

COVID-19 Sonrası Bilişsel Bozuklukta Entorhinal Kortikal Kalınlığın Adaptif Rolü

The Adaptive Role of Entorhinal Cortical Thickness in Post-COVID 19 Cognitive Impairment

Şeyda ÇANKAYA¹, Lutfiye İPEK¹, Sevilay AYYILDIZ^{2,3,4}, Dila SAYMAN¹, Ramazan KARACA¹, Behçet AYYILDIZ², Halil Aziz VELİOĞLU⁵, Ece ÖZDEMİR ÖKTEM¹, Lütfü HANOĞLU⁶, Burak YULUĞ¹

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ve Sinir Bilimleri Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Doktora Programı, Kocaeli, Türkiye

³Münih Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroradyoloji Anabilim Dalı, Münih, Almanya

⁴Münih Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, TUM-NIC Nörogörüntüleme Merkezi, Münih, Almanya

⁵Feinstein Tıp Araştırmaları Enstitüsü, Psikiyatrik Sinirbilim Merkezi, Manhasset, New York, ABD

⁶İstanbul Medipol Üniversitesi, Nöroloji ve Sinir Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Giriş ve Amaç: Hafif COVID-19 enfeksiyonu geçirip, hastaneye yatmadan iyileşen bireylerde bilişsel işlev bozuklukları ve kortikal kalınlık hakkında hâlâ sınırlı bilgi mevcuttur. Amacımız, kortikal kalınlığın yüksek adaptif potansiyelinin COVID-19 ile ilişkili bilişsel bozuklukta telafi edici bir kritik bir rol oynayıp oynamadığını değerlendirmektir.

Yöntem: Tıbbi, nörolojik veya psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan aynı zamanda COVID-19 test sonuçları pozitif olan 15 kişi ve hastanenin sağlık sisteminden belirlenen yaş ve eğitim açısından eşleştirilmiş 16 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Örneklemin kognitif durumu Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt skor (ADAS-Cog) ile belirlenirken; kortikal kalınlık ise FreeSurfer beyin manyetik rezonans, Sürüm 7.4.0 kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: COVID-19 geçiren hasta grubunda kontrollere kıyasla sağ

entorinal kortekte (EK) artmış kortikal kalınlık (student's t test, $p=0,006$) ve kognitif bozulma (yüksek ADAS-Cog skoru, Student's t test, $p<0,001$) gözlemlendi.

COVID-19 hastalarımızda bilişsel bozulma (artan ADAS-Cog skorları) ile artan EK kalınlık arasındaki belirgin korelasyon, EK'nin COVID-19 patofizyolojisinde özellikle kognitif süreçte bir rolü olabileceğini göstermektedir.

Sonuç: Bozulmuş bilişsel skorlarla birlikte EK kalınlığının artmış olması, EK'nin kognitif adaptasyon mekanizmalarında esnek bir rolü olduğuna işaret ediyor olabilir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19'dan sonra, entorinal korteks kalınlığı, kognitif bozukluk

ABSTRACT

Introduction: Only limited information is still available concerning cognitive dysfunctions and cortical thickness in individuals who recovered from mild COVID-19 infections and did not require hospitalization. Our aim was to evaluate if the highly adaptive potential of cortical thickness might play a critical role in COVID-19-related cognitive disorder in a compensatory manner.

Methods: Fifteen individuals with no history of medical, neurological, or psychiatric disease and with positive COVID-19 test results, and sixteen healthy age and education-matched healthy controls identified from the official hospital health system were evaluated in terms of cognitive scores using Alzheimer Disease's Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) and brain MRI cortical thickness measurements using FreeSurfer, Version 7.4.0.

Results: An increased cortical thickness in the right entorhinal cortex

(EC) and impaired cognition (increased ADAS score) were observed in the post-COVID 19 group as compared to the controls confirmed by the student's t test (respectively, $p=0.006$, $p<0.001$).

The apparent correlation observed between cognitive impairment and increased entorhinal cortical thickness in our COVID-19 patients might suggest a continuum pathophysiology between healthy and COVID-19 affected brains that was not evident in previous COVID-19 cases with cognitive impairment.

Conclusion: Our findings of increased entorhinal cortical thickness, together with impaired cognitive scores, may indicate a flexible role of EC thickness in compensatory mechanisms of cognition.

