



Uzamış COVID Hastalarında Simon Görevi ile Bilişsel Etkilerin Değerlendirilmesi

Mehmet Akanat¹, Hafize Özdemir Alkanat²

1 Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

2 Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşirelik ABD Giresun, Türkiye

Geliş: 13.03.2024; Revizyon: 05.06.2024; Kabul Tarihi: 07.06.2024

Öz

Amaç: Dünyada pandeminin sürdüğü esnada COVID-19'un uzun süreli etkileri rapor edilmeye başlandı ve 12 haftadan uzun süren olgular uzun-covid sendromu olarak ifade edildi. Uzun covid sendromunun en belirgin ifadesi sinir sistemi üzerine gösterdiği belirtilerdi. Bu etkiler uzun covid sendromuna bağlı "beyin sisi" olarak adlandırıldı. Biz de bu çalışma da COVID-19 geçirmiş bireylerde nörokognitif etkileri denetlemeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu amaçla benzer yaş grubuna sahip, tanı aldıkları tarihten 12 hafta geçmiş COVID-19 geçiren 36 katılımcı yanı sıra COVID-19 tanısı almamış 35 birey çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada Simon etkisi olarak adlandırılan yönelim etkisinin test edilebilmesi için hazırlanmış işitsel bir görev katılımcılara uygulandı. Eş zamanlı olarak EEG kayıtları alındı. Görev esnasında tüm katılımcıların kayıtları üzerinde olay ilişkili potansiyel kayıtları alındı.

Bulgular: Çalışmanın davranış sonuçlarında gruplar arası test başarı oranı arasında fark yoktu. Fakat covid grubu kontrol grubuna göre görev tamamlama ve reaksiyon sürelerinde artış gözlemlendi. Olay ilişkili potansiyel kayıtlarında uyumlu uyaran sunumunda neredeyse tüm dalga amplitüd ve latansları iki grup için benzerdi. Bunun aksine uyumsuz uyaran sunumunda gruplar arasından N2 amplitüd ve latansları bakımından anlamlı fark gözlemlendi. Bununla birlikte covid grubu P3 Δt kontrol grubuna göre artmıştı. Çalışma sonuçlarımızda gözlenen covid grubundaki reaksiyon süresi artışı elektrofizyolojik ölçümlerde de doğrulandı.

Sonuç: Bulgular COVID-19'un dikkatin oluşumu ve uyarana karşın cevap hazırlığı esnasında inhibitör işlemin azaldığını. COVID-19'a bağlı yaşanan beyin sisinin dikkatin ön işlem basamaklarında meydana geldiğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Dikkat, Olay-İlişkili Potansiyeller, P3, Uzamış COVID

DOI: 10.5798/dicletip.1501369

Yazışma Adresi / Correspondence: Mehmet Alkanat, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ab. D. Gazipaşa Yerleşkesi / Giresun, Türkiye e-mail: mehmet.alkanat@gmail.com

Evaluation of Cognitive Effects with the Simon Task in Patients with Long COVID

Abstract

Aim: The long-term effects of COVID-19 started to be reported and it was referred to as long-covid syndrome for cases lasting longer than 12 weeks, while the pandemic was continuing in the world. The most prominent expression of long-covid syndrome was its symptoms on the nervous system. These effects were called "brain fog" due to long covid syndrome. In this study, we aimed to examine the neurocognitive effects in participants who had illness with COVID-19.

Methods: For this purpose, 36 participants of similar age group who had COVID-19 within 12 weeks of their diagnosis, as well as 35 participants who had not been diagnosed with COVID-19, were included in the study. In this study, an auditory task prepared to test the orientation effect called Simon effect was applied to the participants. EEG recordings were taken simultaneously. During the task, event-related potentials were recorded on the recordings of all participants.

Results: In the behavioral results of the study, there was no difference in the test success rate between the groups. However, the patient group showed an increase in task completion and reaction times compared to the control group. In the event-related potential recordings, almost all wave amplitude and latency were the same for the two groups in congruent stimulus presentation. On the contrary, a significant difference was observed between N2 amplitude and latencies in incongruent stimulus presentation. However, P3 Δt in the covid group increased compared to the control group. The increase in reaction time in the covid group observed in our study results was also confirmed in electrophysiologic measurements.

