

Nörodejenerasyon Hızlanıyor mu? COVID-19'un Demans Üzerindeki Etkisini Fonksiyonel Bağlantısallık Yoluyla İncelemek

Is Neurodegeneration Accelerated? Investigating COVID-19's Impact on Dementia via Functional Connectivity

¹Aynur MÜDÜROĞLU KIRMIZİBEKMEZ¹, ²Alparslan ÖNDER², ³Mustafa Yasir ÖZDEMİR^{2,3}, ⁴Önder Yüksel ERYİĞİT⁴
⁵Ertan YURDAKOŞ⁵

¹İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, Temel Bilimler Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Sankara Beyin ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi, Teknoloji Geliştirme Bölgesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

³İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Biyomedikal Teknolojiler Bölümü, İzmir, Türkiye

⁴İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: COVID-19 hafıza kaybı, dikkat bozuklukları ve yürütücü işlev bozuklukları gibi bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bu semptomlar, özellikle önceden var olan nörodejeneratif hastalıklara sahip bireylerde uzun vadeli etkiler konusunda endişelere yol açmaktadır. Giderek artan kanıtlar, sistemik enflamasyonun, kan-beyin bariyeri (KBB) işlev bozukluğunun ve nöroenflamasyonun COVID-19 hastalarında bilişsel gerilemeye katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, COVID-19'un fonksiyonel beyin bağlantısallığı üzerindeki etkisi, özellikle demans hastalarında, henüz netlik kazanmamıştır.

Bu çalışma, COVID-19 öyküsü olan ve olmayan demans hastalarının (D-COVID ve D-nCOVID) sağlıklı kontrol (HC) grubuyla karşılaştırıldığında farklı frekans bantlarındaki (delta, teta, alfa, beta ve gama) fonksiyonel bağlantısallık farklılıklarını araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışma, COVID-19'un fonksiyonel beyin ağlarını bozarak nörodejeneratif süreçleri hızlandırıp hızlandırmadığını incelemektedir.

Yöntem: Fonksiyonel bağlantısallık, üç grupta (D-COVID, D-nCOVID ve HC) elektroensefalografi (EEG) tabanlı ağ analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bağlantısallık metrikleri, yerel verimlilik (LE) ve küresel ağ değişiklikleri üzerine odaklanılarak frekans bantları arasında karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık

Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiş ve post-hoc analiz için Dunn testi kullanılmıştır.

Bulgular: Sonuçlar, demans hastalarında birçok beyin bölgesinde fonksiyonel bağlantısallığın önemli ölçüde azaldığını göstermektedir ve D-COVID grubunda bu düşüşlerin daha belirgin olduğu görülmüştür. Bağlantısallıktaki gözlemlenen azalma, COVID-19'un nörodejeneratif süreçleri hızlandırabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, HC grubu daha güçlü bağlantısallık ve daha yüksek LE metrikleri sergileyerek demansın beyin ağları üzerindeki geniş kapsamlı etkilerini vurgulamaktadır.

Sonuç: Bu bulgular, COVID-19'un nörodejeneratif mekanizmaları kötüleştirerek bilişsel gerilemeye katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir. D-COVID hastalarında gözlemlenen fonksiyonel beyin bağlantısallığındaki bozulma, SARS-CoV-2'nin dolaylı olarak nöronal dejenerasyonu teşvik edebileceğini öne süren önceki çalışmalarla uyumludur. COVID-19'un uzun vadeli bilişsel sonuçlarını belirlemek ve bu etkileri hafifletmeye yönelik potansiyel tedavi yaklaşımlarını araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, demans, elektroensefalografi, fonksiyonel bağlantısallık, nörodejenerasyon

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 has been associated with various neurological complications, including cognitive impairments such as memory deficits, attention difficulties, and executive dysfunction. These symptoms raise concerns about potential long-term effects, particularly in individuals with preexisting neurodegenerative conditions. Emerging evidence suggests that systemic inflammation, blood-brain barrier (BBB) dysfunction, and neuroinflammation may contribute to cognitive decline in COVID-19 patients. However, the impact of COVID-19 on functional brain connectivity, particularly in dementia patients, remains unclear.

This study aims to investigate the differences in functional connectivity across different frequency bands (delta, theta, alpha, beta, and gamma) in dementia patients with and without a history of COVID-19 (D-COVID and D-nCOVID) compared to a healthy control (HC) group. The study explores whether COVID-19 accelerates neurodegenerative processes by disrupting functional brain networks.

Methods: Functional connectivity was assessed using electroencephalography (EEG)-based network analysis in three groups: D-COVID, D-nCOVID, and HC. Connectivity metrics were compared across frequency bands, with a focus on

local efficiency (LE) and global network alterations. The Kruskal-Wallis test assessed statistical significance, while the Dunn test was used for post-hoc analysis.