Keywords: cognitive impairment, entorhinal cortical thickness, post-COVID-19

Cite this article as: Çankaya Ş, İpek L, Ayyıldız S, Sayman D, Karaca R, Ayyıldız B ve ark. COVID-19 Sonrası Bilişsel Bozuklukta Entorhinal Kortikal Kalınlığın Adaptif Rolü. Arch Neuropsychiatry 2025;62:310–314. doi: 10.29399/npa.28813

GİRİŞ

COVID-19 vakalarının %36,4'ünde geniş bir yelpazede nörolojik değişiklikler olduğu bildirilmiştir (1,2). Bu değişikliklerin arasında, COVID-19'dan iyileşen bireylerde bile ortaya çıkan dikkate değer bilişsel semptomlar bulunmaktadır (3). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarında

bilişsel belirtilerin rolünü gösteren birçok çalışmaya rağmen (4–8), hafif COVID-19 enfeksiyonlarından iyileşen ve hastane yatışı gerekmeyen bireylerdeki bilişsel işlev bozukluklarına ilişkin hâlâ sınırlı bilgi mevcuttur.

Öne Çıkan Noktalar

- COVID-19 hastalarında sağ entorhinal korteks kalınlığında artış vardır.
- Hastaların bilişsel performansı kontrollere göre daha fazla bozulmuştur.
- Kortikal kalınlığın COVID-19'daki bilişsel bozukluklarda adaptif bir rolü olabilir.

Bu bağlamda hafif COVID-19 vakalarında, belirli bilişsel işlevlerde karşılaştırılabilir bozuklukların varlığını ortaya koyan ve şiddetli COVID-19 hastalarında daha önce yapılan gözlemlerle uyumlu olan az sayıda araştırma yapılmıştır (9-11). Bununla birlikte, hafif COVID-19'un erken aşamalarında ilişkili yapısal ve işlevsel değişikliklerin meydana gelip gelmediği belirsizliğini korumaktadır. Birkaç fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışması, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle bilişsel bozukluğu olan bireylerde ana fonksiyonel ağlar (varsayılan mod ağı ve dorsal dikkat ağı) içinde kritik fonksiyonel bağlantı modellerinin varlığını öne sürmüştür (12-14). Bununla birlikte, bu çalışmalarda kontrol grubu alınmamıştı veya yalnızca farklı hastalık evrelerindeki COVID-19 hastaları arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Bu nedenle belirli bilişsel bölgeler ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yeterli bakış açısı sağlanamadı. Yeni UK Biobank çalışmasında, COVID-19 sonrası bilişsel bozukluğu olan bireylerde önemli yapısal anormallikler bulunmasına rağmen, bilişteki değişiklikleri açıklayan bulgular için limbik sistemle sınırlıydı (7). Bu bulgular, yaygın lökoensefalopatik değişikliklerle ilişkili olarak serebral beyaz maddede genel değişiklikler gösteren diğer çalışmalarla uyumludur (15,16). COVID-19 ile bağlantılı kognitif değişiklikleri inceleyen bir derlemede ise bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonansın (MR) kullanıldığı yapısal nörogörüntüleme incelemelerinde herhangi bir spesifik değişiklik tespit edilmemiştir (17).

Bu bulgular, hafif dinamik değişikliklerle ilişkili olabilecek bir dejeneratif öncesi aşamaya işaret eden dinamik nörogörüntüleme yaklaşımlarına kıyasla, COVID-19'un beyin yapıları üzerindeki yalnızca güçlü ve kalıcı etkilerini gösteren belirgin bilişsel belirtileri olan hastalarda yapısal görüntülemenin özel bir rol oynadığını göstermektedir. Bu, yapısal beyin görüntülemenin, nörobiyolojik belirteçleri tanımlama ve teşhis ve tedaviye rehberlik etme konusunda, bu başlangıç aşamalarındaki daha önceki dinamik değişikliklerin aksine, benzersiz potansiyeli ile uyumludur (16).

Entorhinal korteks (EK), parahipokampal girusun ön kısmında, hipokampus ile trans-entorhinal bölge arasında yer alır. EK, neokorteks ve hipokampusu birbirine bağlayan bir arayüz görevi görerek limbik devre içinde önemli bir rol oynar (18). Birçok çalışma, EK'nin Alzheimer hastalığı (AH) ile ilişkili erken patolojik değişikliklere karşı özellikle hassas olduğu gözlemlenen epizodik hafızanın kodlanmasında önemli bir rol oynadığını öne sürmüştür (19,20), bu nedenle EK'deki nöronal kayıp dikkat ve hafıza bozuklukları sergilemesi şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, EK'nin öncelikle kortikal bölgeleri ve hipokampusu birbirine bağlayan bir kanal görevi gördüğü yönündeki yaygın görüşe rağmen, son araştırmalar EK ve hipokampusun kısmen örtüşen de olsa ayrı bağlantı ağlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, bu beyin bölgelerindeki bozuklukların farklı işlevsel ve bilişsel durumlara yol açabileceği anlamına gelmektedir (21).

