

REVIEW

## COVID-19 ve Psikiyatrik Bozukluklar

İhsan OKUR<sup>1</sup>  Ömer Faruk DEMİREL<sup>1</sup> 

1 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. İstanbul

### ÖZET:

COVID-19 pandemisine psikiyatrik bir perspektiften yaklaşılması, klinisyen için önem arzeder. Virüsün merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin tanınması, tüm hekimler için bir avantaj sağlayacaktır. Nöronlardaki ACE-2 proteini dahil olmak üzere pek çok potansiyel patofizyolojik mekanizması olan nCoV-2019, hem primer hem de sekonder nöropsikiyatrik etkilere yol açabilir. Hem nCoV-2019 hem de aynı Coronaviridae ailesinden virüslerin nöropsikiyatrik etkileri üzerine yapılmış literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Kitlessel boyutta sekonder anksiyete, depresyon, stres ortaya çıkarabilir ya da bu semptomları tetikleyebilir veya alevlendirebilir. Belli COVID-19 ilaçlarının psikiyatrik yan etkileri olabileceği gibi psikiyatride kullanılan belli ilaçlar, COVID-19 ilaçlarıyla etkileşime girebilir. Hem COVID enfeksiyonunun psikiyatrik ve nöropsikiyatrik etkileri, hem de enfeksiyona yakalanan hastalarda tanı ve tedavi düzenlemesi önem arz etmektedir. Bu derlemede COVID-19 ve psikiyatri ilişkisini literatür verileri doğrultusunda anlatmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, Psikiyatri, Nöropsikiyatri

### ABSTRACT:

It shows importance to approach COVID-19 pandemic with a psychiatric perspective. To identify the effects of virus on central nervous system, would provide advantage to all physicians. nCoV-2019, which carries many potentials of pathophysiological mechanisms, including ACE-2 protein on neurons. can cause primary and secondary neuropsychiatric effects. Abundant studies were made on the neuropsychiatric effects of nCoV-19, as well as other viruses form Coronaviridae family. The virus can cause, provoke or exacerbate depression, anxiety and stress on a mass scale. As certain COVID-19 medications bear significant psychiatric side-effects, certain psychiatric drugs can also interact with COVID-19 medication. Both the psychiatric and neuropsychiatric effects of COVID infection, and diagnosis and treatment arrangements of patients who have the infection are important. In this review, we aimed to review the relationship between COVID-19 and psychiatry according to the literature.

**Keywords:** COVID-19, Psychiatry, Neuropsychiatry

Cite this article as: Okur İ, Demirel ÖF. COVID-19 ve Psikiyatrik Bozukluklar. Medical Research Reports 2020;3(Supp 1):86-99

Solunum yolu pandemileri ve nöropsikiyatrik semptomlarda artış olduğunu bildiren yazılar 19. yüzyıldan bu yana kaydedilmiştir (1). İspanyol gribi pandemisinin; encephalitis lethargica ya da parkinsonizm gibi geç nörolojik komplikasyonlara yol açtığını ve sonrasında mani, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, hiperaktivite gibi psikiyatrik bulguların ortaya çıktığından bahseden tıbbi yazılar mevcuttur (2). Hatta 1918 pandemisi sonrası influenza ve şizofreni arasında bağlantı kuran, encephalitis lethargica gibi geç nöropsikiyatrik sekellerin ortaya çıkabileceğinden bahseden neredeyse yüzyıllık makaleler de görülebilir (3-5). Pre/postnatal influenza ve belli viral enfeksiyonların şizofreni ve yetişkin psikoza riskini artırdığı bilinmektedir (6-7). 2000 sonrası yakın tarihlerde de; domuz gribi (8), SARS (9), MERS (10) gibi viral solunum yolu enfeksiyonları ile nöbetler, ensefalopati, narkolepsi gibi nöropsikiyatrik semptomlar arasında bağlantılar kurulmuştur.

ABD’de 2020’da yayınlanan bir literatür derlemesinde; COVID-19 ilişkili nöropsikiyatrik sekel ile ilgili güncel bilgiler ve SARS-CoV-2’nin içinde bulunduğu cins olan betakoronavirüs türlerinin yol açtığı nöropsikiyatrik komplikasyonları ve/veya sekelleri ile

karşılaştırılması yer almıştır. Geçmiş koronavirüs salgınlarında akut, haftalar ya da aylar sonra gözlenen; ensefalopati, duygudurum bozuklukları, demyelinizan hastalıklar ve potansiyel immün mekanizmalardan bahsedilmiştir. COVID-19’un yol açabileceği birincil nöropsikiyatrik semptomların mekanizması, olası kronik sekeller farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir (11).