Results: Findings indicate a significant reduction in functional connectivity across multiple brain regions in dementia patients, with the D-COVID group exhibiting more pronounced declines. The observed decrease in connectivity suggests that COVID-19 may accelerate neurodegenerative processes. Additionally, the HC group demonstrated stronger connectivity and higher LE metrics, highlighting the widespread impact of dementia on brain networks.

Conclusion: These findings support the hypothesis that COVID-19 contributes to cognitive decline by exacerbating neurodegenerative mechanisms. The disruption of functional brain connectivity observed in D-COVID patients aligns with previous studies suggesting that SARS-CoV-2 may indirectly promote neuronal degeneration. Further longitudinal studies are needed to determine the long-term cognitive consequences of COVID-19 and potential therapeutic interventions to mitigate these effects.

Keywords: COVID-19, dementia, electroencephalography, functional connectivity, neurodegeneration

Cite this article as: Müdüroğlu Kırmızıbekmez A, Önder A, Özdemir MY, Eryiğit ÖY, Yurdakoş E. Nörodejenerasyon Hızlanıyor mu? COVID-19'un Demans Üzerindeki Etkisini Fonksiyonel Bağlantısallık Yoluyla İncelemek. Arch Neuropsychiatry 2025;62:274–278. doi: 10.29399/npa.29085

Öne Çıkan Noktalar

- COVID-19 sonrası bilişsel gerileme, fonksiyonel bağlantısallık yoluyla incelenmiştir.
- COVID-19'un, demans hastalarında nörodejenerasyon hızına etkisi araştırılmıştır.
- Demans hastalarında COVID-19 sonrası fonksiyonel bağlantısallıkta azalma gözlenmiştir.
- EEG fonksiyonel bağlantı analizi, nörodejeneratif değişim takibinde kullanışlıdır.

GİRİŞ

COVID-19'a neden olan, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), öncelikli olarak solunum komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak, giderek artan kanıtlar, virüsün merkezi sinir sistemini (MSS) de etkileyebileceğini ve çeşitli nörolojik semptomlara yol açabileceğini göstermektedir. Hafıza kaybı, dikkat eksiklikleri ve yürütücü işlev bozukluğu gibi bilişsel bozukluklar COVID-19 hastalarında bildirilmiş olup, bu durum sıklıkla "beyin sisi" olarak adlandırılmaktadır (1). Bu bilişsel bozukluklar, özellikle demans gibi nörodejeneratif hastalıkları olan bireylerde, COVID-19'un beyin fonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkileri konusunda ciddi endişelere yol açmaktadır.

COVID-19 hastalarında nörolojik semptomların gözlenmesi, SARS-CoV-2'nin beyin endotelial hücrelerini enfekte edebileceği yönünde spekülasyonlara yol açmıştır. Çalışmalar, COVID-19 sırasında gözlenen sistemik sitokin dengesizliklerinin bağışıklık tepkilerini tetikleyebileceğini, kan-beyin bariyerinin (BBB) bozulmasına neden olabileceğini ve nihayetinde bu durumun nöroenflamasyonla sonuçlanabileceğini göstermektedir (2,3). Ayrıca, bu sürecin bilişsel fonksiyonları etkilediği de gösterilmiştir (4). Bunun yanı sıra, mikrogial aktivasyonu artırarak potansiyel olarak nörodejeneratif süreçleri hızlandırabileceği öne sürülmektedir (5). Dahası, COVID-19 hastalarında fonksiyonel beyin bağlantısallığında bozulmalar gözlenmiştir, bu durum hastalığın bilişsel gerilemeye katkıda bulunabileceği hipotezini desteklemektedir (6).

Bu endişeler göz önüne alındığında, COVID-19'un fonksiyonel beyin ağları üzerindeki etkilerini araştırmak, özellikle demans gibi nörodejeneratif hastalıklara sahip bireylerde büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 geçmişli olan demans hastaları (D-COVID), COVID-19 geçirmemiş demans hastaları (D-nCOVID) ve sağlıklı kontrol (HC) grubu arasında farklı frekans bantları (delta, teta, alfa, beta ve gama) boyunca fonksiyonel bağlantısallık farklılıklarını incelemektir. Bu çalışma bağlantı paternlerini analiz ederek COVID-19'un bilişsel gerilemeyi kötüleştirip kötüleştirmede ve nörodejeneratif süreçleri hızlandırıp hızlandırmadığını belirlemeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Katılımcı Seçimi

Bu çalışma, katılımcılar arasında karşılaştırılabilir yaşam koşullarını sağlamak amacıyla, İstanbul Büyükşehir Belediyesi tarafından yönetilen Darülaceze Yaşlı Bakım Merkezi'nde (İstanbul, Türkiye) yaşayan 26 yaşlı bireyi içermektedir. Kohort, 20 demans hastası ve 6 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Pandemi sırasında enfeksiyon riskini en aza indirmek için merkezde, iki haftalık vardiyalarla kademeli bir çalışma programı uygulanmıştır. Merkezde yaşayanların COVID-19 durumu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri ile yakından takip edilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya katılanların demografik ve klinik özellikleri