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışma, bilişsel bozuklukta işlevsel ve yapısal değişiklikler arasında potansiyel bir ara aşamayı temsil eden belirli bir zaman diliminde (12> ay) hafif COVID-19 enfeksiyonu olan homojenize bir hasta popülasyonunda nöropsikolojik

performansla bağlantılı olarak spesifik kortikal kalınlık parametrelerini değerlendirmiştir. Amacımız, bilişsel bozukluğu olan COVID-19 hastalarında daha önceki dinamik nörogörüntüleme çalışmamızın bağlantı değişiklikleri için daha önce gösterdiği gibi (22), COVID-19 ile ilişkili bilişsel bozuklukta telafi edici bir şekilde kritik bir rol oynayabilecek çeşitli beyin yapılarına kıyasla kortikal kalınlığın potansiyel değerini göstermektir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmaya medikal veya ilgili nörolojik/psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan (majör depresif bozukluk, Parkinson hastalığı, inme, normal basınçlı hidrosefali, subdural hematoma, beyin tümörleri vb.) SARS-Cov-2 testi pozitif olan 15 hastayla; yaş-egitim düzeyi eşleştirilmiş sağlıklı kontrol (n=16) grubu hastanenin sağlık siteminden belirlenerek dâhil edildi. COVID-19 grubu katılımcıları, pozitif COVID-19 test sonuçları ortaya çıktıktan sonraki 12 ay içinde taranmıştır. Tüm katılımcıların tıbbi geçmişleri incelenerek fizik muayeneleri ve yapısal görüntülemeleri yapılmıştır. Kapsamlı bilişsel değerlendirme testi olarak Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği - Kognitif Alt Testi (ADAS-Cog) kullanılmıştır. Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2023/09).

Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği - Kognitif Alt Testi (ADAS-Cog)

ADAS-Cog, Alzheimer hastalığında görülen bilişsel ve bilişsel olmayan işlev bozukluklarının değerlendirilmesi için özel olarak tasarlanmış bir ölçektir. ADAS-Cog, Alzheimer hastalığıyla ilgili klinik araştırmalarda en yaygın kullanılan testtir. Türk toplumuna uyarlanması, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Mavioğlu ve ark. tarafından yapılmıştır (23).

Orjinal ADAS-Cog (24), bilişsel işlevi değerlendiren 11 madde vardır. Toplam ADAS-Cog puanı 0-70 arasında değişir ve daha yüksek puanlar daha fazla kognitif bozulmaya işaret eder. Ana alanlar hafıza, dil, uygulama ve yönelimi içerir. İlk dokuz madde için 48 puan verilirken; son iki madde, kelime hatırlama ve tanıma için 22 puan olmak üzere toplamda 70 puan alma olasılığı vardır. Test performansı, sıralı komutları takip etme, nesnelerin ve parmakların isimlendirilmesi, konstrüksiyonel apraksi, ideasyonel apraksi, oryantasyon, 10 maddeli kelime hatırlama ve 12 maddelik kelime ve 12 adet kıyaslanan kelime listesini tanıma görevindeki hatalar değerlendirilir. Yüksek puanlar daha fazla bilişsel bozulmayı yansıtır.

Veri İşleme

Kortikal kalınlık, yüzey alanı ve gri madde hacmini kapsayan kortikal morfolometri analizleri FreeSurfer sürüm 7.4.0 yazılımında değerlendirildi (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) (25). Katılımcıların beyinlerinin tüm segmentasyonu, FreeSurfer'a entegre edilmiş otomatik recon-all pipeline aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Bu işlem hattı, hareket düzeltme, çoklu volümetrik T1 ağırlıklı görüntülerin ortalamasını alma, deformasyon olablen bir şablon modeli kullanarak skull stripping, Talairach alanına otomatik kayıt, subkortikal beyaz madde ve derin gri madde hacimsel yapılarının segmentasyonu, yoğunluk normalizasyonu, gri madde ve beyaz madde sınırlarının mozaiklenmesi, otomatik topoloji düzeltmesi, gri/beyaz ve gri/beyin omurilik sıvısı sınırlarının hassas yerleşimi için yoğunluk gradyanları tarafından yönlendirilen yüzey deformasyonu gibi bir dizi adımı kapsamaktadır (26). Hassas görsel denetimler gerçekleştirilmiş ve gerektiğinde manuel ayarlamalar Fisch ve ark. tarafından belirtilen kontrol noktalarına göre yapılmıştır (27). Kayıt işleminin ardından beyin yüzeyi Destrieux Atlas parselasyon şeması kullanılarak 148 bölgeye (her hemisfere 74 bölge) ayrılmıştır. Bu çalışma kapsamında, Destrieux Atlas tarafından tanımlanan kortikal parselasyon kullanılarak her bir bölge için