### **Covid 19 Enfeksiyonunda Nöropsikiyatrik Etkilenme: Patofizyolojik Teorileri**

Koronavirüsler, nörotropik özelliği olan virüslerdir (12) ve bulbus olfactorius aracılığı ile beyne invazyon yapabilirler (13). SARS-CoV-2’nin etkileşime girdiği ACE-2 proteini nöronlarda mevcuttur (14). Burun mukozasında ACE-2 ekspresyonu yapan epitelyumun tutulumuna bağlı yalnızca anosmi semptomu ile başvurular bildirilmiştir (15). Anosmi gibi tek başına aguzi ile de başvuran vakalar gözlenmiştir (16).

Farelerde HCoV-OC43’ün doğrudan kronik ensefalit ve nöropsikiyatrik sekellere yol açtığına yönelik çalışma mevcuttur (17). Şiddetli SARS vakalarında beyin omurilik sıvısında SARS-CoV-1 RNA’sı bulunmuştur (18-19).

Troyer ve ark.'nın (2020) önerdiği primer nöropsikiyatrik semptomları açıklayabilecek muhtemel mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır (11):

1. Merkezi sinir sistemine viral invazyon: Solunum yetmezliğinde kısmen; nuc. tractus solitarius, nuc. ambiguus'a migrasyon yapan SARS-CoV-2 suçlanmaktadır (20). Solunum semptomları olmaksızın, yalnızca meningoensefalit ile başvuran COVID-19 vakaları bildirilmiştir (11, 21, 22).
2. Sitokin disregülasyonu: 2008'de yapılan bir çalışmada; transjenik yöntemlerle nöronlarına ACE-2 eksprese ettirilen ve sonradan HCoV ile nazal inokülasyon yaptırılan farelerin nöron ve astrositlerinden TNF-alfa, IL-1, IL-6 salgısı artmış ve nörodejenerasyon meydana gelmiştir (23). MSS'ye doğrudan invazyon olmasa bile belli sitokinler; kan beyin bariyerinin bütünlüğünü bozabilir. Bağışıklık sistemi hücreleri MSS'ye geçerek nörotransmisyonu bozabilir (örn: post-sepsis ensefalopati) (24). COVID-19'a ikincil hemofagositik lenfositosis vakası bile bildirilmiştir (11, 25).
3. Periferal immün migrasyon: Myeloid kökenli hücreler HCoV ile enfekte olabilir (26). Merkezi sinir sistemine göç eden enfekte monositler, mikroglia aktivasyonu ve nöroinflamasyona yol açabilir (27). HCoV, bazı lökositlerde latent kalabilir (28, 29).
4. Postenfeksiyöz otoimmünite: SARS-CoV-1 ve MERS-CoV sonrası Guillain-Barre sendromu ve Bickerstaff beyin sapı ensefaliti bildirilmiştir (30). Moleküler taklit mekanizması, genel anlamda viral enfeksiyon sonrası otoimmüniteyi açıklayabilir (31). Hayvanlarda yapılan HCoV ve multipl skleroz çalışmalarında; bazı otoreaktif lenfositlerin, hem CoV antijenleri hem de insan myelini ile tepkimeye girdiği keşfedilmiştir (11, 26).
5. COVID tedavisine ikincil: Ağır COVID-19 olgularında steroid kullanımını öneren (32, 33, 34) ve önermeyen (35) makaleler mevcuttur. Yüksek doz steroid ile yükleme yapıldığında %35 vakada kognitif bozulma, uyku bozukluğu, deliryum, mani, depresyon, psikoz gibi çeşitli psikiyatrik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. (11, 36, 37)
6. Bağırsaktan translokasyon: COVID-19 hastalarında enfeksiyon

sonrası 5 haftaya kadar dışkıda viral antijenler tespit edilebilir (38). Bağırsak mukozasında ACE-2 ekspresyonu bulunur ve COVID-19 hastalarının %40'ında GIS yakınmaları vardır (39). C. difficile tedavisinde fekal transplantasyon sırasında SARS-CoV-2 bulaşı olasılığından bahsedilmiş ve fekal transplant donörlerine tarama yapılması önerilmiştir (11, 40).

### Koronavirüs ve Nöropsikiyatri

1992'de yapılan bir çalışmada; Parkinson hastalarından alınan BOS analizlerinde, kontrol grubuna göre Anti-HCoV OC43 ve 229E antikörlerinin anlamlı derece yüksek olduğu saptanmıştır (41).