	D-COVID	D-nCOVID	HC
Katılımcı Sayısı	10	10	6
Lateralite	%80 Sağ el	%70 Sağ el	%100 Sağ el
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	86,5 $\pm$ 8,1	88,1 $\pm$ 9,0	75,9 $\pm$ 9,9
Cinsiyet	%50 kadın	%50 kadın	%50 kadın
Okur-yazarlık	%40	%80	%83

D-COVID: COVID-19 geçmişli olan demans hastaları; D-nCOVID: COVID-19 geçirmemiş demans hastaları; HC: sağlıklı kontrol; SS: standart sapma.

Katılımcılar, aşı öncesinde COVID-19 geçirmiş 10 demans hastasından oluşan D-COVID grubu, herhangi bir COVID-19 geçirmemiş 10 demans hastasından oluşan D-nCOVID grubu ve 6 sağlıklı bireyden oluşan HC grubu olmak üzere üç gruptan oluşmaktadır. Tüm katılımcılara ait ayrıntılı demografik ve klinik veriler Tablo 1'de sunulmaktadır.

Aşı verileri, tüm katılımcıların en az bir doz Sinovac veya BioNTech aşısı aldığını göstermektedir. COVID-19 geçirmemiş grupta, ortalama doz sayısı Sinovac için 1,89 $\pm$ 1,27, BioNTech için ise 1,78 $\pm$ 1,30 olarak kaydedilmiştir. Buna karşılık, aşıdan önce enfeksiyon geçirmiş COVID-19 grubu, daha yüksek dozda aşı almış olup, Sinovac için ortalama 3,5 $\pm$ 0,85, BioNTech için ise 1,3 $\pm$ 0,82 doz almıştır.

Demans tanıları, kurumun nörologları ve psikiyatristleri tarafından Uluslararası Hastalık Sınıflandırması kriterlerinin 10. Revizyonu (ICD-10) (7) uyarınca konulmuştur. Çalışmaya yalnızca 65 yaş ve üzeri bireyler dâhil edilmiştir. Bilişsel değerlendirmede tutarlılığı sağlamak amacıyla, epilepsi, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser, majör psikiyatrik bozukluklar, demans harici nörodejeneratif hastalıklar, kafa travması, inme öyküsü, hidrocefali, tümör gibi bilişsel fonksiyonu önemli ölçüde etkileyebilecek durumlardan herhangi birine sahip olan katılımcılar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm katılımcılar, yasal vasilerinden bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Vasilere, çalışmanın amaçlarını anladıklarını ve kabul ettiklerini doğrulayan formlar imzalatılmıştır. Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'nin etik yönergelerine titizlikle bağlı kalmıştır ve İstanbul Nişantaşı Üniversitesi Etik Kurulu tarafından resmi olarak onaylanmıştır (2023/42-2023).

Veri Toplama Prosedürü

Elektroensefalografi (EEG) kayıtları, 10–20 elektrot sistemine uygun olarak ANT Neuro eego sports mobil EEG sistemi (EE-222, eemagine Medical Imaging Solution GmbH, Berlin, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir. Sensör olarak, jel kullanılan Waveguard başlık tipi elektrot kepi (eemagine GmbH, Berlin, Almanya) kullanılmıştır. Örneklem frekansı 500 Hz olarak belirlenmiş olup, ilgili sinirsel aktiviteyi yakalarken gürültü girişimini en aza indirmek için 1–45 Hz aralığında sonlu dürtü yanıtı bant geçiren süzgeç (FIR filter) uygulanmıştır. Tüm kayıtlar, katılımcıların gözleri kapalı ve dinlenme halinde olduğu, loş bir ortamda gerçekleştirilmiştir.

Kayıtlar hastaların bulunduğu konumda gerçekleştirildiğinden, her oturumun hemen ardından gürültü seviyelerini değerlendirmek için frekans analizi gerçekleştirilmiştir. Gerekli görülen durumlarda kayıt tekrarlanmıştır. Yeterli veri toplanmasını sağlamak amacıyla minimum 30 dakikalık kayıt süresi uygulanmıştır. Çeşitli referans yöntemlerine uyarlanabilirliği ve klinik kullanımda yaygın olarak kullanılması sebebiyle, kayıt esnası için mastoid referanslama tercih edilmiştir.