ortalama kortikal hacim (mm³ cinsinden), yüzey alanı (mm² cinsinden) ve kortikal kalınlık (mm cinsinden) değerleri elde edilmiştir. Genel beyin büyüklüğü ve yapısındaki bireysel farklılıkları hesaba katmak amacıyla her katılımcı için intracranial volüm de ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi ve normallik doğrulaması, hasta sayısının az olması nedeniyle Shapiro-Wilks testi kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler Student's t Testi ile (ortalama, standart sapma olarak sunulmuştur), normal dağılım göstermeyen veriler ise Mann-Whitney U testi ile (medyan, çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir) analiz edilmiştir. ADAS-Cog skoru ile sağ entorhinal kalınlık arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Veriler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) Windows sürümü 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak analiz edilmiştir. P <0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Demografik Özellikler ve Klinik Karakteristikler

Tüm katılımcıların (n=31) demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Mann-Whitney U testi iki grup arasında yaş ve eğitim

açısından fark olmadığını ortaya koymuştur (sırasıyla p=0,549 ve p=0,857). Bununla birlikte, COVID-19 sonrası grupta (n=15) kontrol grubuna (n=16) göre anlamlı derecede daha kötü ADAS-Cog skorları kaydedildi (Student's t-test p<0,001). Ayrıca hasta grubunda sağ EK anlamlı olarak artmıştı (Mann-Whitney U testi, p=0,006) (Tablo 1).

Ayrıca tüm örneklemde yapılan korelasyon analizi entorhinal kortikal kalınlık ile ADAS-Cog skorları arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya çıkarırken (Pearson's r=0,363, p=0,045), ADAS-Cog ile entorinal volüm arasında ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Post-COVID-19 hastalarından anosmisi olan (n=7) ve olmayanları (n=8) karşılaştırdığımızda, sağ EK kalınlığı ortalamasında anlamlı bir fark olmadığını (Student's t-test, p=0,789), ancak anosmisi olan hastaların ADAS-Cog skorlarının anosmisi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu (Student's t-test, p=0,046) tespit ettik. Bu sonuç anosmisi olan hastalarda anlamlı bir bilişsel bozulma olduğunu gösterdi (Tablo 3).

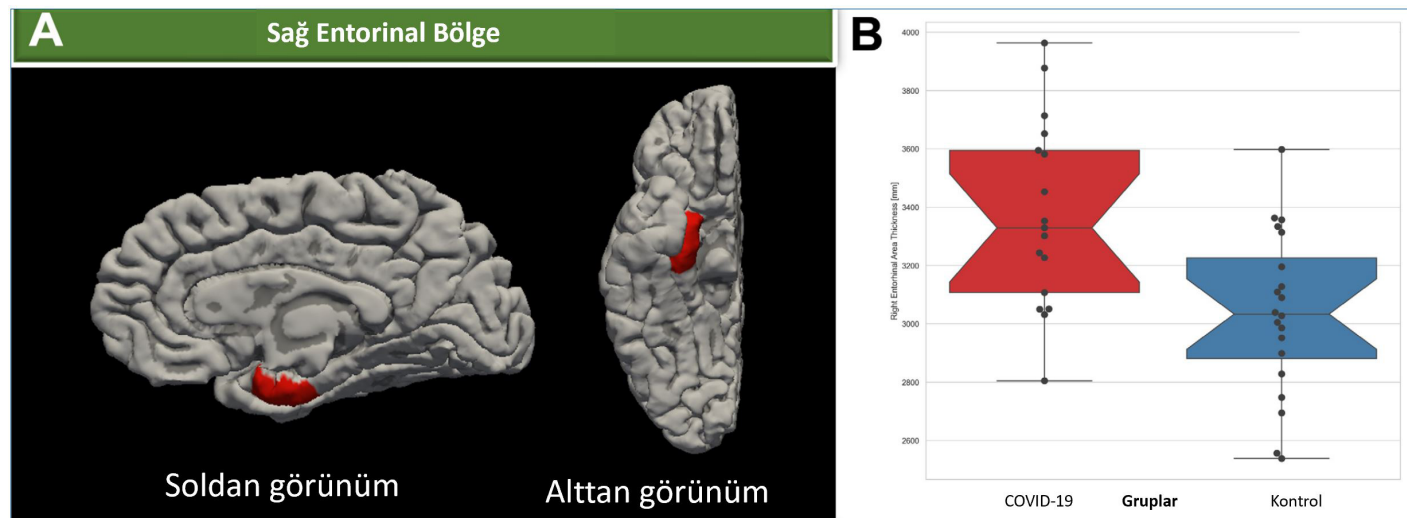
Kortikal Ölçümlerde Grup Farklılıkları

COVID-19 sonrası enfeksiyonlardan sonra kortikal ölçümlerde değişiklikler meydana geldiği hipotezini test etmek için, Freesurfer üzerinde kortikal parselasyonun ardından region of interest (ROI) tabanlı