2001'de multipl skleroz ve kontrol grubu üzerinde yapılan nöropatoloji çalışmasında; her ne kadar anlamlı bir sonuca işaret etmese de, bazı hastaların beyin dokularında koronavirüs familyasına ait antijenler tespit edilmiştir (42).

Çin'de 2017'de iki pediatrik hastanede; ensefalit semptomları olan 183 ve 236 çocukta %11 ve %12 oranlarında anti-CoV-IgM saptanmıştır (43). Kontrol grubuna göre serum granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) düzeyi; CoV kökenli solunum yolu ve merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu olan

çocuklarda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Serum granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) düzeyi ise MSS enfeksiyonu olan çocuklarda, solunum yolu enfeksiyonuna kıyasla daha fazla bulunmuştur. MSS enfeksiyonu olan çocukların beyin omurilik sıvısındaki (BOS) IL-6, IL-8, MCP-1 ve GM-CSF düzeyleri, serum örneklerine göre anlamlı olarak daha fazladır. Bu fenomenin patofizyolojisi; GM-CSF'nin, fagositik hücreleri dokuya çekerek hasara yol açmasıyla açıklanmaktadır ve bu nedenle ağır COVID-19 vakalarında GM-CSF'yi hedefleyen, nöropsikiyatrik sekelleri engelleme potansiyeli olan biyolojik ajanlar üzerine çalışılmaktadır (44). Çin'de retrospektif bir çalışmada COVID-19 nedenli exitus vakalarının %20'sinde ensefalopati bildirilmiştir (45). Akut ensefalopati patogeneğinde en çok hipersitokinemi sorumlu tutulmaktadır (46).

Wuhan'da ağır COVID-19 enfeksiyonu olan 88 vakanın yarısında: SVO, ensefalopati, rabdomiyoliz ve lenfopeniye rastlanmıştır (47). Lenfopeni mekanizması; marjinyasyon ve enfekte dokuda sekestrasyon ile açıklanmıştır. Yine Wuhan'da 214 COVID-19 vakası ile yapılan başka bir retrospektif çalışmada da %36,4 oranında nörolojik bulgulara rastlanmıştır (48).

Koronavirüs ailesinin en yeni üyesi olan SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sistemi üzerindeki uzun dönem komplikasyonlarından bahsetmek için henüz erkendir. Yine de COVID-19 ve nöropsikiyatrik bulgular arasında bağlantı kuran çalışmalar mevcuttur. Literatürdeki ilk COVID-19 meningoensefaliti, Japonya'da akut nörolojik bulguları olan bir COVID-19 hastasına yapılan lomber ponksiyonda SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmesiyle yayınlanmıştır (49).

### **Koronavirüs ve Psikopatoloji**

2003'teki SARS salgınından etkilenen vakalarda: psikoz, kronik ensefalit, halüsinasyonlar, mani, depresyon dahil olmak üzere nöropsikiyatrik semptomlar ve uzun dönem psikiyatrik morbiditelerde anlamlı bir artış bildirilmiştir (50, 51). 2011'de yapılan bir çalışmada HCoV-NL63 seropozitifliği ile duygudurum bozuklukları ve özkıyım teşebbüsleri arasında doğrudan ilişki saptanmıştır (52).

2009'da ABD'de ilk kez (veya 2 yıldır stabil seyrederken alevlenen) psikoza giren 106 vaka ve 150 kişilik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada: HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 antijenlerine karşı serumda IgG antikorları ölçülmüştür; ve bunun sonucunda: HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63 IgG pozitifliği ile

yeni başlayan psikoz arasında doğrudan korelasyon bulunmuştur (53).

SARS-CoV-1 atlatan 233 kişi ile yapılan bir çalışmada 3 ila 4 yıl sonrası kontrollerde psikiyatrik bozukluk prevalansı %40'tan fazladır (pre-enfeksiyon prevalansı %3); %27'si ise kronik yorgunluk sendromu kriterlerini karşılamaktadır. Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) %54, depresyon %39, kronik ağrı %32, panik bozukluk %32, OKB ise %15 oranlarında saptanmıştır (54).

