* 2006;29:2006–14.
144. Lorent N, Weygaerde Y Vande, Claeys E, Fajardo IGC, De Vos N, De Wever W, et al. Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months

after discharge. *ERJ Open Res.* 2022;8(2).

145. Kim Y, Bitna-Ha, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis.* 2022 Dec 1;22(1):1–12.
146. Liu YH, Chen Y, Wang QH, Wang LR, Jiang L, Yang Y, et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2022 May 1;79(5):509–17.
147. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *eClinicalMedicine.* 2021 Sep 1;39.
148. Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F, et al. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci.* 2021 Feb 1;11(2):1–11.
149. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* 2021 Oct 1;28(10):3245.
150. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021 Jul 26;374.
151. Delgado-Alonso C, Valles-Salgado M, Delgado-Álvarez A, Yus M, Gómez-Ruiz N, Jorquera M, et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *J Psychiatr Res.* 2022 Jun 1;150:40.
152. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci.* 2021 Jul 7;426:117486.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Elif Demir
Doğum yeri ve tarihi : İzmir / 03.11.1993
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : -
İletişim adresi : dr.elifkusss@gmail.com
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2018-2023 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2011-2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
2007-2011 İzmir Milli Piyango Anadolu Lisesi
2004-2007 Turan Çakın İlköğretim Okulu
1999-2003 Küçükçiftlik İlköğretim Okulu

IV- Mesleki Deneyimi

2017 Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi
2018-halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği – Asistan Hekim

VII- Bilimsel Etkinlikleri

54. Ulusal Diyabet Kongresi – 2018
3. Diyabet Asistan Akademisi – İnsülin Okulu – 2019
24. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi – 2022– Poster Sunumu

9. EKLER

EK 1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hastaneden taburcu olan Covid-19 geçirmiş yaşlı bireylerde bilişsel bozukluk prevelansı ve ilişkili faktörlerin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/52

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence, Emrah, Gen. Dr. Tevfik Sağlam Cd No:11 D:No:11, 06010 Keçiören/Ankara
	TELEFON	0(312) 304 12 86
	FAKS	0(312) 304 12 88
	E-POSTA	gulhaneetikkurul@gmail.com

BASVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet İlkin NAHARCI			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Geriatrı BD			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ GEAH İç Hastalıkları BD			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hastaneden taburcu olan Covid-19 geçirmiş yaşlı bireylerde bilişsel bozukluk prevelansı ve ilişkili faktörlerin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/52

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
KARAR BİLGİLERİ	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/52	Tarih:25.08.2021	
	Yukarıda bilgileri verilen Dr. Elif Demir'e ait uzmanlık tezine ilişkin etik kurul başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup kurul onayının verilmesinin uygun olduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Prof. Dr. Ömer Karadaş					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza	
Dr.Öğr.Üyesi Cumhur Artuk	Enfeksiyon Hst.	GEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç.Dr. Cantürk Taşçı	Göğüs Hst.	GEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof.Dr. Ömer Karadaş	Nöroloji	GEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç.Dr. Nesrin Öcal	Göğüs Hst	GEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Berktaş Bahadır	Çocuk Cerrahisi	GEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Doç.Dr. Özhan Özdemir	Kadın Doğum	GEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Aslıhan Kılıç	Biyomedikal	GEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Necmettin Tekin	İmam-Sivil Üye	Keçiören Eğt.Arş.Hst.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Dr.Öğr.Üyesi Saliha Ayşenur Çam	Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniv.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Çiğdem Filiz Eker	Hukuk	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Dr.Öğr.Üyesi Emin Lapsekili	Genel Cerrahi	GEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Arslan	Kalp Damar Cerrahisi	GEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Nuri Karadurmuş	Tıbbi Onkoloji	GEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Uzm. Dr. İrem Medeni	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.Ömer KA
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

EK 2. TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE EAH TIPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)
21/06/2021 13:57 - E-50687469 - 799 - 187



00142198292

Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. Elif DEMİR)

Sayın : Dr. Elif DEMİR
(İç Hastalıkları Kliniği Birimi)

"Hastaneden Taburcu Olan Covid-19 Geçirmiş Yaşlı Bireylerde Bilişsel Bozukluk Prevalansı ve İlişkili Faktörlerin Araştırılması" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 17.06.2021 tarih ve 9 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden TUEK başvurusu esnasında etik kurul onayı olmayan araştırmalar için ancak etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.

Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 5c7a7386-28f9-4362-96ca-c9abd4c99505 — Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>
General Dr.Tevfik Sağlam Cd. Etik ARGE/TUEK Birimi Bilgi için: Dilek MENAY

Telefon: Faks No:

e-Posta: dilek.menay@saglik.gov.tr İnternet Adresi:
<http://www.gulhaneah.saglik.gov.tr/>

Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.

Telefon No: (0 312) 304 61 05



EK 3. VERİ TOPLAMA FORMU

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Veri Toplama Formu

Araştırma başlığı: Hastaneden taburcu olan Covid-19 geçirmiş yaşlı bireylerde bilişsel bozukluk prevalansı ve ilişkili faktörlerin araştırılması

Adı-Soyadı:	
Telefon numaranız:	
Kaç yaşındasınız? :	
Doğum tarihi :	
Cinsiyetiniz:	☐ Kadın ☐ Erkek
Medeni durum:	☐ Evli ☐ Bekar ☐ Dul/Boşanmış
Kiminle yaşıyorsunuz? :	☐ Aile ile ☐ Tek başına
Sigara :	☐ Evet ☐ Hayır paket/yıl
�ğrenim düzeyi:	Okula gitmemiş ☐ Okur-yazar ☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ �niversite/Yüksekokul ☐ Diğer(Belirtiniz) :
Mesleğiniz :	
Kronik Hastalıkları :	☐ Diabetes Mellitus ☐ Hipertansiyon ☐ Kardiyovasküler Hastalık ☐ Kronik Böbrek Hastalığı ☐ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ☐ Parkinson ☐ Solid Tümör (.....) ☐ Hematolojik Malignite (.....) ☐ Peptik �lser ☐ Karaciğer Hastalığı (.....) ☐ Konnektif Doku Hastalığı (.....) ☐ SVO/TIA ☐ Konjestif Kalp Yetmezliği

Kullandığı İlaçları :	1.....5..... 2.....6..... 3.....7..... 4.....8.....
Hastanede Yatış Süresi :	
Yattığı Klinikler :	☐ Klinik : ☐ Yoğun Bakım :
Deliryum Geçirme Durumu:	☐ Evet ☐ Hayır
Taburculuk Sonrası Geçen Süre :	
Laboratuvar Verileri :	Hemoglobin : g/dL Üre-Kreatinin : mg/dl - mg/dl Beyaz küre : x10 ³ cell/uL Lenfosit-Nötrofil Oranları : x10 ³ cell/uL / x10 ³ cell/uL D-dimer : Fibrinojen : PTZ-INR : LDH : U/L Sedim : mm/h CRP : mg/L Ferritin : ng/mL IL-6 :

Hastalara Uygulanacak Anketler

Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2) testi:

Son 2 hafta içinde, aşağıdaki sorunlardan ne sıklıkta rahatsız oldunuz?	Hiç : 0	Birkaç gün : 1	Yarıdan fazla :2	Hemen her gün : 3
Kendinizi depresif, çaresiz ve yetersiz hissettiniz mi?	0	1	2	3
İş ve uğraşlarınızda daha az zevk alma ve ilgide azalma oldu mu?	0	1	2	3

Toplam Skor :

Kaynak: Manea L, Gilbody S, Hewitt C, et al. Identifying depression with the PHQ-2: A diagnostic meta-analysis. J Affect Disord 2016; 203:382.

Yaygın anksiyete bozukluğu-2 (GAD-2) tarama testi

Son 2 hafta boyunca, aşağıdaki sorunlardan ne sıklıkta rahatsız oldunuz?	Hiç : 0	Birkaç gün : 1	Yarıdan fazla : 2	Hemen her gün : 3
Sinirli, endişeli veya sınırdaki hissetme.	0	1	2	3
Endişelenmeyi durduramamak veya kontrol edememek.	0	1	2	3

Toplam Skor :

KAYNAK: Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. Ann Intern Med. 2007;146:317-25.

Telefonla Kognitif Tarama testi (T-Kog)

Her doğru cevaba 1 puan veriniz.