Tablo 1. COVID-19 geçiren hastaların klinik özelliklerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Değişkenler	COVID 19 (n=15)	Kontrol (n=16)	p
Yaş (yıl, median, IQR)	32 (10,5)	27 (21,3)	0,549
Eğitim (yıl, median, IQR)	12 (4)	13 (4)	0,857
ADAS-Cog (ortalama ± SD)	8,06±2,26	5,16±2,09	0,001*
Sağ entorinal kalınlık (ortalama ± SD)	3,37±0,32	3,04±0,3	0,006*
Sağ entorinal volüm (median, IQR)	1750 (306)	1840 (361)	0,346

ADAS-Cog: Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği - kognitif; IQR: interquartile range; n: hasta sayısı, SD: standard sapma (±); *p: Student's t test, <0,05; normal dağılım gösteren data Student's t testiyle, normal dağılıma uymayan data ise Mann-Whitney U test ile analiz edildi.



Şekil 1. A, B. Gri cevher kalınlığının gruplar arasında karşılaştırılması. COVID-19 geçiren hastalarda sağ entorinal korteks kalınlığı kontrol grubuna göre arttığı gözlemlendi (A). Sağ entorinal korteks kalınlığının hasta ve kontrol grubu arasında box plot ile gösterimi (B) (COVID-19 geçiren hastalar > kontrol, p=0,006).

Tablo 2. Örneklemde, ADAS-Cog ile sağ entorinal korteks kalınlığı ve sağ entorinal volüm arasında korelasyon analizi

ADAS-Cog	Pearson's r	Sağ entorinal korteks kalınlığı	Sağ entorinal volüm
		0,363	-0,316
	df	29	35
	p	0,045*	0,056

ADAS-Cog: Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği - kognitif; Pearson's r: Pearson's korelasyon katsayısı; df: özgürlük derecesi.

Tablo 3. COVID-19 geçirdikten sonra anozmisi olan ve olmayan hastalar arasında klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Anozmili hastalar (n=7)	Anozmisi olmayan hastalar (n=8)	p
Yaş (ortalama ± SD)	33 (11,6)	35 (8,6)	0,714
Eğitim (yıl, median, IQR)	14 (0,27)	12 (0,42)	0,865
ADAS-Cog (ortalama ± SD)	9,28 (2,36)	7 (1,63)	0,046*
Sağ entorinal kalınlık (ortalama ± SD)	3,39 (0,3)	3,34 (0,35)	0,789
Sağ entorinal volüm (ortalama ± SD)	1728±212	1834±466	0,837

ADAS-Cog: Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği - kognitif; IQR: interquartile range; n: hasta sayısı, SD: standard sapma (±); *p: Student's t test, <0,05; normal dağılım gösteren data Student's t testiyle, normal dağılıma uymayan data ise Mann-Whitney U test ile analiz edildi.

analizler gerçekleştirdik. COVID-19 sonrası ve kontrol katılımcılarının grup karşılaştırması, COVID-19 sonrası hastalarda sağ EK'de kortikal kalınlıkların kontrollere göre önemli ölçüde ($p=0,006$) daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 1, Şekil 1). Korelasyon analizi de tüm grupta entorinal kortikal kalınlık ile ADAS-Cog skorları arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (Pearson's $r=0,363$, $p=0,045$, Tablo 2). En son literatüre göre, entorinal kalınlık intrakraniyal hacim ile korele olmadığından eTIV için adjustment yapılmasına gerek görülmedi (28).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hafif semptomları olan SARS-COVID-19 ile enfekte hastaların bilişsel skorları ve entorhinal korteks kalınlıkları sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde artış sergilemiştir. Bulgularımız, EK'in kognitif bozuklukta belirli bir bilişsel rol oynadığını gösteren önceki sonuçlarla uyumluluk gösterdi (20). Coutureau ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada (29) EK'nin çalışma ve uzamsal hafıza gibi belirli bilişsel işlevlerdeki kritik rolünü göstermesi bu duruma iyi bir örnektir. Ayrıca entorinal korteks hacmindeki azalmanın erken AH patogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir; bu durumun erken EK atrofisini tespit etmenin erken dejeneratif demans için yararlı bir biyobelirteç olduğu takip eden çalışmalarla ortaya konmuştur (19,20,29).