Conclusion: The results showed that COVID-19 decreased the inhibitory process during the formation of attention and preparation of response to stimuli. COVID-19-induced brain fog occurred in the pre-processing steps of attention.

Keywords: COVID-19, Attention, Event-Related Potentials, P3, Long COVID.

GİRİŞ

SARS-korona virüs (COVID-19) pandemisi 2020 yılından itibaren tüm dünyayı etkisi altına aldı ve 10 milyonlarca kişi bu hastalıktan etkilendi. Bu yazının hazırlandığı tarihte hastalığın tanımlanan alfa, beta, delta, omikron gibi varyantları, Eris, Pirola gibi alt varyantı bulunması sebebiyle dünya sağlık örgütü tarafından halen dikkatle takip edilmektedir¹.

Hastalığın akut fazında; başta solunum sistemi olmak üzere birçok sistemin etkilendiği bildirildi. Aşıların ortaya çıkmasıyla pandemi geriletirse de, hastalığı geçirmiş kişiler başta sinir sistemi, kardiyovasküler vb. gibi diğer sistemlerin etkilendiği ifade etmektedir².

COVID-19 için belirtilen nekahet döneminin 12 hafta olduğu belirtilmiş, hastalık etkilerinin 12 hafta ve üzeri görüldüğü vakalara ise uzun-covid sendromu (long-covid syndrome) adı verilmiştir³. Long covid veya post covid sendromun klinik gözleminde yorgunluk, nefes darlığı, koku-tat kaybı, kas ağrıları, baş ağrısı,

anksiyete/depresyon ve unutkanlık konsantrasyon problemleri başta sayılan semptomlardandır³⁻⁵. İlerleyen nörolojik sekellere, nöropsikiyatrik ve nörokognitif bozulmalar eşlik eder. Kognitif gerileme nörolojik işlem hızında azalma ve karar mekanizmalarında gerilemeye neden olduğu için COVID-19'un kognitif etkilerine beyin sisi (brain fog) adı verilmiştir^{2,4}. Bazı çalışmalar nörolojik etkileri nöroinflamasyon kaynaklı görürken[6], diğer çalışmalar virüsün doğrudan neutrofik etkilerinden kaynakladığını ifade etmektedir^{7,8}. Nöroinflamasyon, sitotoksik immun reaksiyonlar veya inflamasyona bağlı kan akım değişiklikleri ile glia ve sinir hücrelerde fonksiyon bozukluğuna neden olabilir^{2,6,7,9}. Çeşitli çalışmalar solunum sistemini tutan viral enfeksiyonların ilerleyici kognitif bozulmaya neden olduğunu göstermiştir^{10,11}. Corona virüs etkinliğini, yüksek affinitede hücre zarında bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2)

reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirirken. Solunum sistemi dışında bulunan ACE-2 reseptörleri başlıca gastrointestinal kanal epiteli ve beyin damar dokusunda bulunduğu ve virüs spike proteinlerinin kan beyin bariyerini bozduğu tespit edilmiştir¹². Yapılan çalışmalar corona virüsün doğrudan santral sinir sistemini hedef almadığı fakat yukarıda ifade edildiği gibi artmış otoimmünite, nöroinflamasyonun ve kan beyin bariyerinde meydana gelen hasarın kognitif bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir¹².

Nasserie ve ark. COVID-19 hastalığına yakalanmış 9751 birey üzerindeki incelemelerinde, katılımcıların %70'inin iki ay ve üzeri en az bir semptomun devam ettiğini, hastalığı hafif atlatanlar da dahil olmak üzere katılımcıların % 25'ini etkileyen bilişsel işlevlerde bozulma olduğunu ifade etmiştir⁵. Becker ve ark. 2020-2021 tarihleri arasında COVID-19 hastalığını hafif, orta, şiddetli geçirmiş hastaların nöropsikometrik incelemelerine göre; enfeksiyondan 7 ay sonra bile hastaların %10'unda dikkat, %18'inde işlem hızı düşüşü, %24'ünde hafızada gerileme, %16'sında ise yürütsel işlevlerde bozulma gözlemlenmiştir¹³. Biz de bu çalışmada COVID-19 geçirmiş bireylerin yönelim etkisi gibi; katılımcıya çelişki yaşatan bir etki ile görev performansını, bununla birlikte dikkat süreçlerini kontrol grubu ile karşılaştırarak gözlemlemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Katılımcılar ve protokol