Çin toplumu tarafından daha henüz COVID-19 tanınmamış ve kitlesel panik başlamamışken (pandemi nedeni anksiyete ve paniğe ikincil psikoz olasılığı ortaya çıkmamışken), pandeminin başlangıcı ile birlikte ilk başvuru şizofreni vakalarında artış ve bu ilk başvuru vakalarındaki ortalama yaşın anlamlı bir şekilde fazla olduğu tespit edilmiştir (55):

### **Psikiyatrik Epidemiyoloji**

Pandeminin yol açtığı; çalışmama, izolasyon, hastalığa yönelik kaygı gibi etmenler sekonder psikiyatrik rahatsızlıklara yol açabileceği (56) gibi primer bir psikiyatrik bozuklukta da alevlenmeye sebep olabilir. Daha önceden psikiyatrik morbiditesi olmayan 38 yaşındaki bir kadında COVID-19 ile ilgili

obsesyon ve anksiyeteye ikincil ilk psikotik atak (57) ya da ilaç tedavisi stabil seyredirken COVID-19 temalı perseküsyon hezeyanı ile psikotik alevlenme yaşayan vaka (58) bildirilmiştir. COVID-19 anksiyetesine ikincil özkıyım (59, 60) vakaları da mevcuttur.

Psikiyatrik rahatsızlığı olanlarda pnömoni riski artmıştır (61); bu nedenle, dolaylı olarak COVID-19 pnömonisi riskini artırma potansiyalinden bahsedilebilir. Pandeminin oluşturduğu sosyal izolasyon, kaygı, korku, panik ve uzun süreli karantinaya (62) ikincil psikiyatrik semptomlarda artış gözlenebilir (56, 63). Bu artış, özellikle geriyatrik popülasyonda (64) (kadın cinsiyet, yalnız yaşam ve tıbbi komorbiditeler risk faktörüdür) yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır (65). COVID ile doğrudan mücadele eden sağlık çalışanlarında da, bahsedilen semptomlarda artış gözlenebilmektedir (66). Özellikle obsesif kompulsif bozukluğu olan vakalarda; pandeminin getirdiği kontaminasyon anksiyetesi ve temizlik ritüellerindeki rijiditede artış olması bu bozukluğu ağırlaştırmaktadır (67, 68).

Çin'de salgının ilk haftalarında yapılan kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada (69); DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale) ve travmatik olayların etkisini ölçen

IES-R (Impact of Event Scale-Revised-olayların etkisi ölçeği) ölçekleriyle toplumda stres, anksiyete, depresyon ve zihinsel travma bulguları incelenmiştir. Çin'in 100'den fazla şehriden, karantina döneminde %84'ü 20-24 saati evde geçiren 1210 katılımcının; %53'ü IES-R'de orta-ağır skoru almıştır. Yani katılımcıların yarıdan fazlasında önemli etkilenme bulguları gözlenmiştir. Katılımcıların %28,8'inde orta-ağır anksiyete; %16,5'inde orta-ağır depresif semptomlar; %8,1'inde orta-ağır stres düzeyi tespit edilmiştir. IES-R ve DASS-21 skorlarını kötüleştiren etmenler: kadın cinsiyet, öğrencilik, özellikle "rinit, myalji, baş dönmesi" semptomlarıdır. IES-R ve DASS-21 skorlarını iyileştiren etmenler ise: sağlık konusunda güncel ve doğru bilgiler, el yıkama ve maske takma gibi önlemlerdir. COVID konusunda bilgilendirilmek ve bu bilgiden tatmin olmak; stres ve travma belirtilerini hafifletebilir (69).

Çin'de internet anketi yöntemiyle 7236 kişi üzerinden yapılan kesitsel bir çalışmada ise COVID salgınının toplum üzerindeki anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu prevalansı araştırılmış, yaygın anksiyete bozukluğu prevalansı %35,1, depresyon prevalansı %20,1, uyku bozukluğu prevalansı ise %18,2 olarak bulunmuştur (70). Bu çalışma; internet üzerinden Çin'in

kentsel kesimiyle yapıldığı için, kıyaslama amaçlı yine Çin'in kentsel kesimi üzerinde yapılan pandemi öncesi epidemiyoloji çalışmaları incelendiğinde yaygın anksiyete bozukluğu prevalansı (71) ~%5, depresyon prevalansı (72) ise ~%2-3 olarak belirtilmiştir. Prevalans kıyaslaması yapıldığında, pandemi sürecinin toplumun ruh sağlığı üzerindeki negatif etkisi daha iyi anlaşılabilir. 7236 kişilik başka bir çalışmada, 35 yaşından küçüklerde depresyon ve anksiyete prevalansı daha fazla bulunmuştur. Sekonder hipokondriyak endişelerin (enfekte olma kaygısı) sonuçları etkileyen majör etmen olduğu düşünülmüştür. Sağlık çalışanları ise %23 prevalans oranı ile, pandemi sürecinde uyku bozukluğunun en fazla bulunduğu meslek grubudur.<sup>70</sup> İspanya'da yapılan benzer epidemiyolojik çalışmalarda da Çin'deki ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (73).