Fonksiyonel bağlantısallık analizi için kayıtlar, Yüzey Laplasyen yöntemi kullanılarak yeniden referanslanmıştır. Bu işlem, koherans analizi

sırasında hacim iletim etkilerini azaltmasıyla bilindiği için seçilmiş ve New Orleans yapılandırması ile gerçekleştirilmiştir (8). Yeniden referanslama işlemi, Cohen (9) tarafından oluşturulan fonksiyonel bağlantısallık hesaplamalarına özel olarak geliştirilmiş bir MATLAB fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Ön İşleme

EEG verileri, sinyal kalitesini artırmak amacıyla ek ön işleme adımlarından geçirilmiştir. İlk olarak, kayıtların gürültülü bölümlerini ortadan kaldırmak için EEGLAB (10) toolbox'ına entegre edilmiş Artifact Subspace Reconstruction (ASR) yöntemi uygulanmıştır. Daha sonra, EEG verilerindeki gürültü kaynaklı bileşenleri otomatik olarak tanımlayıp bastırmak amacıyla dalgacık destekli Bağımsız Bileşen Analizi (wICA) (11) yöntemi kullanılmıştır.

MATLAB toolbox'ı aracılığıyla uygulanan bu teknik, sinirsel sinyalleri farklı gürültü kaynaklarından izole etmede oldukça etkili bir yöntem olarak bilinmektedir. ASR ve wICA ön işleme adımlarının birleşimi sayesinde, en az 20 dakika süreyle yüksek kaliteli EEG sinyalleri elde edilerek güvenilir veri analizi sağlanmıştır.

Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi

Bu çalışmada, fonksiyonel bağlantısallık analizi için standart koherans hesaplamalarına kıyasla hacim iletiminin yanıltıcı etkilerini azaltmadaki etkinliği nedeniyle, Koheransın imajiner bölümü (iCOH) kullanılmıştır (12). iCOH hesaplamaları için 1 saniyelik uzunlukta, %50 segment kayması olan Hanning penceresi kullanılmıştır. Hesaplamalar, Delta (1–3 Hz), Teta (3–7 Hz), Alfa (7–12 Hz), Beta I (12–18 Hz), Beta II (18–24 Hz), Beta III (24–30 Hz), ve Gama (30–45 Hz) frekans bantları ile tam spektrum (1–45 Hz) için yedi kez tekrarlanmıştır. Sonuç olarak, 21 elektrot arasındaki ilişkiyi açıklamak için toplamda 210 iCOH değeri hesaplanmıştır.

Ayrıca, analizde koherans metriğine ek olarak Küresel Verimlilik (GE), Yerel Verimlilik (LE) ve Geçişlilik (T) kullanılmıştır. Küresel Verimlilik (GE), grafik teorisinde fonksiyonel entegrasyonu nicelendirir ve beyin ağındaki bilgi transferi ve iletişim verimliliği hakkında genel bir bakış sunar (13,14). Yerel Verimlilik (LE), komşu düğümler arasındaki bilgi transferinin ortalama verimliliğini ölçerek ağır yerel işlem kapasitesine dair bilgiler sağlar (15). T, bir ağdaki dolaylı yoldan bağlantılı düğümler arasındaki etkileşim olasılığını ölçer (16).