Bu çalışmanın evreni için 80 gönüllü katılımcı ön görüldü, fakat 3 katılımcı testlere adapte olamadı, 6 katılımcının ise COVID-19 öncesi farklı bir rahatsızlığı ve/veya kronik hastalığı olduğu için toplam 9 katılımcı deneyden çıkarıldı. Çalışmanın verileri yapılan tüm testlerde herhangi bir tanı almayan 35'i kontrol, 36'sı ise nazofarenks veya orofarenksten alınan örnekleri gerçek zamanlı polimeraz zincir

reaksiyon (PCR) testleri ile hastalık tanısı almış bireylerden elde edildi. Covid grubundaki katılımcılar çeşitli etkilerin hastalıktan sonra devam ettiğini beyan etti. Tüm katılımcıların sağ el tercihine sahip olduğu Oldfield el tercihi için geliştirilmiş anket ile kontrol edildi¹⁴. Çalışma yönteminin açıklanmasının ardından hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı. Testlerden önce katılımcıların demografik verileri ve hastalığın klinik seyri sorgulandı. Teşhis alan katılımcılardan yoğun bakım öyküsünün olup olmadığı, ateş, nefes darlığı, koku/tat kaybı gastrointestinal belirtiler varsa kaydedildi.

Testlerin Uygulanması

Deney öncesi testte kullanılan sıralamadan farklı rastlantısal olarak oluşturulmuş deneme kayıtları alındı. Çalışmaya; herhangi bir duyma rahatsızlığı olmayan ses tonlarını sağlıklı biçimde işiten ve bunlar arasındaki farklılığı ayırt edebilen bireyler katılımcı olarak çalışmaya alındı.

Katılımcılara; test ile ilgili komutlar, testin amaçları bildirildi, aynı zamanda testin yapılış biçimi ekrandaki yazılı yönergeler ile aktarıldı. Katılımcıların komut tuşlarını kullanarak sol veya sağ el tercihleri ile işittikleri belirteçlere karşın yanıt oluşturması istendi. Katılımcılar yanıt esnasında mümkün olan en hızlı biçimde ve hata yapmadan testi tamamlaması gerektiği temel amaç olarak vurgulandı. Deney esnasında katılımcıların dikkatini dağıtabilecek ses veya görsel uyarlardan kaçınıldı.

Simon görevi, EEG kaydının alınması ve OİP hesaplaması

İşitsel Simon görevi

Dikkat ve karar mekanizmalarının incelenmesine olanak sağlayan Simon görevi ses veya görsel uyarının olduğu tarafa doğru cevap oluşturma davranışını ifade eder¹⁵. Literatürde Simon görevi işitsel veya görsel

görevler biçimde uygulanmaktadır. Bu çalışmada testler işitsel uyaranlar yardımı ile uygulandı. Uyaranlar 72 db ses basınç şiddetinde, kulaklık yordamı ile katılımcıya sunuldu ve katılımcıdan test esaslarına uygun cevap oluşturması beklendi. Testin esasına uygun olarak katılımcıdan en kısa sürede yanıtlarını oluşturmasını ve bu yanıtları sağ veya sol elini kullanarak gerçekleştirmesi bildirildi. Uyaranlar test katılımcılarına uyumlu (congruent); uyaran ile cevabın aynı tarafta konumlandırıldığı veya uyumsuz (incongruent); uyaran ile cevabın zıt taraflarda konumlandırıldığı bir dizi sunum gerçekleştirildi. Uyumlu ve uyumsuz uyaranlar arasında bir kalıp yoktu ve her olay rastlantısal olarak sunum programı (E-Prime, Sharpsburg, PA. ABD) tarafından belirlendi.

