

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 41

COVID-19'un Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisinin Olaya İlişkin Potansiyel Analizi ile Araştırılması

Investigating the Impact of COVID-19 on Cognitive Functions Through Event-Related Potentials Analysis

Erdal EROĞLU¹, Javid SHAFİYEV², Akçay ÖVÜNÇ KARADAŞ³, Ömer KARADAŞ¹¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye³Özel Klinik, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: COVID-19 enfeksiyonu, özellikle merkezi sinir sistemi olmak üzere birçok sistemi etkilemektedir. Bu etkiler, farklı yaş gruplarında farklı düzeylerde gözlemlenmektedir. Literatürde COVID-19 enfeksiyonunun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmasına rağmen, bu etkileri destekleyen nörofizyolojik testleri içeren araştırmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 enfeksiyonunun yaşa göre bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini nörofizyolojik parametrelerle ortaya koymaktır.

Yöntem: Bu prospektif çalışma, Haziran 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasında COVID-19 kliniğinde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında, PCR ile doğrulanmış hafif-orta şiddette COVID-19 geçiren, 50 yaş altı ve 65 yaş üstü bireyler ile PCR negatif, 50 yaş altı ve 65 yaş üstü bireylerden oluşan kontrol grubu yer almaktadır. Hariç tutma kriterleri arasında ise 18 yaş altı bireyler, her iki grupta da bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek demans gibi hastalıkları olan bireyler ve ağır klinik tabloya sahip COVID-19 hastaları bulunmaktadır. Hastaneye yatırılan COVID-19 PCR pozitif hastalarda, yatışın birinci gününde

ve taburculuktan sonraki 60. günde N200/P300 latansları ve N2P3 amplitüdüleri ölçülmüştür. PCR negatif bireylerde ise ölçümler yalnızca yatışın birinci gününde yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma, 48 COVID-19 PCR pozitif hasta ile 47 PCR negatif bireyden (kontrol grubu) oluşan bir kohortu kapsamaktadır. COVID-19 PCR pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, PCR pozitif grupta 50 yaş altı ve 65 yaş üstü bireyler arasında olaya ilişkin potansiyeller açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0,05$). Taburculuktan sonra, 50 yaş altı grupta 60. günde anlamlı bir iyileşme gözlenirken ($p<0,05$), 65 yaş üstü grupta istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamız, COVID-19'un bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu ve bu etkinin yaş ilerledikçe daha belirgin hale geldiğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Biliş, COVID-19, N200, olaya ilişkin potansiyeller, P300

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 infection affects many systems, particularly the central nervous system. These effects are observed at different levels across various age groups. Although there are studies in the literature examining the negative effects of COVID-19 infection on cognitive functions, research including neurophysiological tests supporting these effects is limited. The aim of this study is to demonstrate the effect of COVID-19 infection on cognitive functions according to age through neurophysiological parameters.

Methods: This prospective study was conducted at the COVID-19 clinic from June 2020 to June 2021. Inclusion criteria comprised PCR-confirmed mild to moderate COVID-19 patients aged under 50 and over 65, as well as a PCR-negative control group comprised of individuals aged under 50 and over 65. Exclusion criteria included individuals under 18 years old, and participants from both the patient and control groups were selected without conditions such as dementia that could influence cognitive functions, as well as severe clinical presentations of COVID-19. In hospitalized patients, N200/P300 latencies and N2P3 amplitudes were measured on the first day of admission and again on the 60th day

post-discharge for those with positive COVID-19 PCR tests. For PCR-negative patients, measurements were taken only once on the first day of admission.

Results: The study encompassed a cohort of 48 COVID-19 PCR-positive patients alongside 47 PCR-negative subjects (constituting the control group). Statistically significant differences were observed between the COVID-19 PCR-positive and negative groups ($p<0.05$). Additionally, significant differences in event-related potentials were found between the PCR-positive groups aged under 50 and those over 65 years ($p<0.05$). After discharge, significant improvement was observed on the 60th day in the group under 50 years of age ($p<0.05$), while no statistically significant improvement was detected in the group over 65 years ($p>0.05$).

Conclusion: Our study demonstrated that COVID-19 has a negative impact on cognitive functions, which becomes more pronounced with advancing age.

Keywords: Cognition, COVID-19, event-related potentials, N200, P300

Cite this article as: Eroğlu E, Shafiyev J, Övünç Karadaş A, Karadaş Ö. COVID-19'un Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkisinin Olaya İlişkin Potansiyel Analizi ile Araştırılması. Arch Neuropsychiatry 2026;63:263–269. doi: 10.29399/npa.29152

Öne Çıkan Noktalar

- Bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda ERP'ler ölçülmüştür.
- COVID-19, bilişsel işlevleri bozar ve bu bozulmanın şiddeti yaşla birlikte artar.
- Bilişsel etkilerin COVID sonrası dönemde de devam edebileceği gözlemlenmiştir.
- Hastalığın şiddeti, bilişsel işlevler üzerinde olumsuz bir etki yaratır.

GİRİŞ

10 Mart 2021 itibarıyla, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), dünya genelinde 117 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve 2,6 milyondan fazla COVID-19 kaynaklı ölüme neden olmuştur (1). SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda hiçbir semptomdan kritik hastalığa kadar değişen klinik tablolar gözlemlenebilmektedir (2).

Koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonu, solunum yollarının yanı sıra merkezi sinir sistemini de etkileyerek nörolojik semptomlara yol açabilir. Başlangıçta klinik bulgular, ağırlıklı olarak solunum yolu tutulumu üzerine odaklanmıştır. Ancak daha sonra hastalığın yalnızca solunum sistemiyle sınırlı kalmadığı, hastaların %30-35'inde nörolojik belirti ve semptomların da görüldüğü anlaşılmıştır (3).