Ayrıca sağ EK, koku alma ve bilişsel işlevler arasında köprü kuran iyi bilinen bir bölgedir ve COVID-19 hastalarında, özellikle başlangıçta bilişsel bozukluk ve koku alma işlev bozukluğu ile başvuranlarda etkilendiği bildirilmiştir (30). Bu aynı zamanda SARS-CoV-2 ile ilişkili nöro-enflamasyonun EK hacimlerinde azalmaya yol açarak; COVID-19 sonrası hastalarda gözlemlenen kritik hafıza değişikliklerine yol açabileceğine dair son verilerle de uyumludur (30) ve bu bulgu hafif bilişsel bozukluğu olanlarda ve AH hastalarında zaten doğrulanmıştır (21). Ancak bu çalışmada EK hacminde azalma yerine kalınlıkta artış ortaya çıkmıştır. Yukarıda açıklandığı üzere, nörolojik ve nörolojik olmayan hastalıklarda bilişsel bozuklukta azalmış EK hacimlerinin rolüne ilişkin geleneksel görüşten farklı olarak dikkatle yorumlanmalıdır. Ayrıca uzun süreli COVID-19 hastalarında hafıza sorunlarını açıklamak için EK kalınlığının (solid volumetrik değişikliklerin aksine) ayrı rolünün dinamik doğasına dikkat edilmelidir (31). Volüm analizimiz hasta ve kontrol grubu arasında EK volümleri arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya çıkardı. Bu nedenle çalışmamızda, EK'nin dinamik doğası ve hastalıklı durumlarda volüm değişikliklerine kıyasla hızlı adaptasyon kapasitesi göz önüne alındığında volüm değişikliklerine ek olarak EK kalınlığının değerlendirilmesi makul görünüyordu.

Başka bir şekilde ifade edersek, sonuçlarımız EK'de artan entorinal kalınlıklar ve daha kötü bilişsel skorlar arasında anlamlı bir korelasyonla doğrulanan bir kompensatuvar morfolojik yanıt olarak önerebilir. Bu nedenle, anlamlı olmayan hacimsel değişikliklere rağmen artan kalınlık değerlerine ilişkin bulgularımız, hipokampal bağlantının arttığını gösteren kognitif bozukluğu olan COVID-19 sonrası hastalardaki son dinamik nörogörüntüleme verileriyle uyumludur (32).

Hipokampus ve koku korteksinin EK'ye yakınlığı, EK'deki nöropatolojik değişikliklerin, COVID-19 hastalarında erken koku alma bozukluklarına ve bilişsel bozulmaya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (33). Anozmisi olan hastaların bilişsel işlevleri daha zayıf olmasına rağmen, çalışmamızda anozmisi olan ve olmayan hastalar arasında EK hacmi veya kalınlığında anlamlı bir fark bulamadık. Bu durum hasta grubundaki örneklem büyüklüğünün ($n=15$) küçük olmasına, sadece yedi hastada anozmi görülmesine bağlanabilir ve çalışmamızın bir sınırlılığı olarak değerlendirilebilir.

Burada, EK kalınlığının esnek rolünün, kortikal kalınlıktaki değişikliklerin bifazik modelini öneren son kanıtlarla tutarlı olduğunu belirtmek gerekir; bu modelde, düşük kalınlıktan ziyade daha yüksek bir kalınlık çok erken AH patolojisi ile ilişkilidir ve artan kortikal kalınlığın gelecekteki düşüşten önce gelebileceği fikrini destekler (34).

Sonuç olarak, bulgularımız COVID-19'un nörodejeneratif doğasını doğrulamakla kalmıyor (35-38), aynı zamanda daha önce bildirilen bilişsel bozukluklara ilişkin dinamik görüntüleme verilerine ve COVID-19 hastalarında bildirilen (7,14,39-41) belirli bir ağ aktivitesine ek olarak spesifik/hızlı adaptif yapısal değişikliklerin de fark edilebileceğini ve nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklar için yeni tedavi yolları açabileceğini ortaya koyuyor.

Spesifik beyin bağlantısında azalmış bilişsel puanlar ile anozmi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren önceki literatüre rağmen, küçük örneklem büyüklüğünün, COVID-19/anozmisi grubunda bilişsel puanların önemli ölçüde azaldığına dair bulgularımızı yorumlamada bir sınırlama olarak değerlendirilebileceğini belirtmek önemlidir (42,43). Bununla birlikte, entorinal korteksin neokorteks ve hipokampus arasındaki birincil arayüz rolü göz önüne alındığında, entorinal korteksle ilgili adaptif değişikliklere odaklanan gelecekteki çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonunu takiben gelişen nörodejeneratif mekanizmaya ışık tutacaktır.