Bilindiği gibi canlılar uyaran tarafına doğru davranış oluşturup cevap verme eğilimindedir ve bu etki Simon etkisi olarak tanımlanmıştır^{16,17}. Uyaran ile cevap arasındaki bu uyum veya uyumsuzluk katılımcının reaksiyon süresine etki eder. Esasında sinir bilimlerinde de karmaşık bu görevin çözümlenmesi; hem dikkat hem de karar oluşturma, kapasitesinin anlaşılmasına olanak tanır¹⁶⁻¹⁸.

Bu deneyde verileri kaydeden sistem EOG (elektrookülografi) ve EEG (elektroensefalografi) kayıtları oluşturuldu. Uyaran sunumu ile cevap arasındaki zaman reaksiyon süresi olarak kaydedildi. Testlerin dizaynı ve uyaranların sunumu yine E-Prime yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada uyaranlar ile cevap zamanları, cevap oluşturma zamanlarının toplamları test katılımcıların verdikleri tepki süreleri, tepki sürelerinin toplamları ve testte gerçekleştirilen hata sayısı ve başarı yüzdeleri kaydedildi.

Olay İlişkili Potansiyeller

Olay ilişkili potansiyeller (OİP), EEG kayıtlarından temel bir olaya karşın istatistiksel

yöntemlerle oluşturulan uyarılmış potansiyellerdendir¹⁹. Uyarıya bağlı oluşan dış bileşenleri ve bilişsel süreçlerin oluşturduğu iç kompleksleri bulunur. Sinir bilimlerinde olaydan ortalama 300 milisaniye sonra oluştuğu düşünülen p300 bileşeni yaygın olarak kullanılır²⁰.

EEG - EOG kayıtlarının alınması ve OİP dalgacıklarının hesaplaması

Elektriksel tüm kayıtlar Biopac (CA. ABD) donanımı ve bu verilerin tüm kayıt ve hesaplamaları Acqknowledge (CA. ABD) programı ile gerçekleştirildi. EEG'nin uluslararası 10-20 sistemine kullanılarak Cz bölgesine yerleştirilen aktif elektrot kullanıldı. Göz hareketlerini EEG kayıtlarından temizleyebilmek için EOG kayıtları alındı. Uyaran sunumu ve cevapların kaydı aynı anda E-Prime programı ile gerçekleştirildi. Tüm davranış kayıt ve analizleri aynı program vasıtası ile hesaplandı. Sonuç potansiyel olan OİP elde edildikten sonra uyumlu, uyumsuz uyaranlar ayrı ayrı ve bütünlük olarak incelendi. Gruplara göre grand averaj (büyük ortalamalar) alınarak sonuç potansiyeller üzerinden bileşenler ayrıştırıldı. OİP potansiyellerinde latans, amplitüd ve tepe/tepe ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizlerde ortalama (m) ± standart sapma (sd) kullanıldı, anlamlılık düzeyi 0.05 belirlendi. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için güç analizi G*Power (Heinrich-Heine Universität, Dusseldorf, Almanya) 3.1.94 sürümü program kullanıldı ve alfa değeri 0.05, güç (1-β err prob) %80 olarak hesaplandığında her grupta 36 olmak üzere en az 72 katılımcı öngörüldü. Katılımcıların yaşanabilecek testlere uyumsuzluğu göz önüne alındığında her grupta 40 olmak üzere 80 katılımcının testlere alınması planlandı. Levene testi ile verilerin homojenliği test edildi. Shapiro-Wilk testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu denetlendi. Covid

ve kontrol grubu karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi ile gerçekleştirildi. Grafiklerin oluşturulması ve istatistiksel analizler için IBM SPSS versiyon 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve Graphpad prism v9 (Graphpad software CA, ABD) kullanıldı.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma uluslararası Helsinki Deklarasyonu esaslarına uygun olarak yürütülmüş, Avrasya Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu 24.06.2022 tarih 12 sayılı toplantıda; E-69268593-050-13227 sayı no'lu onayı sonrası gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