COVID-19 enfeksiyonunun akut evresi boyunca; baş ağrısı, koku kaybı (anosmi), tat alma duyusunda bozulma (disguzi), baş dönmesi, ajitasyon, konfüzyon, bilinç düzeyinde azalma ve inme gibi çok çeşitli nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir. Akut COVID-19 enfeksiyonundan 12 hafta veya daha uzun süre sonra devam eden semptomların sıklığını inceleyen yakın tarihli bir meta-analiz, katılımcıların yaklaşık %22'sinin subjektif veya objektif bilişsel bozukluk yaşadığını ortaya koymuştur. Uzamış COVID (PACS) hastalarında en yaygın nörolojik semptomlar baş ağrısı ve bilişsel problemler olup, bunların dışında birçok nörolojik belirti daha gözlemlenmiştir (4).

Son yıllarda, nöropsikolojik testlere ek olarak, bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde N200 ve P300 gibi olaya ilişkin potansiyeller (ERP'ler) de araştırma laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür ERP'ler, bilişsel süreçlerin değerlendirilmesi ve izlenmesi amacıyla bilimsel araştırmalarda sıkça başvurulan elektrofizyolojik belirteçlerdir (5). N200 potansiyeli, genellikle fiziksel ya da semantik ayırım gerektiren görevler sonrası ortaya çıkar. Fiziksel ayırım görevleri pasif dikkati içerirken, semantik ayırım görevleri seçici dikkati gerektirir. Bu potansiyeller, desen tanıma ve uyarıların sınıflandırılması ile yakından ilişkilidir (6).

P300, ilk olarak Sutton ve arkadaşları (1965) tarafından tanımlanmış olup, en yaygın şekilde çalışılan ERP bileşenlerinden biridir. Genellikle "oddball paradigması" olarak adlandırılan bir deneysel düzende ortaya çıkar; bu düzende rastgele sunulan uyarıların iki kategoriye ayrılır ve katılımcının belirli bir kategoriye ait olan seyrek uyarıyı ya sayarak ya da bir tuşa basarak sınıflandırması istenir. Seyrek olarak sunulan bu 'oddball' (seyrek) uyarıların P300 yanıtını ortaya çıkarır (7).

COVID-19'un bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerini inceleyen literatürdeki çalışmalara bakıldığında, bilişsel fonksiyonların nörofizyolojik belirteçleri olan P300 ve N200 gibi olaya ilişkin potansiyelleri ele alan çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Ayrıca, hem genç hem de yaşlı bireylerde bilişsel fonksiyon bozukluğunun yönü ve süresini değerlendiren araştırmaların da eksikliği göze çarpmaktadır.

Bu çalışmadaki birincil amacımız, COVID-19'un bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini N200 ve P300 potansiyelleri aracılığıyla değerlendirmektir. İkinci amacımız, bu etkinin genç ve yaşlı yaş grupları arasındaki olası farklılıklarını incelemektir. Üçüncü amacımız ise COVID-19'un akut-subakut evresi ile post-COVID dönemi arasındaki bilişsel değişimin yönünü belirlemektir.

YÖNTEM

Hastalar

Bu prospektif çalışma, Haziran 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasında COVID-19 kliniğinde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, PCR ile doğrulanmış hafif ve orta şiddette COVID-19 geçiren, 50 yaş altı ve 65 yaş üstü bireyler ile PCR-negatif olan ve aynı yaş aralıklarında yer alan kontrol gruplarını kapsamaktadır. Dışlama kriterleri arasında 18 yaş altı bireyler yer almakta olup; hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar, bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek demans gibi hastalıkları olmayan ve COVID-19'u ağır klinik tabloyla geçirmeyen bireylerden seçilmiştir. Ayrıca, bellek sorunları nedeniyle herhangi bir tedavi (örneğin B12 takviyesi) almayan katılımcılar tercih edilmiştir. Tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Bu dahil etme ve dışlama kriterlerinin belirlenmesiyle, çalışmaya katılanların belirli bir yaş aralığında ve COVID-19 tanısı almış bireyler olmaları sağlanmıştır. Bu yaklaşım, çalışmanın geçerliliğine katkı sağlamakta ve COVID-19'un bilişsel etkilerinin daha hedeflenmiş bir şekilde analiz edilmesine olanak tanımaktadır.

PCR ile COVID-19 tanısı konmuş hastalar, hastalığın şiddetine göre hafif ve orta şiddetli olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Hafif hastalık: COVID-19'un çeşitli belirti ve semptomlarına sahip bireylerdir (örneğin ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı), ancak nefes darlığı, dispne veya anormal akciğer görüntülemesi yoktur. Orta şiddette hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme sırasında alt solunum yolu hastalığına dair bulgu gösteren ve oda havasında pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu (SpO2) %94 veya üzerinde olan bireylerdir (2).

Yöntem

Bu prospektif çalışma, Haziran 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastaları kapsamaktadır. Hasta grubu, hastanenin polikliniğinde COVID-19 açısından değerlendirilip PCR örneği alınan ve ardından serviste yatarak tedaviye alınan bireylerden oluşmuştur. PCR test sonuçları, örnek alınmadan ortalama 4 saat sonra elde edilmiştir. Test sonuçlarının açıklanmasının ardından, vital bulguları stabil hale getirilen ve test için uygun görülen hastalara yatışın ilk günü ERP ölçümleri yapılmıştır.