### COVID-19 ve Psikofarmakoloji

Mayıs 2020'de Luykx ve arkadaşlarının yayınladığı bir kılavuzda COVID-19 pandemisinde psikotrop ilaç reçetelenmesi ile ilgili önerilerde bulunulmuş, ayrıca COVID-19 ve psikofarmakolojinin kesiştiği noktalar dikkate alınmıştır (74). Bu kılavuzda EKG'de QT aralığını uzatan COVID ilaçlarının ve CYP enzimlerinin dikkate alınarak ilaç reçete edilmesi

önerilmiştir. Psikotrop kullanımında QT uzaması ve CYP enzimleri ile etkileşimler temel problemlerdir. Hastalar arasında da COVID anksiyetesi dolayısıyla eczaneye/hekime gitmeme davranışı gözlenebilir. COVID ilacı kullanan hastalara, psikiyatrik ilaç reçeteleme öncesi ilaç etkileşimlerinin kontrol edilmesi gerekmektedir. Özellikle hidrosiklorokin, lopinavir/ritonavir'in QT aralığını uzatabileceği; meflokin'in ajitasyondan psikoza uzanan yan etkilerinin öteki COVID ilaçlarına göre daha fazla olduğu; klozapin ve lityum gibi riskli görülen ilaçların klinisyen tarafından panikleyip bırakılmaması gerektiği; uzun etkili antipsikotik enjeksiyonlarının pandemi dönemindeki avantajları (örneğin paliperidon tedavisi 4 aydan fazla stabil olan hastalarda; 1 aylık enjeksiyondan 3 aylık enjeksiyona geçilebileceği); sedatifler hipoventilasyona yol açabileceği için düşük dozda kullanmanın faydası vurgulanmıştır (74). Sitalopram, essitalopram, trisiklik antidepresanlar, venlafaksin, pimozid, sertindol, i.v. antipsikotikler ve lityumun göreceli olarak daha fazla QT uzatabileceği unutulmamalıdır (74). Karbamazepin ve benzodiazepinlerin (özellikle midazolam) COVID ilaçları ile etkileşime girme olasılıkları daha yüksektir. Benzodiazepin tercihi yapılacaksa lorazepamın COVID ilaçları ile etkileşime girmesi daha az

olasıdır. Yine de enfekte hastalarda, O<sub>2</sub> saturasyon değerleri dikkate alınarak lorazepam kullanımı önem arz etmektedir (74). Bahsedilen ilaç grupları ile ilgili öneriler Luykx ve ark.'nın çalışmasından alıntılanan *tablo 1'de* özetlenmiştir:

Nisan 2020'de yayınlanan bir konsensüs raporunda; COVID ile enfekte vakalarda klozapin tedavisinin idamesi ile ilgili tespit ve öneriler yayınlanmıştır (75). Enfeksiyonun klozapin plazma seviyesini artırabileceği belirtilmiştir (76). COVID'in ya da influenzanın doğrudan kendisinin lenfopeni ya da nötropeniye yol açabileceği unutulmamalıdır (77, 78). Normal şartlarda klozapin, 1000 µL nötrofile kadar kullanılabilir. Benign etnik nötropeni vakalarında 500 µL üstünde kalmak şartıyla, klinisyenin uygun görmesi halinde kullanılabilir. Klozapin kullananlarda pnömoni riski artar. Bu nedenle aspirasyon riski yüksek hastalarda siyaloreye dikkat edilmelidir. Siskind ve ark.'nın (2020) klozapin konsensüs raporundaki öneriler aşağıda sıralanmıştır (75);

1. Hemogram için kan örneği alınması için sağlık kuruluşlarına başvurulması enfeksiyon riskini artırır. Bu nedenle; seçilmiş vakalarda ayda bir yerine, üç ayda bir hemogram bakılması için kriterler belirlenmiştir:
  - a. 1 yıldan uzun klozapin kullanımı (seçilmiş vakalarda > 6 ay)
  - b. nötrofil hiç 2000µL (BEN'lilerde 1500) düzeyinin altına düşmediyse
  - c. poliklinik hastalarında.
2. Klozapin kullanan hastalarda yeni başlayan öksürük, ateş, titreme, boğaz ağrısı veya grip benzeri semptomlar varsa hemen kan sayımı yapılmalıdır.
3. Klozapin kullanan hastada COVID'e bağlı ateş ve grip benzeri semptomlar sonrası klozapin toksisitesi (ciddi sedasyon, myoklonus, nöbetler) ortaya çıkarsa, klozapin dozu %50'sine düşürülmelidir. Seçilmiş vakalarda %75'ine düşürülebilir. Ateş düştükten 3 gün sonraya kadar bu düşük dozda devam edilmelidir. Eski doza kademeli olarak dönülebilir (75).