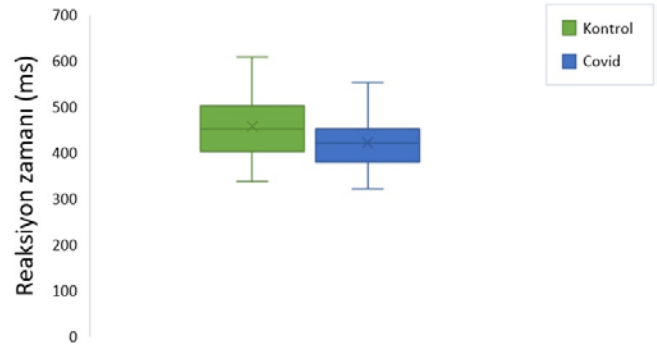
Çalışmaya katılan katılımcıların yaş ortalaması 21.6 ± 1.82 olarak hesaplandı. Katılımcıların 40'ı kadın (%56,3), 31'i erkek (%56,3) bireylerden oluştu. Covid grubundaki katılımcıların dahil edilme kriteri olarak; NHS tarafından uzun covid süresi olarak ifade edilen 12 haftalık süreyi geçirmiş bireyler çalışmaya dahil edildi³.

Hasta grubunun COVID-19 teşhisi aldıktan teste alınmaları için geçen süre 24.8 ± 13.5 hafta idi. Covid grubundaki katılımcıların %38,9'u tedavi almış, %61,1'i ise herhangi bir tedavi almamıştır. Covid grubundaki katılımcıların hastalık seyri ve beyanları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo II: Covid grubunda yer alan bireylerin klinik gözlemi

	Varyans	Yüzde (%)
Hastalığın seyri	Asemptomatik	8.3
	Hafif	50.0
	Orta şiddette	41.7
Nefes darlığı	Var	30.6
	Yok	69.4
Öksürük	Var	66.7
	Yok	33.3
Halsizlik	Var	83.3
	Yok	16.7
Koku/tat kaybı	Var	55.6
	Yok	44.4
Kas ağrısı	Var	83.3
	Yok	16.7
İshal	Var	22.2
	Yok	77.8

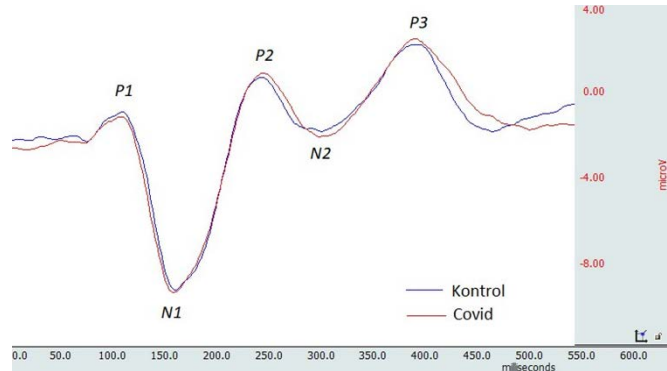
Katılımcıların test başarı oranları ve reaksiyon zamanları kaydedildi. Yapılan testlerden elde edilen sonuçlara göre covid (92.80 ± 5.46) ve kontrol (92.14 ± 6.45) grubu arasında başarı oranı farkı yokken ($p=0.14$), kontrol grubu reaksiyon zamanı covid grubuna göre düşüktü ($p=0.032$), (Şekil 1).



Şekil 1. Simon yönelim etkisi testinde uyarın/cevap ikilisinin gruplara ait reaksiyon zamanları

* Kontrol grubu ortalaması covid grubu ortalamasına göre düşüktü [$F(1,69):0.97, p=0.032$]

Bu sonuçlar kontrol ve covid grubunun benzer başarı oranı ile testi tamamladığını, fakat yönelim etkisini çözümlmek için hasta grubunun kontrol grubuna göre daha uzun bir zaman gerektirdiğini gösterdi.