Genel durumu test için uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ateşi olan hastalarda ise, hastalığın rutin tedavi sürecinde uygulanan antipiretik ilaçlar (parasetamol) ile ateş düşürüldükten sonra ERP ölçümleri yapılmıştır. ERP ölçümleri sırasında hastaların vücut sıcaklıkları 37°C'nin altındaydı. Çalışma süresince Türkiye Cumhuriyeti'nde Omicron varyantının BA.1 alt tipi daha yaygın olsa da, çalışmada COVID-19 varyantlarına ilişkin veriler yer almamaktadır.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta, çalışmanın yürütüldüğü merkez in pandemi koşulları nedeniyle nöroloji bölümü bünyesinde bir COVID-19 kliniği olarak faaliyet göstermesi ve nörofizyoloji laboratuvarının da bu klinik içinde yer almasıdır. Veriler, elektrofizyoloji laboratuvarında doğrudan hasta ile temas kurularak toplanmıştır. Pandemi sürecinde COVID-19 kliniği olarak yeniden yapılandırılan hastanenin elektrofizyoloji laboratuvarında, PCR-pozitif COVID-19 hastalarında N200/P300 latansları ve N2P3 amplitüdüleri, tedavi başlangıcında ve taburculuktan 60 gün sonra olmak üzere iki kez ölçülmüştür. Öte yandan, COVID-19 şüphesiyle takip edilen ve PCR-negatif sonuç veren bireylerde ise bu ölçümler yalnızca bir kez yapılmıştır. COVID-19 PCR örnekleri, nazofaringeal ve orofaringeal bölgelerden özel sürüntü çubukları kullanılarak toplanmıştır.

COVID-19 şüphesi bulunan katılımcılar ayrı odalarda izole edilmiş ve ilk negatif PCR sonucunun ardından 3 gün sonra test tekrarlanmıştır. PCR testi tekrar negatif çıkan katılımcılar, çalışmanın PCR-negatif grubuna dahil edilmiştir. PCR-negatif katılımcıların uyarılmış potansiyel (ERP) ölçümleri, PCR-pozitif bireylerden farklı odalarda ve farklı cihazlarla yapılmıştır. Tüm yöntemler ilgili kılavuzlara ve düzenlemelere uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Ölçümler

Olaya İlişkin Potansiyeller (ERP'ler)

ERP'ler, nörofizyolojik laboratuvarında standartlaştırılmış bir protokol ve Medelec EMG-EP cihazı (Oxford Instruments Co., Surrey, UK) kullanılarak elde edilmiştir (8). Katılımcıların dış etkilerden minimum düzeyde etkilenmesi amacıyla kayıtlar sessiz bir ortamda, gözler kapalı şekilde gerçekleştirilmiştir. Elektrot yerleşimi, 10-20 sistemine uygun şekilde Fz, Cz ve Pz gibi orta hat noktalarına yapılmış; toprak elektrot Fpz'ye, referans elektrotlar ise mastoid bölgelere yerleştirilmiştir. Ayrıca, göz hareketlerinden kaynaklanabilecek artefaktları azaltmak amacıyla infraorbital (IO) kanal kullanılmıştır.

Elektrot empedansları 5 kΩ'un altında tutulmuştur ve bu, sinyalin doğru şekilde yakalanmasını sağlamak için önemlidir. İstenmeyen frekans bileşenlerinin filtrelenmesi için bant geçiş filtreleme aralığı 0.5–50 Hz olarak ayarlanmıştır. ERP analiz penceresi, işitsel uyarılara karşı beyin tepkilerinin ayrıntılı olarak incelenebilmesi amacıyla 1000 ms olarak belirlenmiştir. Ses şiddeti, belirlenen eşik seviyesinin 40 dB üzerine, genellikle 80 dB olacak şekilde ayarlanmış ve bireysel farklılıklar dikkate alınarak kişiye özgü optimize edilmiştir.

Standart kayıt protokolüne bağlı kalınması, tutarlı ve güvenilir ERP verilerinin elde edilmesini ve işitsel uyarılara karşı beyin tepkilerinin kapsamlı değerlendirilmesini hedeflemiştir. Katılımcıların test sürecini anlamaları ve hazır olmaları adına, test öncesinde bir dakikalık bir sayma görevi verilmiştir. ERP'ler, işitsel oddball paradigması kullanılarak elde edilmiştir; bu bağlamda katılımcılara iki tip sesli uyarı sunulmuştur: sık karşılaşılan (3000 Hz) hedef olmayan ve nadir karşılaşılan (2000 Hz) hedef uyarılar. Her iki uyarı da yaklaşık 80 dB şiddetinde ve 0,7 Hz frekansında her iki kulağa verilmiştir.

Katılımcılardan, 2000 Hz hedef tonlarını saymaları istenirken; 3000 Hz olan hedef olmayan tonlar araya serpiştirilmiştir. Hedef uyarılar rastgele şekilde %20 oranında sunulmuş, kalan %80 ise hedef olmayan tonlardan oluşmuştur. Kayıt boyunca, artefaktsız 40 hedef uyarıya ait ortalama alınarak test gerçekleştirilmiş ve verilerin güvenilirliğini artırmak adına test iki kez tekrarlanmıştır.

Potansiyel analizinde, N200 ile P300 pikleri arasındaki genlik (amplitüd) değeri N200/P300 amplitüdü olarak değerlendirilmiş; N200 ve P300 potansiyellerinin latans değerleri ise orta noktalarına göre hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz, 10-20 sistemine göre orta hatta yer alan Cz elektrodu (CZ-A1 kanalı) üzerinden elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler, çeşitli araştırma alanlarında yaygın olarak kullanılan IBM SPSS Statistics 26 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Anlamlılık sınırı (alfa değeri) olarak 0,05 kabul edilmiştir. Kategorik veriler (cinsiyet, tedavi grupları gibi) için frekans ve yüzdelik oranlar hesaplanmış, sayısal veriler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler içeren tanımlayıcı istatistikler oluşturulmuştur.