ORYANTASYON

Yanlış Doğru

0	1
0	1

1. Hangi yıl içindeyiz? _____

2. Hangi mevsimdeyiz? _____

(Mart ayında iken kış veya ilkbahar kabul edilebilir; Haziran ayında iken ilkbahar veya yaz kabul edilebilir; Eylül ayında iken yaz veya sonbahar kabul edilebilir; Aralık ayında iken sonbahar veya kış kabul edilebilir)

3. Bugünün tarihi nedir veya bugün ayın kaçıdır? (+/- 1 tarih kabul edilebilir)

0	1
---	---

4. Bugün haftanın hangi günüdür? _____

0	1
---	---

5. Hangi aydayız? _____

0	1
---	---

6. Şu an nerede olduğunuzu söyleyebilir misiniz? Örneğin, şu an bulunduğunuz semt neresidir? _____

0	1
---	---

0	1
---	---

7. Hangi ülkede yaşıyoruz? _____

0	1
---	---

8. Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? _____

0	1
---	---

9. EĞER EVDE KALİYORSA, SORUNUZ:

Adresinizi söyleyiniz _____

Doğru cadde ismi ve ev numarası söylenilmelidir.

Posta kodu doğru cevap için gerekli değildir.

VEYA

HUZUREVİNDE KALİYORSA, SORUNUZ:

Şu anda kaldığınız yerin ismi nedir? _____

Huzurevinin ismi puan alınabilmesi için söylenilmelidir.

0	1
---	---

10. Telefon numaranız kaçtır? (Oranın/Evinizin veya genellikle ulaşılabilirliğiniz yerin) _____

KAYIT

11. Size 3 nesne (eşya) ismi söyleyeceğim. Ben söyledikten sonra, sizden onları tekrar etmenizi isteyeceğim. Ne olduklarını hatırlamaya çalışın, çünkü birkaç dakika içinde isimlerini size tekrar soracağım.
3 nesnenin isimleri: "Elma", "Masa" ve "Kuruş".

Söylediğim bu 3 nesnenin isimlerini tekrar edebilir misiniz?

Her kelime açık ve sesli olarak 1 saniyede okunmalıdır. Puanlamadan önce sadece 1 kez kelimeleri okuyabilirsiniz.

İlk denemedeki puanlar

0	1	Elma	_____
0	1	Masa	_____
0	1	Kuruş	_____

Kişi 3 kelimeyi doğru olarak söyleyinceye kadar tekrar yapılabilir veya toplam 3 deneme yapılabilir (İlk deneme dahil).

DİKKAT

12. Şimdi size bir kelime söyleyeceğim, bu kelimenin harflerini baştan ve tersten sırayla söylemenizi isteyeceğim. Kelime **DÜNYA**'dır. Kelimenin başından ileriye doğru harflerini söyleyiniz.

(Şayet kişi kelimenin harflerini sırayla söyleyemez ise, yüksek sesle siz söyleyiniz, sonrasında kişinin tekrar etmesini isteyiniz. Kişi sırayla harfleri söyleyene veya sizin kelimeyi 3 kez tekrarlamana kadar devam ediniz.)

Şimdi **DÜNYA** kelimesinin harflerini tersten söyleyiniz:

A Y N Ü D

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

Doğru sıra için 5 puan veriniz. Her atlama, harf değişikliği (bitişik harfle değiştirme), ilave (yeni bir harf ilavesi) veya yanlış yerleştirme (fazla boşluk kullanma) için 1 puan kırınız.

HATIRLAMA

13. Sizden hatırlamanızı istediğim nesneler nelerdi? (Bu "dünya kelimesinin harflerini tersten söyleme" maddesi tamamlanır tamamlanmaz uygulanmalıdır. Şayet kişi kelimeleri hatırlayamaz ise ipucu verilebilir, fakat ipucu sonrası hatırlanan herhangi bir kelime için puan verilmez).

0	1	Elma	_____
0	1	Masa	_____
0	1	Kuruş	_____

DİL

- 0 1 14. Şu cümleyi benim söylediğim şekilde tekrarlayınız. **"Aması maması yok"**
Deyimin yüksek sesle söylenmesi ve okuduğunuz gibi açık şekilde bildiriminin yapılması çok önemlidir. Şayet deyim iyi duyulmadıysa bir tekrar yapılabilir. Aksi taktirde, tekrar yapılmaz.

15. Benimle konuşurken kullandığınız şeyin adını bana söyleyiniz.

Doğru: Telefon, ahize, mikrofon,...vb.

- 0 1 16. Şimdi sizden 3 şeyi yapmanızı istiyorum.

“Merhaba” deyiniz, telefonun ahizesine 3 defa vurunuz, sonra “buradayım” deyiniz.

0	1	Merhaba	_____
0	1	3 defa vurma	_____
0	1	Buradayım	_____

Toplam skor (26 en yüksek): _____

Kaynak: Naharci MI, Celebi F, Oguz EO, Yilmaz O, Tasci I. The Turkish Version of the Telephone Cognitive Screen for Detecting Cognitive Impairment in Older Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2020;35:1533317519889810.