| İlaç sınıfı               | QT/PR uzamasında dikkat edilmesi gerekenler <sup>[1]</sup>                             | İlaç-ilaç etkileşiminde dikkat edilmesi gerekenler <sup>[2]</sup>  | Tercih edilen ilaçlar   |
|---------------------------|--|--|---|
| Antidepresanlar           | sitalopram<br>essitalopram<br>trisiklik antidepresanlar<br>venlafaksin                 | sarı kantaron (St. John's wort)  | agomelatin<br>bupropiyon<br>duloksetin<br>fluoksetin<br>fluvoksamin<br>paroksetin<br>sertralin                    |
| Antipsikotikler           | hepsi, aşağıdakiler hariç:<br>aripiprazol<br>brekspiprazol,<br>kariprazin<br>lurasidon | pimozid<br>ketiapin  | amisülpirid <sup>[3]</sup><br>aripiprazol<br>brekspiprazol<br>kariprazin<br>lurasidon<br>olanzapin <sup>[3]</sup> |
| Benzodiazepinler          | hiçbiri  | hepsi (özellikle midazolam), aşağıdakiler hariç: <sup>[4]</sup> lorazepam, ormetazepam, oksazepam, temazepam | lorazepam <sup>[4]</sup><br>ormetazepam <sup>[4]</sup><br>oksazepam <sup>[4]</sup><br>temazepam <sup>[4]</sup>    |
| Duygudurum düzenleyiciler | lityum   | karbamazepin   | lamotrijin<br>lityum <sup>[3]</sup><br>valproat   |

<sup>[1]</sup> lopinavir/ritonavir veya (hidroksi)klorokin kullanımında özellikle dikkat edilmeli.

<sup>[2]</sup> atazanavir veya lopinavir/ritonavir kullanırken özellikle dikkat edilmeli çünkü CYP3A+ etkileşimi ile psikotrop ilaçların kan düzeyini artırabilir. Sarı kantaron ve karbamazepin, çeşitli COVID-19 ilaçlarının kan düzeyini azaltabilir.

<sup>[3]</sup> efikasite düzeyine göre, uygunsa EKG monitörizasyonu ile birlikte

<sup>[4]</sup> sedatifler/anksiyolitikler/hipnotikler için, sadece glukronidasyona uğrayan aktif metaboliti olmayanlar (lorazepam, ormetazepam, oksazepam, temazepam) genellikle tercih edilir.

Tablo 1: <sup>74</sup> Luykx ve arkadaşlarının (2020) makalesinden alınmıştır.

## Sonuç

COVID-19 pandemisinin nöropsikiyatrik komplikasyonları ve psikopatolojilere etkisine dair çalışmalar yayınlanmaya başlamış olsa da henüz orta ve uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Ayrıca pandemi

süreci ile tüm dünyanın savaşı devam ederken bir taraftan da yeni bilimsel veriler sunulmaktadır. Bu nedenle uzun dönemde COVID-19 enfeksiyonunun psikopatoloji ve nöropsikiyatrik etkilerine dair yeni bilgiler henüz muğlak olan alanları da açığa çıkaracaktır. Bu dönemde yapılan

çalışmalarda da gösterildiği gibi her ne kadar yeni psikiyatrik olgularda artış olsa da, bu dönem mevcut psikiyatrik hastalığı olanların da relaps yaşama, semptom artışı veya prognozunu kötü etkileyecek bir sürece girmesine sebep olabilir. Bu yüzden mevcut psikiyatri hastalarının takiplerinin aksatılmaması, gerektiğinde yatarak tedavi planlamasının yapılması uzun dönem gidişat için önem arz etmektedir. Psikiyatri klinik pratiğinde öncelikle pandemi dönemi baş etme becerilerinin

desteklenmesi, tanı konulan kişilerde tedavinin etkin bir şekilde ele alınması, tedavi düzenlemede muhtemel etkileşimler açısından dikkatli olunması, mümkün olan hastaların takibinde online takiplerin yapılması, özellikle relaps riski yüksek olan hasta grubunda ilaç uyumu için hasta ve ailenin eğitilmesi, enfekte olan veya olmayan hastaların takiplerinde ayrıca TSSB belirtileri açısından da takibin sürdürülmesi önem arz etmektedir.