Bağımlı değişken verilerinin (örneğin, tedavi sırasında ve taburculuktan 60 gün sonra ölçülen P300 ve N200 latansları ile N2P3 amplitüdü) değerlendirilmesi amacıyla bağımlı gruplarda T testi kullanılmıştır. T testi uygulanmadan önce, verilerin normal dağılım gösterip göstermediği skewness ve kurtosis değerleri incelenerek test edilmiştir.

İki yönlü ANOVA analizi, COVID-19 pozitif ve negatif gruplar arasında, 50 yaş altı ve 65 yaş üstü yaş kategorileri bazında ERP değerlerindeki farkları incelemek amacıyla uygulanmıştır. Bu analizde iki bağımsız değişkenin (COVID-19 durumu ve yaş kategorisi) ERP üzerindeki ana etkileri ve etkileşim etkileri değerlendirilmiştir.

İki yönlü ANOVA analizinden önce, her bir grubun ERP değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Elde edilen p-değerlerinin tüm gruplarda 0,05'in üzerinde olması, verilerin normal dağıldığını göstermiş ve ANOVA için gereken varsayımlar sağlanmıştır.

ANOVA sonucunda anlamlı farklılıklar tespit edilmesi durumunda, hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek amacıyla Tukey HSD post-hoc testi uygulanmıştır. Bu test, gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkları tanımlamıştır.

Ayrıca, yaş ve ölçüm değerleri ile hastalık şiddeti ve ölçüm değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Bu analiz, bağımlı değişken (ölçüm değeri) ile bir veya daha fazla bağımsız değişken (örneğin yaş ve hastalık şiddeti) arasındaki ilişkinin doğrusal olup olmadığını modellemek için kullanılmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik Özellikler:

Çalışma, 48 COVID-19 PCR pozitif hasta ile 47 PCR negatif bireyden (kontrol grubu) oluşan bir kohortu kapsamaktadır. Katılımcıların ortalama yaşı 48,9 (±20) yıl olarak kaydedilmiştir. 65 yaş üstü PCR pozitif hasta grubunun ortalama yaşı 67,8 (±3,1), 50 yaş altı PCR pozitif hasta grubunun ortalama yaşı ise 30,4 (±9,2) olarak bulunmuştur. 65 yaş üstü PCR negatif kontrol grubunun ortalama yaşı 68,5 (±3), 50 yaş altı PCR negatif kontrol grubunun ortalama yaşı ise 31,2 (±10) olarak saptanmıştır. 65 yaş üstü katılımcılar arasında COVID PCR pozitif ve negatif gruplar arasında ortalama yaş bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde, 50 yaş altı iki grup arasında da ortalama yaş bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Katılımcıların %50,5'i (48) erkek, %49,5'i (47) kadındı. PCR pozitif gruplarda, 50 yaş altı grupta erkek oranı %50 (12), 65 yaş üstü grupta ise %54 (13) olarak belirlenmiştir. PCR negatif gruplarda ise 50 yaş altı grupta erkek oranı %47 (11), 65 yaş üstü grupta ise %50 (12) olarak kaydedilmiştir. Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımına ilişkin detaylı bilgiler Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Demografik veriler

Değişkenler	Toplam (n = 95)	50 yaş altı PCR-pozitif grup (n = 24)	50 yaş altı PCR-negatif grup (n = 23)	65 yaş üstü PCR-pozitif grup (n = 24)	65 yaş üstü PCR-negatif grup (n = 24)
Yaş (yıl) Ortalama ± SS	48,9 (20)	30,4 (9,2)	31,2 (10)	67,8 (3,1)	68,5 (3)
Cinsiyet, erkek n (%)	48 (50,5)	50 (12)	47 (11)	54 (13)	50 (12)

SS: standart sapma

Tablo 2. Hastaneye yatışın ilk günü ve ikinci ayda olaya ilişkin potansiyel değerler

		Olaya ilişkin potansiyeller					
		P-300		N-200		N2P3	
		İlk gün (ms) (ortalama ± SS)	P değeri	İlk gün (ms) (ortalama ± SS)	P değeri	İlk gün (µV) (ortalama ± SS)	P değeri
İkinci ay (ms) (ortalama ± SS)	İkinci ay (ms) (ortalama ± SS)	İkinci ay (µV) (ortalama ± SS)					
PCR pozitif gruplar	50 yaş altı PCR pozitif grup	328±6	<0,05	227,6±6,2	<0,05	10,1±0,9	<0,05
		321±5,1		222±5,4		11,4±0,8	
	65 yaş üstü PCR pozitif grup	334±4	0,141	233,2±4	0,132	9±0,6	0,212
		332±3,8		232±4		9,1±0,4	

SS: standart sapma; ms: milisaniye, µV: mikrovolt

Tablo 3. Hastaneye yatışın ilk gününde ana gruplar ile olaya ilişkin potansiyeller arasındaki korelasyon

		Olaya ilişkin potansiyeller					
		P300		N200		N2P3	
		Ortalama ± SS (ms)	P değeri	Ortalama ± SS (ms)	P değeri	Ortalama ± SS (µV)	P değeri
50 yaş altı PCR pozitif grup	65 yaş üstü PCR pozitif grup	328±6	<0,05	227,6±6,2	<0,05	10,1±0,9	<0,05
		334±4		233,2±4		9±0,6	
50 yaş altı PCR pozitif grup	50 yaş altı PCR negatif grup	328±6	<0,05	227,6±6,2	<0,05	10,1±0,9	<0,05
		320±5,4		219,8±4,9		12±0,7	
50 yaş altı PCR negatif grup	65 yaş üstü PCR negatif grup	320±5,4	0,722	219,8±4,9	0,658	12±0,7	0,705
		322,4±4,8		222,7±4,4		11,6±0,9	
65 yaş üstü PCR pozitif grup	65 yaş üstü PCR negatif grup	334±4	<0,05	233,2±4	<0,05	9±0,6	<0,05
		322,4±4,8		222,7±4,4		11,6±0,9	