Teşekkür: Yazarlar, bu çalışma kapsamında İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık ve Teknoloji Araştırma Enstitüsü'ne (SABİTA) değerli katkılarından dolayı teşekkür eder.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2023/09).

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılardan çalışmaya katılımları öncesinde yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma, etik standartlara ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ŞÇ, BY, LH; Tasarım- ŞÇ, BY, LH; Denetleme- ŞÇ, BY; Malzemeler- Lİ, DS, RK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- SA, BA, HAV; Analiz ve/veya Yorum- ŞÇ, BY, LH, EÖÖ; Literatür Taraması- Lİ, DS, RK; Yazıyı Yazan- ŞÇ, BY; Eleştirel İnceleme- ŞÇ, BY, EÖÖ, LH.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen herhangi bir fon sağlayıcı kuruluş tarafından özel bir hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720. [\[Crossref\]](#)
2. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683-690. [\[Crossref\]](#)
3. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020;2:fcaa069. [\[Crossref\]](#)
4. Ermis U, Rust MI, Bungenberg J, Costa A, Dreher M, Balfanz P, et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurol Res Pract*. 2021;3:1-12. [\[Crossref\]](#)
5. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML, et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021;27:191-195. [\[Crossref\]](#)
6. Akıncı B, Oğul ÖE, Hanoğlu L, Kulaç B, Ören D, Ulu O, et al. Evaluation of cognitive functions in adult individuals with COVID-19. *Neurol Sci*. 2023;44:793-802. [\[Crossref\]](#)
7. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604:697-707. [\[Crossref\]](#)
8. Manca R, De Marco M, Ince PG, Venneri A. Heterogeneity in regional damage detected by neuroimaging and neuropathological studies in older adults with COVID-19: a cognitive-neuroscience systematic review to inform the long-term impact of the virus on neurocognitive trajectories. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:646908. [\[Crossref\]](#)
9. Henneghan AM, Lewis KA, Gill E, Kesler SR. Cognitive impairment in non-critical, mild-to-moderate COVID-19 survivors. *Front Psychol*. 2022;13:770459. [\[Crossref\]](#)
10. Matos AdeMB, Dahy FE, de Moura JVL, Marcusso RMN, Gomes ABF, Carvalho FMM, et al. Subacute cognitive impairment in individuals with mild and moderate COVID-19: a case series. *Front Neurol*. 2021;12:678924. [\[Crossref\]](#)
11. Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breivte MH, Chwiczczuk LJ. Cognitive impairment after COVID-19 - a review on objective test data. *Front Neurol*. 2021;12:699582. [\[Crossref\]](#)
12. Ghaderi S, Olfati M, Ghaderi M, Hadizadeh H, Yazdanpanah G, Khodadadi Z, et al. Neurological manifestation in COVID-19 disease with neuroimaging studies. *Am J Neurodegener Dis*. 2023;12:42-84.
13. Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T, Thurow J, Wagner D, Frings L, et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med*. 2021;62:910-915. [\[Crossref\]](#)
14. Voruz P, Cionca A, Jacot de Alcantara I, Nuber-Champier A, Allali G, Benzakour L, et al. Brain functional connectivity alterations associated with neuropsychological performance 6-9 months following SARS-CoV-2 infection. *Hum Brain Mapp*. 2023;44:1629-1646. [\[Crossref\]](#)
15. Petersen M, Nägele FL, Mayer C, Schell M, Petersen E, Kühn S, et al. Brain imaging and neuropsychological assessment of individuals recovered from a mild to moderate SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120:e2217232120. [\[Crossref\]](#)
16. Huang Y, Ling Q, Manyande A, Wu D, Xiang B. Brain imaging changes in patients recovered from COVID-19: a narrative review. *Front Neurosci*. 2022;16:855868. [\[Crossref\]](#)
17. Tavares-Junior JWL, de Souza ACC, Borges JWP, Oliveira DN, Siqueira-Neto JI, Sobreira-Neto MA, et al. COVID-19 associated cognitive impairment: a systematic review. *Cortex*. 2022;152:77-97. [\[Crossref\]](#)
18. Braak H, Braak E. On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina-specific pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 1985;68:325-332. [\[Crossref\]](#)
19. Igarashi KM. Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 2023;46:124-136. [\[Crossref\]](#)
20. Zhou M, Zhang F, Zhao L, Qian J, Dong C. Entorhinal cortex: a good biomarker of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 2016;27:185-195. [\[Crossref\]](#)
21. Khan UA, Liu L, Provenzano FA, Berman DE, Profaci CP, Sloan R, et al. Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2014;17:304-311. [\[Crossref\]](#)
22. Yulug B, Ayıldız B, Ayıldız S, Sayman D, Salar AB, Çankaya S, et al. Infection with COVID-19 is no longer a public emergency: but what about degenerative dementia? *J Med Virol*. 2023;95:e29072. [\[Crossref\]](#)