**Disclosure of funding sources:** The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

**Disclosure of potential conflict of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

### Kaynaklar:

1. Honigsbaum M. "An inexpressible dread": psychoses of influenza at fin-de-siècle. *The Lancet*. 2013 Mar 23;381(9871):988-9.
2. Cheyette SR, Cummings JL. Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1995;7(2):125.
3. Menninger KA. Influenza and schizophrenia: An analysis of post-influenzal" dementia precox," as of 1918, and five years later: Further studies of the psychiatric aspects of influenza. *The American Journal of Psychiatry*. 1994 Jun.
4. Rorie GA. Post-influenzal insanity in the Cumberland and Westmoreland asylum, with statistics of sixty-eight cases. *Journal of Mental Science*. 1901 Apr;47(197):317-26.
5. Keçińska AP, Iyegbe CO, Vernon AC, Yolken R, Murray RM, Pollak TA. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918-1919 Spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Frontiers in Psychiatry*. 2020 Feb 26;11:72.
6. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Mar 1;167(3):261-80.
7. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophrenia research*. 2012 Aug 1;139(1-3):161-8.
8. Manjunatha N, Math SB, Kulkarni GB, Chaturvedi SK. The neuropsychiatric aspects of influenza/swine flu: A selective review. *Industrial psychiatry journal*. 2011 Jul;20(2):83.
9. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, Chang YC. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Archives of neurology*. 2004 Nov 1;61(11):1669-73.
10. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, Ahn JY, Kim MK, Choi JP. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *Journal of Clinical Neurology*. 2017 Jul 1;13(3):227-33.

11. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, behavior, and immunity*. 2020 Apr 13.
12. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *Journal of virology*. 2000 Oct 1;74(19):8913-21.
13. Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *Journal of neurovirology*. 2005 Mar 1;11(2):129-37.
14. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011 Apr;300(4):R804-17.
15. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *bioRxiv*. 2020. Neuroscience.
16. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *The Laryngoscope*. 2020 Apr 1.
17. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, Mushynski WE, Talbot PJ. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology*. 2006 Jun 5;349(2):335-46.
18. Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, Leung CB, Sung JJ, Tam JS, Lo YD. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clinical Chemistry*. 2003 Dec;49(12):2108.
19. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, Li Z, Deng P, Zhang J, Zhong N, Ding Y. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical infectious diseases*. 2005 Oct 15;41(8):1089-96.
20. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020 Jun;92(6):552-5.
21. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain, behavior, and immunity*. 2020 Apr 16.
22. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, behavior, and immunity*. 2020 Apr 10.
23. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of virology*. 2008 Aug 1;82(15):7264-75.
24. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological reviews*. 2018 Jan 1;98(1):477-504.
25. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020 Mar 28;395(10229):1033.
26. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. *Viruses*. 2020 Jan;12(1):14.
27. Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Frontiers in neuroscience*. 2015 Jan 21;8:447.
28. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *Journal of virology*. 2000 Oct 1;74(19):8913-21.
29. Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, Talbot PJ. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus research*. 2007 Dec 1;130(1-2):228-40.
30. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, Ahn JY, Kim MK, Choi JP. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *Journal of Clinical Neurology*. 2017 Jul 1;13(3):227-33.

## Okur İ, Demirel ÖF. COVID-19 ve Psikiyatrik Bozukluklar

31. Rose NR. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. *Current opinion in immunology*. 2017 Dec 1;49:51-5.
32. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*. 2020 Feb 7.
33. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, Xiong Y, Cheng Z, Gao S, Liang K, Luo M. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Mar 16.
34. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of medical virology*. 2020 Mar 21.
35. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-5.
36. Brown ES, Chandler PA. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*. 2001 Feb;3(1):17.
37. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. In *Mayo Clinic Proceedings* 2006 Oct 1 (Vol. 81, No. 10, pp. 1361-1367). Elsevier.
38. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, Xiao Q, Tang Y, Qu X, Kuang L. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020 May 1;5(5):434-5.
39. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19.
40. Ianiro G, ve ark. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020 May 1;5(5):430-2.
41. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1992;7(2):153-8.
42. Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta neuropathologica*. 2001 Jun 1;101(6):601-4.
43. Li Y ve ark. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016;59(3):163-9.
44. Zhou Y, ve ark. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+ CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv*. 2020 Jan 1.
45. Chen T ve ark. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj*. 2020 Mar 26;368.
46. Yang Y ve ark. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv*. 2020 Jan 1.
47. Mao L ve ark. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study.
48. Mao L ve ark. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020 Jun 1;77(6):683-90.
49. Moriguchi T ve ark.. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Apr 3.
50. Cheng SK, Tsang JS, Ku KH, Wong CW, Ng YK. Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *The British Journal of Psychiatry*. 2004 Apr;184(4):359-60.
51. Mak IW, Chu CM, Pan PC, Yiu MG, Chan VL. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *General hospital psychiatry*. 2009 Jul 1;31(4):318-26.