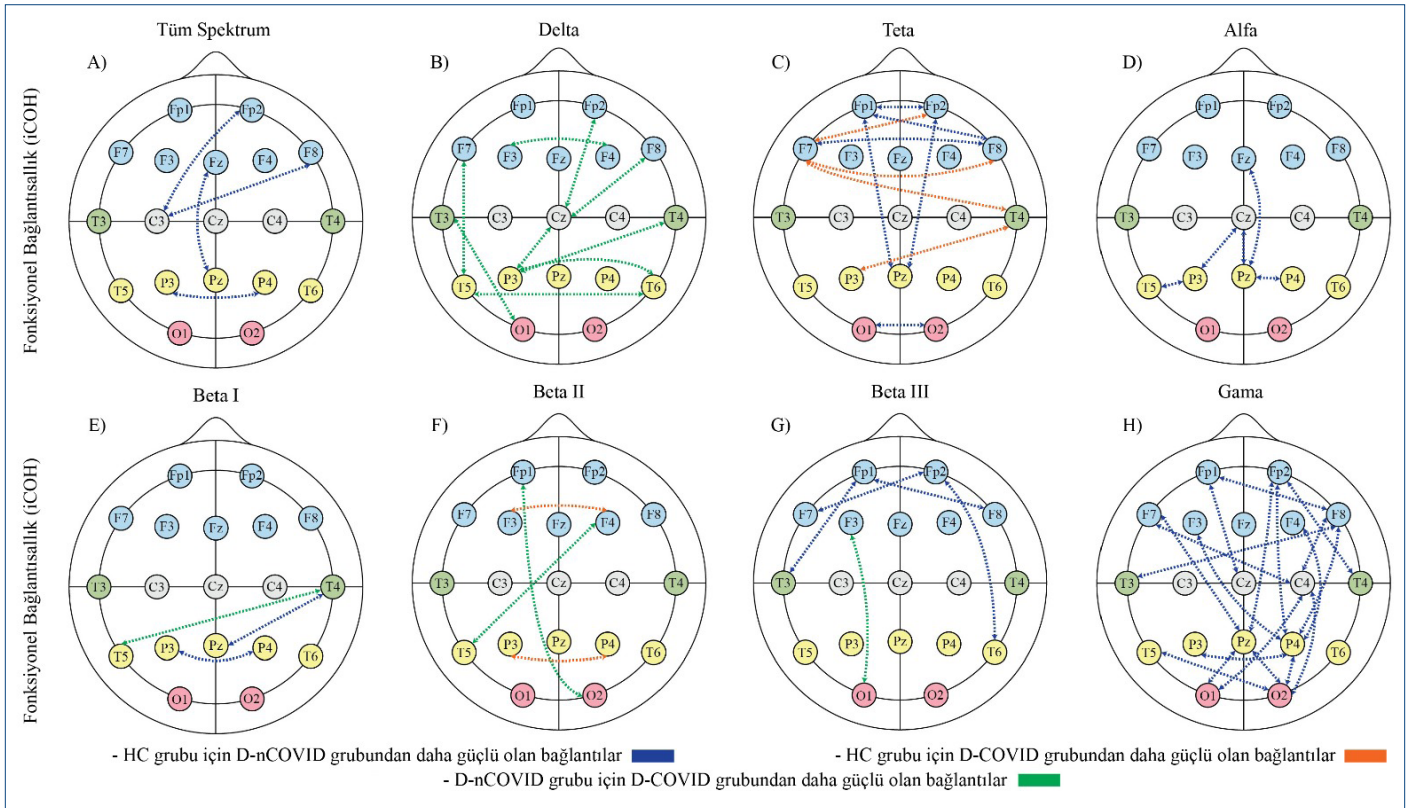
İstatistiksel Analiz

Tüm frekans bantları için metrikler hesaplanmış, ardından grupların normal dağılım göstermemesi nedeniyle değerlendirme için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis testi ile COVID-19 öyküsü olan demans (D-COVID), COVID-19 öyküsü olmayan demans (D-nCOVID) ve sağlıklı kontrol (HC) grupları arasında grup içi karşılaştırmalar yapılmış, takip eden Dunn testi ile post-hoc analiz gerçekleştirilmiştir. Tüm bu analizler MATLAB'da gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Delta frekans bandında (1–4 Hz), Kruskal-Wallis testi, Şekil 1B'de gösterilen bölgeler arasında bağlantısallıkta anlamlı farkları ortaya koymuştur ($p < 0,05$). Post-hoc analiz, bu farkların çoğunlukla D-nCOVID grubundaki daha güçlü bağlantılar tarafından tetiklendiğini ve D-COVID grubuna kıyasla daha belirgin olduğunu göstermiştir.

Teta frekans bandında (4–8 Hz), Şekil 1C'de gösterilen bölgeler arasında bağlantısallıkta anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0,05$). Post-hoc analiz, bu farkların çoğunlukla HC grubundaki daha güçlü bağlantılar tarafından tetiklendiğini ve D-nCOVID, D-COVID gruplarına kıyasla daha belirgin olduğunu göstermiştir.



Şekil 1. Koheransın imajiner bölümü (iCOH) ile hesaplanan farklı frekans bantlarındaki Fonksiyonel Bağlantısallık. Paneller (A-H), farklı EEG frekans bantlarındaki bağlantı patternlerini temsil eder: A) Tüm Spektrum (tüm frekans bantlarındaki genel bağlantı), B) Delta (1–3 Hz), C) Teta (3–7 Hz), D) Alfa (7–12 Hz), E) Beta I (12–18 Hz), F) Beta II (18–24 Hz), G) Beta III (24–30 Hz) ve H) Gama (30–45 Hz).

Alfa frekans bandında (8–12 Hz), Şekil 1D’de gösterilen bölgeler arasında bağlantısallıkta anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0,05$). Post-hoc analiz, HC grubunun bu bölgelerde D-nCOVID grubuna kıyasla daha güçlü bağlantılar sergilediğini ortaya koymuştur.

Beta I frekans bandında (12–18 Hz), Şekil 1E’de gösterilen bölgeler arasında bağlantısallıkta anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0,05$). Post-hoc analiz, bu farkların çoğunlukla HC grubundaki daha güçlü bağlantılar tarafından tetiklendiğini ve D-nCOVID grubuna kıyasla daha belirgin olduğunu göstermiştir. Ayrıca, D-nCOVID grubu, D-COVID grubuna kıyasla daha güçlü bağlantılar sergilemiştir.

Beta II frekans bandında (18–24 Hz), Şekil 1F’de gösterilen bölgeler arasında bağlantısallıkta anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0,05$). Post-hoc analiz, bu farkların çoğunlukla D-nCOVID grubundaki daha güçlü bağlantılar tarafından tetiklendiğini ve HC grubunun D-COVID grubuna kıyasla daha güçlü bağlantılar sergilediğini göstermiştir.