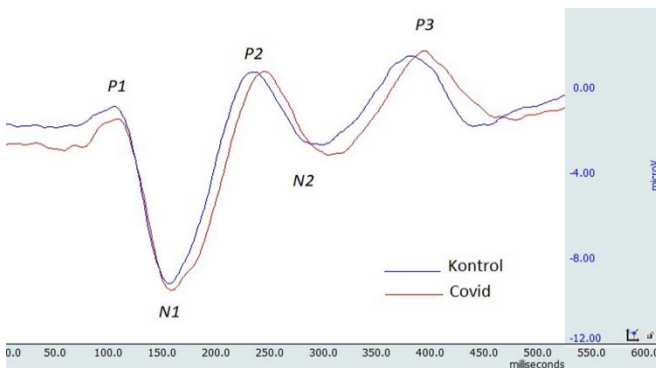


Şekil 2. Simon yönelim etkisi uygulanan katılımcılara uyumlu uyarın esnasında kaydedilen Olay ilişkili potansiyel kayıtları

Cz kanalı OİP kayıtlarında P1, N1, P2, N2, P3 gösterilmiştir. Yatay eksen milisaniye düzey eksen mikrovolt olarak gösterilmiştir. Görüntüler Acqnowledge grand (büyük) ortalama kayıtlardır.

Olay ilişkili potansiyel incelemeleri iki yönlü olarak her iki grup üzerinde gerçekleştirildi. Uyumlu uyarın sunulduğunda olay ilişkili

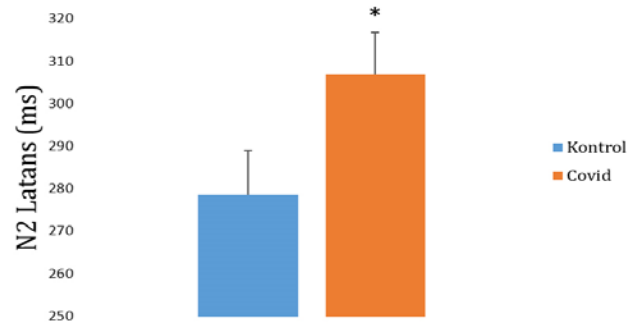
potansiyeller bakımından dalgaların oluşum biçimleri, latans ve amplitüdüleri incelendiğinde (Şekil-2); P1 dalgası kontrol grubu için aktivasyon 0.74 ± 0.03 ms, covid grubu için aktivasyon 0.76 ± 0.002 olarak kaydedildi ($p=0.35$). P1 amplitüdü kontrol grubu için 1.37 ± 0.5 μV , covid grubu için 1.28 ± 0.43 μV olarak kaydedilmiştir P1 kompleksi için gruplar arası fark yoktur ($p=0.22$). P1-N1 Δ amplitüdü (tepe-tepe) covid grubu için 8.27 ± 3.04 , covid grubu için 8.17 ± 3.04 olarak kaydedilmiştir. Her iki grup karşılaştırmalarında yine istatistiksel fark yoktur ($p=0.08$). P3 aktivasyonları değerlendirildiğinde; kontrol grubu 302 ms, covid grubunda 304 ms olarak kaydedildi, P3 amplitüd karşılaştırıldığında; kontrol grubu; 4.53 ± 1.46 μV , covid grubu; 4.52 ± 1.48 μV olarak kaydedildi, P3 amplitüdüleri neredeyse her iki grupta aynıydı ve istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.53$). P3 Δt karşılaştırıldığında; kontrol grubu 164 ± 33 ms, dalganın altında kalan alan 0.301 $\mu V/sec$, covid grubu için ise; 202 ± 23 ms, dalganın altında kalan alan ise 0.370 $\mu V/sec$ olarak hesaplandı. Hasta grubu benzer aktivasyon zamanlarına sahip olsa da dalga daha geniş ve alanı daha büyüktü, fakat bu fark istatistiksel olarak gösterilemedi ($p=0.061$). Bu sonuçlara göre uyumlu uyaran sunumunda kontrol ve covid grupları arasında bir farkın olmadığı görülmektedir.