## Okur İ, Demirel ÖF. COVID-19 ve Psikiyatrik Bozukluklar

52. Okusaga O ve ark. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *Journal of affective disorders*. 2011 Apr 1;130(1-2):220-5.
53. Severance EG ve ark. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophrenia bulletin*. 2011 Jan 1;37(1):101-7.
54. Lam MH, ve ark. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Archives of internal medicine*. 2009 Dec 14;169(22):2142-7.
55. Hu W, Su L, Qiao J, Zhu J, Zhou Y. COVID-19 outbreak increased risk of schizophrenia in aged adults. *PsyChinaXiv*. doi. 2020;10(202003.00003).
56. Lima CK, ve ark. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry research*. 2020 Mar 12:112915.
57. Huarcaya-Victoria J, Herrera D, Castillo C. Psychosis in a patient with anxiety related to COVID-19: A case report. *Psychiatry research*. 2020 Jul;289:113052.
58. Fischer M, Coogan AN, Faltraco F, Thome J. COVID-19 paranoia in a patient suffering from schizophrenic psychosis—a case report. *Psychiatry research*. 2020 Jun;288:113001.
59. Goyal K, Chauhan P, Chhikara K, Gupta P, Singh MP. Fear of COVID 2019: First suicidal case in India!. *Asian journal of psychiatry*. 2020 Mar;49:101989.
60. Dsouza DD, Quadros S, Hyderabadwala ZJ, Mamun MA. Aggregated COVID-19 suicide incidences in India: Fear of COVID-19 infection is the prominent causative factor. *Psychiatry Research*. 2020 May 28:113145.
61. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies. *Thorax*. 2013 Feb 1;68(2):171-6.
62. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. 2020 Feb 26.
63. Moghanibashi-Mansourieh A. Assessing the anxiety level of Iranian general population during COVID-19 outbreak. *Asian journal of psychiatry*. 2020 Apr 18:102076.
64. Khoury R, Karam G. Impact of COVID-19 on mental healthcare of older adults: insights from Lebanon (Middle East). *International Psychogeriatrics*. 2020 Apr 24:1-4.
65. Meng H ve ark. The psychological effect of COVID-19 on the elderly in China. *Psychiatry Research*. 2020 Apr 11:112983.
66. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, Wu J, Du H, Chen T, Li R, Tan H. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA network open*. 2020 Mar 2;3(3):e203976-.
67. Fontenelle LF, Miguel EC. The impact of COVID-19 in the diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*. 2020 May 8.
68. Banerjee D. The other side of COVID-19: Impact on obsessive compulsive disorder (OCD) and hoarding. *Psychiatry research*. 2020 Apr 11.
69. Wang C ve ark. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *International journal of environmental research and public health*. 2020 Jan;17(5):1729.
70. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry research*. 2020 Apr 12:112954.
71. Yu W, Singh SS, Calhoun S, Zhang H, Zhao X, Yang F. Generalized anxiety disorder in urban China: Prevalence, awareness, and disease burden. *Journal of affective disorders*. 2018 Jul 1;234:89-96.
72. Lee S ve ark. The epidemiology of depression in metropolitan China. *Psychological medicine*. 2009 May;39(5):735.

## Okur İ, Demirel ÖF. COVID-19 ve Psikiyatrik Bozukluklar

73. Ozamiz-Etxebarria N, Dosal-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020 Apr 30;36:e00054020.
74. Luykx JJ, van Veen SM, Risselada A, Naarding P, Tjink JK, Vinkers CH. Safe and informed prescribing of psychotropic medication during the COVID-19 pandemic. *The British Journal of Psychiatry*. 2020 May 4:1-4.
75. Siskind D ve ark. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2020 Apr 3;45(4):200061-.
76. Clark SR ve ark. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophrenia research*. 2018 Feb 1;192:50-6.
77. Li YX ve ark. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2020 Mar 1;59:E003-.
78. Higgins P, Runnegar N, Bird RJ, Markey KA. Rates of neutropenia in adults with influenza A or B: a retrospective analysis of hospitalised patients in South East Queensland during 2015. *Internal medicine journal*. 2016 Nov;46(11):1328-32.