Beta III frekans bandında (24–30 Hz), Şekil 1G’de gösterilen bölgeler arasında bağlantısallıkta anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0,05$). Post-hoc analiz, bu farkların çoğunlukla HC grubundaki daha güçlü bağlantılar tarafından tetiklendiğini ve D-nCOVID grubuna kıyasla daha belirgin olduğunu göstermiştir, buna karşın D-nCOVID grubu D-COVID grubuna kıyasla daha güçlü bağlantılar sergilemiştir.

Gama frekans bandında (30–45 Hz), Şekil 1H’de gösterilen bölgeler arasında bağlantısallıkta anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0,05$). Post-hoc analiz, bu farkların çoğunlukla HC grubundaki daha güçlü bağlantılar tarafından tetiklendiğini ve D-nCOVID grubuna kıyasla daha belirgin olduğunu göstermiştir.

Tüm frekans spektrumu (1–45 Hz) incelendiğinde, Şekil 1A’de gösterilen bölgeler arasında bağlantısallıkta anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0,05$). Post-hoc analiz, bu farkların çoğunlukla HC grubundaki daha güçlü bağlantılar tarafından tetiklendiğini ve D-nCOVID grubuna kıyasla daha belirgin olduğunu göstermiştir.

Bağlantısallık metrik analizi, herhangi bir frekans bandında GE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulamamıştır ($p > 0,05$). Ancak Şekil 1H’de gösterildiği gibi ($p < 0,05$), T metriğinde gama frekans bandında anlamlı farklar gözlemlenmiştir. Post-hoc analiz, bu farkların çoğunlukla HC grubunda D-nCOVID grubuna kıyasla daha yüksek T değerlerinden kaynaklandığını gösterdi. Ayrıca, LE değerleri, HC grubunda D-nCOVID grubuna kıyasla sol frontal, sağ frontal, sol lateral frontal, sağ lateral frontal ve sağ parietal bölgelerde anlamlı şekilde daha yüksekti.

TARTIŞMA

Bu çalışma, demans hastalarında (D-nCOVID ve D-COVID) ve sağlıklı kontrol (HC) grubunda farklı frekans bantları (delta, teta, alfa, beta ve gama) arasındaki fonksiyonel bağlantısallık farklarını inceledi. Bulgular, demans hastalarında birçok beyin bölgesinde anlamlı derecede daha düşük bağlantısallık olduğunu göstermektedir. D-COVID grubunda gözlemlenen belirgin şekilde daha düşük bağlantısallık, COVID-19’un nörodejeneratif süreci hızlandırabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, COVID-19’a neden olan virüsün dolaylı olarak nöronal dejenerasyona katkıda bulunabileceğini öne süren önceki çalışmalarla uyumludur (17). Ek olarak, HC grubu kritik beyin bölgelerinde daha güçlü bağlantısallık ve daha yüksek LE metrikleri sergileyerek, demansın beyin ağları üzerindeki yaygın etkisini vurgulamaktadır.

Küresel verimlilik metriği, genel bağlantısallık etkinliğini yansıtsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu durum, küresel beyin bağlantısallığının büyük ölçüde korunmuş olabileceğini, ancak bölgesel bozulmaların yine de meydana

gelebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, LE metriği D-nCOVID grubunda HC grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur; özellikle sol frontal, sağ frontal, sol lateral frontal, sağ lateral frontal ve sağ parietal bölgelerde belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Bu bulgu, demansın küresel değil, daha çok bölgesel bağlantı kaybına yol açabileceği fikrini desteklemektedir. COVID-19 üzerine yapılan bir inceleme (18), frontal bölgedeki yavaşlamış veya anormal elektriksel aktivitenin, dinlenme durumunda yapılan EEG kayıtlarında en yaygın bulgulardan biri olduğunu vurgulamaktadır. Frontal ve parietal bölgelerde gözlemlenen düşük LE değerleri, yürütücü işlev bozukluğu, çalışma belleği zayıflığı ve mekânsal işleme bozukluklarıyla ilişkili olabilir.

Gama frekans bandında ölçülen T metriği, HC grubunda D-nCOVID grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur, bu sonuç (19) ile paralellik göstermektedir. Gama osilasyonları, dikkat, algı ve bellek kodlaması gibi bilişsel süreçlerde kritik bir rol oynar (20). D-nCOVID grubunda gözlemlenen düşük T değeri, demansta yüksek düzey bilişsel işlevlerin bozulduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, D-COVID grubunda ek olarak daha düşük T metriğinin gözlenmesi, COVID-19’un nöroenflemasyon veya vasküler hasar yoluyla nöral disfonksiyonu daha da kötüleştirebileceğini öne sürmektedir.