SS: standard sapma, ms: milisaniye, µV: mikrovolt

Tedavi Süreci ile 60. Gün Arasındaki Olaya İlişkin Potansiyel Değişiklikleri:

COVID-19 PCR pozitif 50 yaş altı hastalarda, hastaneye yatışın ilk gününde toplum ortalamasıyla karşılaştırıldığında P300 (328 ms) ve N200 (227,6 ms) latanslarında uzama, N2P3 (10,1 µV) amplitüdlerinde azalma gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Bu grup 60. günde tekrar olaya ilişkin potansiyeller açısından değerlendirildiğinde, P300 (321 ms) ve N200 (222 ms) latanslarında anlamlı düzeyde kısalma, N2P3 (11,4 µV) amplitüdlerinde ise anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 2).

COVID-19 PCR pozitif 65 yaş üstü hastalarda ise, hastaneye yatışın ilk gününde toplum ortalamasıyla karşılaştırıldığında P300 (334 ms) ve N200 (233,2 ms) latanslarında uzama ve N2P3 (9 µV) amplitüdlerinde azalma gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Bu grup 60. günde yeniden değerlendirildiğinde, değerlerde iyileşme görülmekle birlikte (sırasıyla: 332 ms; 232 ms; 9,1 µV), bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Ana Gruplar Arasındaki Olaya İlişkin Potansiyel Karşılaştırmaları:

50 yaş altı iki ana grup karşılaştırıldığında, PCR pozitif grupta N200/P300 latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama ve N2P3 amplitüdlerinde ise anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (sırasıyla: 227 ms vs. 219 ms; 328 ms vs. 320 ms; 10,1 µV vs. 12 µV) ($p<0,05$) (Tablo 3).

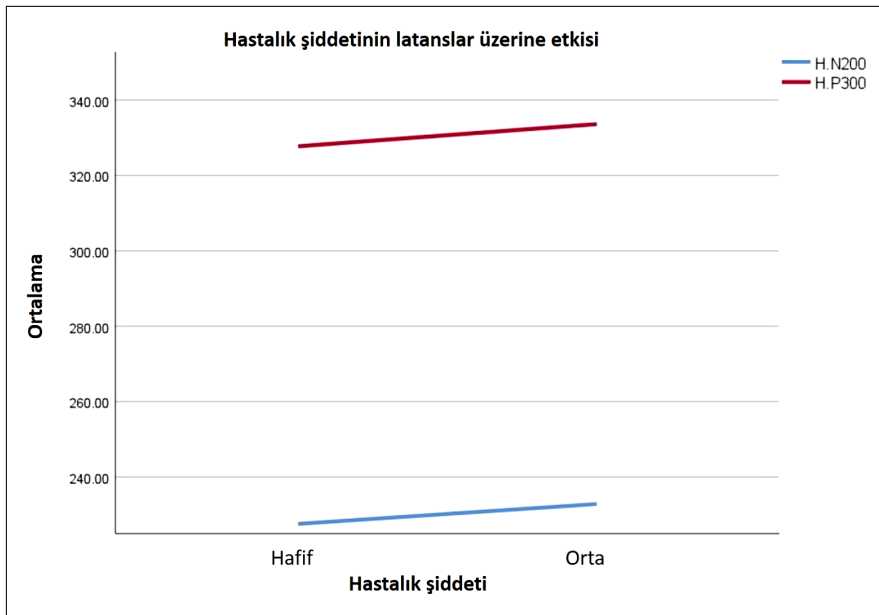
65 yaş üstü iki ana grup karşılaştırıldığında, PCR pozitif grupta N200/P300 latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama ve N2P3 amplitüdlerinde ise anlamlı bir azalma saptanmıştır (sırasıyla: 233 ms vs. 222 ms; 334 ms vs. 322 ms; 9 µV vs. 11,6 µV) ($p<0,05$) (Tablo 3).

PCR pozitif gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, 65 yaş üstü grupta N200/P300 latanslarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzama, N2P3 amplitüdlerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (sırasıyla: 233,2 ms vs. 227,7 ms; 334 ms vs. 328 ms; 9 µV vs. 10,1 µV) ($p<0,05$) (Tablo 3).

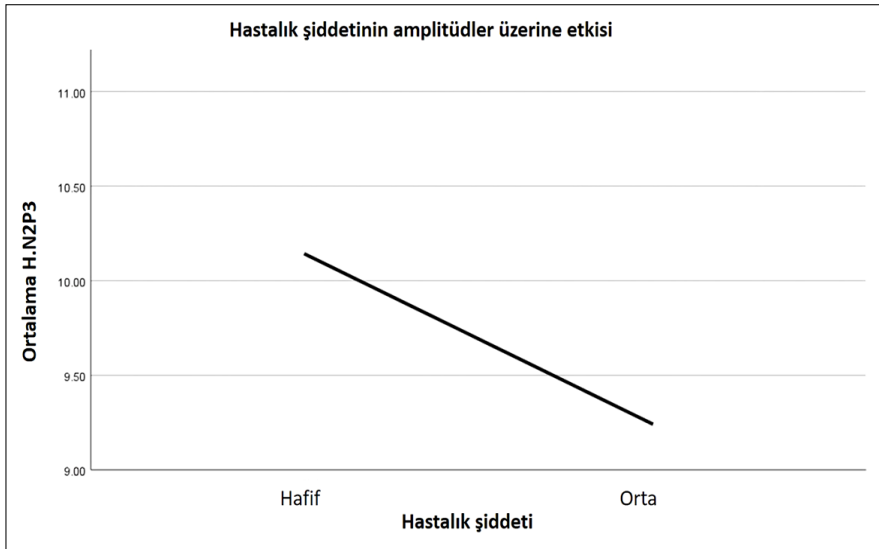
PCR negatif gruplar karşılaştırıldığında, 50 yaş altı ve 65 yaş üstü gruplar arasında N200/P300 latansları ve N2P3 amplitüdüleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla: 219,8 ms vs. 222,7 ms; 320 ms vs. 322,4 ms; 12 µV vs. 11,6 µV) ($p>0,05$) (Tablo 3).