23. Mavioglu H, Gedizlioglu M, Akyel S, Aslaner T, Eser E. The validity and reliability of the Turkish version of Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) in patients with mild and moderate Alzheimer's disease and normal subjects. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:259-265. [\[Crossref\]](#)
24. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141:1356-1364. [\[Crossref\]](#)
25. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Hagren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53:1-15. [\[Crossref\]](#)
26. Zhang X, Luo Q, Wang S, Qiu L, Pan N, Kuang W, et al. Dissociations in cortical thickness and surface area in non-comorbid never-treated patients with social anxiety disorder. *EBioMedicine*. 2020;58:102910. [\[Crossref\]](#)
27. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33:341-355. [\[Crossref\]](#)
28. Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. The cortical signature of prodromal AD. Regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*. 2009;72:1048-1055. [\[Crossref\]](#)
29. Coutureau E, Di Scala G. Entorhinal cortex and cognition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:753-761. [\[Crossref\]](#)
30. De Luca P, Marra P, La Mantia I, Salzano FA, Camaioni A, Di Stadio A. Entorhinal cortex and persistent olfactory loss in COVID-19 Patients: a neuroanatomical hypothesis. Comment on Fiorentino et al. Correlations between persistent olfactory and semantic memory disorders after SARS-CoV-2 infection. *Brain Sci*. 2022;12:714. *Brain Sci*. 2022;12:850. [\[Crossref\]](#)
31. Di Stadio A, Brenner MJ, De Luca P, Albanese M, D'Ascanio L, Ralli M, et al. Olfactory dysfunction, headache, and mental clouding in adults with long-COVID-19: what is the link between cognition and olfaction? A cross-sectional study. *Brain Sci*. 2022;12:154. [\[Crossref\]](#)
32. Juottonen K, Lehtovirta M, Helisalmi S, Riekkinen Sr PJ, Soininen H. Major decrease in the volume of the entorhinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein E ε4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:322-327.
33. Besteher B, Rocktäschel T, Garza AP, Machnik M, Ballez J, Helbing D-L, et al. Cortical thickness alterations and systemic inflammation define long-COVID patients with cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2024;116:175-184. [\[Crossref\]](#)
34. Williams ME, Elman JA, Bell TR, Dale AM, Eyler LT, Fennema-Notestine C, et al. Higher cortical thickness/volume in Alzheimer's-related regions: protective factor or risk factor? *Neurobiol Aging*. 2023;129:185-194. [\[Crossref\]](#)
35. Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I, Endres M, Geritz J, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: a prospective multicentre study. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101651. [\[Crossref\]](#)
36. Li C, Liu J, Lin J, Shang H. COVID-19 and risk of neurodegenerative disorders: a Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry*. 2022;12:283. [\[Crossref\]](#)
37. Mazaika PK, Fumiko H, Glover GH, Reiss AL. Respiration response function. *AFNI Software*. *Comp Biomed Res*. 2000;11.
38. Salami A, Pudas S, Nyberg L. Elevated hippocampal resting-state connectivity underlies deficient neurocognitive function in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:17654-17659. [\[Crossref\]](#)
39. Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, Habert MO, Hesters A, Le Guennec L, et al. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2543-2557. [\[Crossref\]](#)
40. Yulug B. Neuroprotective treatment strategies for post-stroke mood disorders: A mini-review on atypical neuroleptic drugs and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Brain Research Bulletin*. 2009;80:95-99. [\[Crossref\]](#)
41. Hanoglu L., Toplutas E., Saricaoglu M., Velioglu H. A., Yildiz S., Yulug B., et al. "Therapeutic role of repetitive transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's and Parkinson's disease: Electroencephalography microstate correlates." *Frontiers in Neuroscience*. 2022; 16: 798558. [\[Crossref\]](#)
42. Wingrove J, Makaronidis J, Prados F, Kanber B, Yiannakas MC, Magee C, et al. Aberrant olfactory network functional connectivity in people with olfactory dysfunction following COVID-19 infection: an exploratory, observational study. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101883. [\[Crossref\]](#)
43. Pirker-Kees A, Platho-Elwischger K, Hafner S, Redlich K, Baumgartner C. Hyposmia is associated with reduced cognitive function in COVID-19: first preliminary results. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2021;50:68-73. [\[Crossref\]](#)