Gruplar arasında delta (1–4 Hz) ve teta (4–8 Hz) frekans bantlarında da anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Sağlıklı kontrol (HC) grubu, özellikle frontal, parietal ve oksipital bölgeler arasında, D-nCOVID ve D-COVID gruplarına kıyasla daha güçlü teta bağlantısallığı sergilemiştir. Teta osilasyonları, hipokampusun “çevrimiçi” durumunu temsil eder ve bellek süreçleri, dikkat düzenlemesi ile ilişkilidir (21). Demans hastalarında teta bandında gözlemlenen düşük bağlantısallık, bellek ağlarının bozulduğunu gösterebilir.

Alfa bandında (8–12 Hz), HC grubu, frontal orta hat ile parietal orta hat bölgeleri arasında D-nCOVID grubuna kıyasla daha güçlü bağlantısallık göstermiştir. Alfa dalgaları, bilgi akışını düzenleme ve duyuşal entegrasyon açısından kritik bir rol oynar (22). Bu bağlantılardaki azalma, dikkat kontrolü ve bilişsel bütünlükte bozulmalara yol açabilir.

Beta frekans bandında (12–30 Hz) gözlemlenen bağlantı kayıpları özellikle frontoparietal ve frontotemporal yollar üzerinde daha belirgin gözlenmiştir. Bu yollar, motor planlama, yürütücü işlevler ve iki yarımküre arasındaki koordinasyon açısından önemli bir rol oynamaktadır.

Gama frekans bandı (30–45 Hz), gruplar arasındaki en belirgin farklılıkları göstermiştir. Sağlıklı kontrol (HC) grubu, D-nCOVID grubuna kıyasla frontal, parietal, temporal ve oksipital bölgeler arasında anlamlı derecede daha güçlü bağlantı sergilemiştir. Gama osilasyonları, algı, öğrenme ve çalışma belleği gibi üst düzey bilişsel süreçlerde kritik bir rol oynar. Demans hastalarında gözlemlenen düşük gama bağlantısı, bozulmuş sinaptik senkronizasyonu ve azalmış bilişsel esnekliği yansıtabilir. D-COVID grubunda gözlemlenen daha belirgin bağlantı kaybı, COVID-19’un nörodejeneratif süreçleri hızlandırabileceğini ve sinaptik fonksiyonu bozabileceğini düşündürmektedir.

D-COVID grubunda bağlantısallıkta daha belirgin bozuklukların gözlenmesi, COVID-19’un beyin üzerindeki olumsuz etkilerini vurgulamaktadır. Son araştırmalar, SARS-CoV-2’nin merkezi sinir sistemine girebileceğini, nöroenflemasyonu ve vasküler hasarı tetikleyebileceğini göstermektedir (23). Özellikle beta ve gama frekans bantlarında gözlemlenen düşük bağlantısallık, COVID-19’un sinaptik iletimi ve nöronal bütünlüğü etkileyebileceği hipotezini desteklemektedir. Frontal ve parietal bölgelerdeki daha düşük bağlantısallık, COVID-19 sonrası hastalarda yürütücü işlev bozukluğu ve dikkat eksikliği bildiren çalışmalarla uyumludur (24). Bu bölgelerdeki bağlantı bozuklukları, bilişsel kontrol ve bilgi entegrasyonundaki aksaklıklara sebep olabilir.

Daha düşük LE değerleri, COVID-19'un beyin ağlarında bozulmalara yol açabileceğini ve bunun da demans hastalarını hızlanan bilişsel gerilemeye karşı daha savunmasız hale getirebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, demans ve COVID-19'un beyin bağlantısalılığı üzerindeki farklı etkilerini anlamak açısından önemli bulgular sunmaktadır. Ancak, nöroenflamasyon belirteçleri veya beyin omurilik sıvısı (CSF) biyobelirteçleri gibi ek biyolojik ölçütlerin entegrasyonu, COVID-19 kaynaklı nörodejenerasyonun altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, demans hastalarında fonksiyonel bağlantısalılık kayıplarını vurgulamakta ve COVID-19'un bu süreci hızlandırabileceğini öne sürmektedir. Bulgularımız, COVID-19'un beyin ağlarında önemli bozulmalara yol açabileceğini ve nörodejeneratif süreçleri kötüleştirebileceğini göstermektedir. Frontal ve parietal bölgelerde gözlemlenen düşük LE ve daha düşük gama bağlantısalılığı, demans hastalarının bilişsel esneklik bozukluklarına karşı daha savunmasız hale gelebileceğini düşündürmektedir.

İlerleyen süreçte, koruyucu önlemler, COVID-19'un demans hastaları üzerindeki etkisini hafifletmek için bilişsel rehabilitasyon ve nöroprotektif stratejilere odaklanmalıdır. Bu bulgular, COVID-19'un beyin bağlantısalılığı dinamikleri ve bilişsel sağlık üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştıran gelecekteki çalışmalar için değerli bilgiler sunmaktadır.