Ayrıca önemli bir bulgu olarak, hastalık şiddeti ile olaya ilişkin potansiyeller arasındaki ilişki incelendiğinde, hastalık şiddetinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Hastalık şiddetinin P300 latansı üzerindeki etkisine yönelik regresyon analizinde R^2 değeri 0.228 olarak bulunmuş ve bu, P300 latansındaki varyansın %22,8'inin Hastalık şiddeti değişkeni ile açıklandığını göstermiştir. ANOVA sonuçları $F(1,46) = 13.598$ ve $p=0,001$ olarak elde edilmiş olup, modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu doğrulamaktadır. Regresyon katsayılar incelendiğinde, sabit (Const) değer 321,836, Şiddet katsayısı ise 5,878 olarak bulunmuş ve bu da hastalık şiddetinin P300 latansını artırıcı yönde etkisi olduğunu göstermiştir.

Benzer şekilde, hastalık şiddetinin N2P3 amplitüdü üzerindeki etkisine yönelik regresyon analizinde R^2 değeri 0.213 olarak bulunmuştur. Bu değer, N2P3 amplitüdündeki varyansın %21,3'ünün hastalık şiddeti tarafından açıklandığını göstermektedir. ANOVA sonuçlarında $F(1,46) = 12.433$ ve $p=0,001$ olarak saptanmış olup, modelin anlamlı olduğunu göstermektedir. Katsayılar incelendiğinde, sabit değer 11,045 iken,



Şekil 1. Hastalık şiddetinin N200 ve P300 latansları üzerindeki etkisini gösteren doğrusal regresyon analizi. *Hastalığın şiddeti bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiye sahiptir.



Şekil 2. Hastalık şiddetinin N2P3 amplitüdlere üzerindeki etkisini gösteren doğrusal regresyon analizi. *Hastalığın şiddeti bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiye sahiptir.

şiddet katsayısı -0,902 olarak bulunmuştur; bu da hastalık şiddetindeki artışın N2P3 amplitüdünde ortalama bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Şekil 1, 2).

TARTIŞMA

Virüsün merkezi sinir sistemine (MSS) yönelik nörotropik doğası göz önünde bulundurularak MSS tutulumu hipotez olarak öne sürülmüştür (9). Hastalığın temelinde yatan yeni tip şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) tarafından tetiklenen sistemik inflamasyon, kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olarak GABAerjik hasara ve beyindeki nöronal dejenerasyona yol açmaktadır (10). Sonuç olarak, pnömone ile ilişkili hipoksik durumlar beyni etkileyerek oksidatif nöronal hasarın ve inflamasyonun artmasına neden olabilir (11).

Uzamış-COVID-19 veya post-COVID-19 sendromu olarak bilinen durum, henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak, yorgunluk, baş ağrısı, dispne ve bilişsel bozukluklar gibi semptomlar, etkilenen kişilerde sıklıkla bildirilmiştir (12). Ortaya çıkan kanıtlar, bazı hastaların akut enfeksiyon fazını takiben yorgunluk, "beyin sisi" veya bilişsel sorunlar gibi semptomlar

yaşadığını ve bu durumun genellikle "Uzamış COVID" olarak adlandırıldığını göstermektedir. Altı aylık bir çalışmada, 73.435 COVID-19 hastasının tıbbi kayıtlarından elde edilen kapsamlı veriler kullanılarak, hastalığın ilk 30 gününden sonra bireylerin ölüm riski, sağlık hizmetleri kaynaklarının kullanımı ve nörobilişsel bozukluklar açısından daha büyük bir yükte karşı karşıya oldukları gösterilmiştir (13). Hastalık ilerledikçe tromboz ve inme riskinin artması da bilişsel bozulmaya katkıda bulunmaktadır. Sınırlı sayıda çalışmalar, deneysel olarak indüklenen serebral hipoperfüzyonun amiloid β birikimini artırabileceğini ve tau ile TDP-43 patolojilerini aktive edebileceğini göstermektedir (14). Ayrıca, başka bir çalışmada, homozigot ApoE e4 mutasyonu taşıyan COVID-19 hastalarında görülebilen koku alma bozukluğunun demans başlangıcını tetikleyebileceği bildirilmiştir (15). Benzer şekilde, PACS patogenezi için, SARS-CoV-2'nin dokularda kalıcı rezervuarlar oluşturması, bağışıklık sistemi disfonksiyonu, otoimmünite veya mikrovasküler hasarlanma gibi çeşitli teoriler öne sürülmüştür (16). Araştırmalar, akut COVID-19 sırasında nörolojik semptomlar yaşayan hastaların artmış sitokin seviyeleri ve nöronal hasarı gösteren belirteçler sergilediğini ortaya koymuştur. Ayrıca, artmış sitokinler veya nöronal hasar belirteçleri ile akut COVID-19 sonrası sekel gelişimi arasında bir ilişki gözlemlenmiştir (17).