Teşekkür: Araştırma süreci boyunca verdikleri değerli destek ve katkılarından dolayı İstanbul Büyükşehir Belediyesi Darülaceze Müdürlüğü'ne içtenlikle teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: İstanbul Nişantaşı Üniversitesi Etik Kurulu tarafından resmi olarak onaylanmıştır (2023/42-2023).

Hasta Onamı: Tüm katılımcılar, yasal vasilerinden bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Vasilere, çalışmanın amaçlarını anladıklarını ve kabul ettiklerini doğrulayan formlar imzalatılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- AMK, AÖ, ÖYE; Tasarım- AMK, AÖ, MYÖ; Denetleme- AMK; Kaynaklar- AMK; Malzemeler- AMK, AÖ, ÖYE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- AMK, AÖ, MYÖ; Analiz ve/veya Yorum- AMK, EY; Literatür Taraması- AMK, AÖ, MYÖ; Yazıyı Yazan- AMK, AÖ, MYÖ; Eleştirel İnceleme- EY.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, İstanbul Büyükşehir Belediyesi tarafından finansal olarak desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol*. 2022;94(3):979–984. [Crossref]
- Schwabenland M, Salié H, Tanevski J, Killmer S, Lago MS, Schlaak AE, et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity*. 2021;54(7):1594–1610. [Crossref]
- Vanderheiden A, Klein RS. Neuroinflammation and COVID-19. *Curr Opin Neurobiol*. 2022;76:102608. [Crossref]
- Cheetham NJ, Penfold R, Giunchiglia V, Bowyer V, Sudre CH, Canas LS, et al. The effects of COVID-19 on cognitive performance in a community-based cohort: a COVID symptom study biobank prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;62:102086. [Crossref]
- Poloni TE, Medici V, Moretti M, Visonà SD, Cirrincione A, Carlos AF, et al. COVID-19-related neuropathology and microglial activation in elderly with and without dementia. *Brain Pathol*. 2021;31(5):e12997. [Crossref]
- Kesler SR, Franco-Rocha OY, De La Torre Schutz A, Lewis KA, Aziz RM, Henneghan AM, et al. Altered functional brain connectivity, efficiency, and information flow associated with brain fog after mild to moderate COVID-19 infection. *Sci Rep*. 2024;14(1):22094. [Crossref]
- World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: alphabetical index. vol. 3. World Health Organization; 2004.
- Miljevic A, Bailey NW, Vila-Rodriguez F, Herring SE, Fitzgerald PB. Electroencephalographic connectivity: a fundamental guide and checklist for optimal study design and evaluation. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(6):546–554. [Crossref]
- Cohen M. Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice. The MIT Press; 2014. [Crossref]
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open-source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004;134(1):9–21. [Crossref]
- Castellanos NP, Makarov VA. Recovering EEG brain signals: artifact suppression with wavelet enhanced independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2006;158(2):300–312. [Crossref]
- Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(10):2292–3307. [Crossref]
- Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:336–349. [Crossref]
- Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*. 2001;87:198701. [Crossref]
- Kim SE, Shin C, Yim J, Seo K, Ryu H, Choi H, et al. Resting-state electroencephalographic characteristics related to mild cognitive impairments. *Front Psychiatry*. 2023;14. [Crossref]
- Brier MR, Thomas JB, Fagan AM, Hassenstab J, Holtzman DM, Benzinger TL, et al. Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35(4):757–768. [Crossref]
- Alqahtani MS, Abbas M, Alshahrani MY, Alabdullh K, Alqarni A, Alqahtani FF, et al. Effects of COVID-19 on synaptic and neuronal degeneration. *Brain Sci*. 2023;13(1):131. [Crossref]
- Yang Y, Neal J, Sompol P, Yener G, Arakaki X, Norris CM, et al. Parallel electrophysiological abnormalities due to COVID-19 infection and to Alzheimer's disease and related dementia. *Alzheimers Dement*. 2024;20(10):7296–7319. [Crossref]
- Gaber MM, Hosny H, Hussein M, Ashmawy MA, Magdy R. Cognitive function and quantitative electroencephalogram analysis in subjects recovered from COVID-19 infection. *BMC Neurol*. 2024;24(1):60. [Crossref]
- Buzsáki G, Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35(1):203–225. [Crossref]
- Herweg NA, Solomon EA, Kahana MJ. Theta oscillations in human memory. *Trends Cogn Sci*. 2020;24(3):208–227. [Crossref]
- Lacerda GJ, Costa V, Camargo L, Battistella LR, Imamura M, Fregni F. Neurophysiological markers of adaptation and compensation following lower limb amputation: an analysis of EEG oscillations and clinical predictors from the DEFINE Cohort Study. *Neurol Int*. 2025;17(2):21. [Crossref]
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmembrane SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168–175. [Crossref]
- Segenreich D. The impact of the COVID-19 pandemic on diagnosing and treating attention deficit hyperactivity disorder: new challenges on initializing and optimizing pharmacological treatment. *Front Psychiatry*. 2022;13:852664. [Crossref]