PACS ile ilgili nörogörüntüleme araştırmaları tutarsız sonuçlar vermiştir: Bazı çalışmalar, kortikal kalınlık, gri madde hacmi ve serebral kan akışında kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında azalma rapor ederken, diğer çalışmalar ise, beyin özellikle hipokampus ve insula gibi bölgelerinde gri madde hacminde artış bildirmiştir. Ayrıca, beyaz cevher hiperintensiteleri de rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu bulguların genel önemi ve bunların PACS hastalarındaki bilişsel etkilerle olan bağlantısı hala belirsizdir ve şu anda PACS'yi tetikleyen patojenik süreçler konusunda net bir görüş birliği yoktur (18).

Çalışmamızda, COVID-19 PCR testi negatif olan 50 yaş altındaki kontrol grubunun ortalama N200/P300 latansları ve N2P3 amplitüdlerinin, aynı yaş grubundaki COVID-19 PCR pozitif hasta grubuna göre anlamlı şekilde daha kısa latanslı ve daha yüksek amplitüdü olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Benzer şekilde, COVID-19 PCR testi negatif olan 65 yaş üstü kontrol grubunun ortalama N200/P300 latansları ve N2P3 amplitüdlerinin, aynı yaş grubundaki COVID-19 PCR pozitif hasta grubuna göre anlamlı şekilde daha kısa latanslı ve daha yüksek amplitüdü olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Bu veriler, COVID-19 enfeksiyonunun bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermektedir.

COVID-19 PCR-pozitif bireyler arasında farklı yaş grupları karşılaştırıldığında, 50 yaş altı grubun N200/P300 latanslarının anlamlı şekilde daha kısa ve N2P3 amplitüdlerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Buna karşın, COVID-19 PCR-negatif bireylerin 50 yaş altı ve 65 yaş üstü gruplarının karşılaştırılmasında N200/P300 latansları ve N2P3 amplitüdü açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda, COVID-19 PCR-pozitif hastaların tedavi sırasında ve taburculuktan 60 gün sonra yapılan olaya ilişkin potansiyel değişiklikleri karşılaştırdığımızda, 50 yaş altı grupta istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme bulduk ($p<0,05$). Ancak, 65 yaş üstü grup için durum böyle değildi. 65 yaş üstü grup için taburculuktan 60 gün sonra olaya ilişkin potansiyellerde bir iyileşme gözlemlenmiş olsa da, bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Literatür incelendiğinde, COVID-19'un bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini N200/P300 gibi olaya ilişkin potansiyeller aracılığıyla özel olarak değerlendiren çalışmaların sayısı oldukça sınırlı olmakla birlikte, bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesine odaklanan birçok araştırma olduğu görülmüştür. Amalakanti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19 PCR pozitif hastalarda 50 yaş üstü bireylerin bilişsel sonuçlarının daha genç bireylere göre daha düşük olduğu bildirilmiş ve bu sonuç çalışmamızla benzerlik göstermektedir ($p<0,05$). Ancak, çalışmamızdan farklı olarak, kontrol ve hasta grupları arasında genel bilişsel sonuçlar açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemişlerdir ($p>0,05$) (19).

Hosp ve arkadaşlarının MoCA skorlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, COVID-19 hastalarında bilişsel fonksiyonlarda azalma olduğu belirtilmiş ve bu bulgular kendi çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir (20). Méndez ve arkadaşlarının, COVID-19 hastalarında taburculuk sonrası bilişsel fonksiyonları değerlendiren çalışması, bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Onlar da taburculuk sonrası nöropsikolojik değerlendirmeler yaparak bizim bulgularımıza benzer şekilde bilişsel bozulma sonuçlarını kaydetmişlerdir. Ancak, bizim çalışmamızdan farklı olarak, bu araştırma taburculuk öncesi akut-subakut fazda bilişsel bozulmayı değerlendirmemiştir (21).

Negrini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut evrede şiddetli COVID-19 vakalarında MMSE (Mini Mental Durum Muayenesinde) test skorlarında bir bozulma gözlemlenmiştir. Bu çalışma, bilişsel sonuçları değerlendirme açısından bizim çalışmamızla benzerlik gösterse de

yalnızca şiddetli COVID-19 hastalarına odaklanması bakımından farklılık göstermektedir (22).

Crivelli ve arkadaşlarının meta-analizinde, bizim çalışmamıza benzer şekilde, post-COVID dönemde bilişsel bozulmanın, özellikle orta şiddette COVID-19 geçiren hastalarda anlamlı şekilde kötüleştiği gösterilmiştir (23). Bertuccelli ve arkadaşlarının derleme çalışmasında ise, bellek, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar gibi bilişsel fonksiyonların, COVID sonrası dönemde benzer şekilde olumsuz etkilendiği belirtilmiştir (24).

Manera ve arkadaşlarının çalışmasında, COVID-19 hastalarında farklı yaş gruplarında bilişsel bozulmayı karşılaştırırken, daha genç hastaların kısa ve uzun süreli bellek ve yönelim gibi bilişsel fonksiyonlarda daha iyi sonuçlar gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular, yaşlı bireylerin daha belirgin bilişsel bozulma yaşadığını ortaya koyan çalışmamızla uyumludur (25).

Bu çalışmaları incelediğimizde, nörofizyolojik parametreler olan olaya ilişkin potansiyellerin değerlendirilmediği görülmüştür. Bizim bulgularımız, bilişsel bozulmanın yönü açısından literatürle uyumludur. N200/P300 potansiyel araştırmalarının dahil edilmesi ve COVID-19'un akut, subakut ve post-COVID dönemlerindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, bu çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır. Mevcut verilerin, yaşlı ve genç gruplar arasındaki bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri ortaya koyarak literatüre önemli bir katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Çalışmamızın sınırlamalarından biri, kontrol grubundaki katılımcıların PCR test sonuçlarının yeniden test edilerek negatif olduğunun doğrulanmış olmasına rağmen, PCR testinin alındığı güne bağlı olarak yanlış negatif olasılığının, kontrol grubundaki bazı bireylerin gerçek sağlık durumu hakkında endişelere yol açmasıdır. Ayrıca, nörofizyolojik değerlendirmelerle birlikte nöropsikolojik değerlendirmelerin olmaması da çalışmamızın bir diğer sınırlaması olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda, COVID-19'un bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu, bu etkinin şiddetinin yaşla arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, bu etkilerin post-COVID dönemde devam edebileceği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, çalışmamız hastalığın şiddetinin de bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermektedir. COVID-19 sonrası bilişsel bozulmanın yıllar içinde devam edip etmediğini ve bu durumun demans için bir risk faktörü sayılıp sayılmayacağını belirlemek için uzun dönemli takip ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı, 09.06.2020 tarih ve 2020-238 sayılı kararla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılar bilgilendirilmiş ve gönüllü olarak yazılı onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- EE, ÖK; Tasarım- EE, JS, ÖK; Denetleme- EE, ÖK; Malzemeler- ÖK, Veri toplama ve/veya İşlemesi- EE, JS, AÖK, ÖK; Analiz ve Yorumlama- AÖK, JS; Literatür Taraması- EE, JS, AÖK, ÖK; Yazıyı Yazan- EE, JS, AÖK, ÖK; Eleştirel İnceleme- EE, JS, AÖK, ÖK; İstatistiksel Analiz- JS, AÖK

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu makalenin ortaya çıkmasına veya hazırlanmasına yönelik herhangi bir finansman almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers." Ann Clin Transl Neurol. 2021 May 30;8(5):1073-1085. [Crossref]
- Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection (Internet). Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

3. Sonkaya AR, Polat BS, Öztürk B, Düzgün Ü, Karadaş Ö. Cognitive effects of COVID-19. *Medical Science and Discovery*. 2022 Jan 24;9(1):61–65. [\[Crossref\]](#)
4. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022 Mar;101:93–135. [\[Crossref\]](#)
5. Bayazit O. Event-Related Potentials. *Tıp Fakültesi Klinikleri Cilt 1 Sayı 1 - Nisan 2018* (59-65)
6. Shafiyev J, Karadaş Ö. The assessment of the impact of antiepileptic drugs on cognitive functions via N-200/P-300 potentials and neuropsychological measures. *Neurol Sci*. 2024 Oct;45(10):5011–5021. [\[Crossref\]](#)
7. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. Vol. 120, *Clin Neurophysiol*. 2009 Nov;120(11):1883–1908. [\[Crossref\]](#)
8. Karadaş Ö, Shafiyev J, Karadaş AÖ, Şimşek UB, Özenç B, Özmenek ÖA. Assessment of temporal changes in cognitive effects induced by antiepileptic medications in epilepsy patients. *Epilepsy Behav*. 2025 Feb;163:110199. [\[Crossref\]](#)
9. Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Nov;198:106116. [\[Crossref\]](#)
10. 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;129:98–102. [\[Crossref\]](#)
11. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddqi Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020 Nov 23;2(2). [\[Crossref\]](#)
12. Bertucelli M, Ciringione L, Rubega M, Bisiacchi P, Masiero S, Del Felice A. Cognitive impairment in people with previous COVID-19 infection: A scoping review. *Cortex*. 2022 Sep;154:212–230. [\[Crossref\]](#)
13. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2022 May 17;18(5):1047–1066. [\[Crossref\]](#)
14. Baker HA, Safavynia SA, Evered LA. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth*. 2021 Jan;126(1):44–47. [\[Crossref\]](#)
15. Manzo C, Serra-Mestres J, Isetta M, Castagna A. Could COVID-19 anosmia and olfactory dysfunction trigger an increased risk of future dementia in patients with ApoE4? *Med Hypotheses*. 2021 Feb;147:110479. [\[Crossref\]](#)
16. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601–615. [\[Crossref\]](#)
17. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med*. 2022 Jun 21;3(6):100663. [\[Crossref\]](#)
18. Guillén N, Pérez-Millan A, Falgàs N, Lledó-Ibáñez GM, Rami L, Sarto J, et al. Cognitive profile, neuroimaging and fluid biomarkers in post-acute COVID-19 syndrome. *Sci Rep*. 2024 Jun 5;14(1):12927. [\[Crossref\]](#)
19. Amalakanti S, Arepalli KVR, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease*. 2021 Mar 15;32(1):146–149. [\[Crossref\]](#)
20. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021 May 7;144(4):1263–1276. [\[Crossref\]](#)
21. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, et al. Short- term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*. 2021 Sep 13;290(3):621–631. [\[Crossref\]](#) 10.1111/joim.13262
22. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, de Sire A, et al. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Jan;102(1):155–158. [\[Crossref\]](#)
23. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2022 May;18(5):1047–1066. [\[Crossref\]](#)
24. Bertucelli M, Ciringione L, Rubega M, Bisiacchi P, Masiero S, Del Felice A. Cognitive impairment in people with previous COVID-19 infection: A scoping review. *Cortex*. 2022 Sep;154:212–230. [\[Crossref\]](#)
25. Manera MR, Fiabane E, Pain D, Aiello EN, Radici A, Ottonello M, et al. Clinical features and cognitive sequelae in COVID-19: a retrospective study on N=152 patients. *Neurol Sci*. 2022 Jan;43(1):45–50. [\[Crossref\]](#)