Şekil 3. Simon yönelim etkisi uygulanan katılımcılara uyumsuz uyaran esnasında kaydedilen olay ilişkili potansiyel kayıtlarında grup ortalamaları

Cz kanalı OİP kayıtlarında P1, N1, P2, N2, P3 gösterilmiştir. Yatay eksen milisaniye düzey eksen mikrovolt olarak gösterilmiştir. Görüntüler Acqnowledge grand (büyük) averaj kayıtlarıdır.

Uyumsuz uyaran sunumunda ise olay ilişkili potansiyel kayıtlarında kompleksler arasında ayrılmalar görülmektedir (Şekil 3). P1 amplitüd ölçümleri incelendiğinde kontrol grubu 0.90 ± 0.55 μV , covid grubu ise 1.25 ± 0.32 μV olarak ölçülmüştür. Covid grubunda gözlenen P1 dalga yüksekliğindeki artış istatistiksel olarak gösterilememiştir ($p>0.05$). Benzer şekilde P1 Δt genişlikleri değerlendirildiğinde kontrol grubu 90 ± 22 ms, covid grubu ise 125 ± 30 ms'dir ve gruplar arasında fark yoktur ($p=0.073$). Bununla birlikte N1 tepe değeri kontrol grubu için 6.78 ± 1.35 μV , covid grubu için 7.15 ± 1.12 idi ve iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.46$). N1 Δt bakımından kıyaslandığında her iki grubun da 96 ms dalga genişliğine sahip olduğu görülmüştür. P2 dalga piki incelendiğinde kontrol grubu ortalaması 3.54 ± 0.57 μV , covid grubu ortalaması ise 3.50 ± 0.33 μV olarak ölçüldü ve gruplar arasında fark yoktu ($p=0.11$). Bununla birlikte P2 dalga Δt genliği her iki grup arasında değerlendirildiğinde gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0.096$). N2 amplitüdüleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark görüldü [$F(69)=5.64$, $p<0.001$]. N2 latansları değerlendirildiğinde (Şekil-4) covid grubunun (306.44 ± 10.5), kontrol grubundan (278.34 ± 9.9) daha geç tepe değere ulaştığı görüldü [$F(69)=(11.5$, $p<0.001)$]. N2 Δt latansları bakımından dalgaların oluşum süreci benzerdi; sırasıyla kontrol grubunda 70 ± 3 ms, covid grubunda ise 72 ± 4 ms olarak ölçüldü ve aralarında fark bulunamadı ($p=0.098$).



Şekil 4. Olay ilişkili potansiyel kayıtlarına göre uyumsuz uyaran sunumunda gözlenen gruplara ait N2 latansları

*Cz kanalı N2 kompleksine ait latans (ms), * Covid grubunun N2 latansı uyumsuz uyaran sunumunda kontrol grubundan yüksek olduğu görüldü (p<0.001)*

P3 amplitüdü kontrol grubu için $3.23 \pm 0.35 \mu V$, covid grubu için $3.40 \pm 0.43 \mu V$ olarak ölçüldü ve gruplara arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.086$). P3 latansı karşılaştırıldığında covid grubu (399.86 ± 14.18) latansı, kontrol grubundan (383.22 ± 12.8) büyük olsa da istatistiksel olarak fark gösterilemedi ($p=0.061$). P3 Δt covid grubunun (133 ± 22 ms), kontrol grubu dalgacık genişliğinden (95 ± 12 ms) daha fazla olduğu, P3'ün daha uzun bir biçimde tamamlandığı gözlemlendi [$F(69)=8.71$, $p<0.001$].

TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen uzun covid sendromunun kognitif etkilerinin denetlenmesi amaçlandı. Ülkemizde COVID-19 sonrası bilişsel fonksiyonlar bakımından yapılan araştırma ve değerlendirmeler sınırlıdır. Köse A. ve ark. gerçekleştirdikleri bir anket çalışmasında covid sonrasında dikkati sürdürme yeteneğinde bozulmayı ifade etmiştir²¹. Girişte belirtildiği gibi uzun covid sendromunun mental yorgunluk, hafızanın zayıflaması ve beyin sisi olarak özetlenen etkileri^{2,4,7,22}, literatürde yönelim etkisi olarak ifade edilen Simon görevi ile denetlendi (21). Simon etkisi flanker veya stroop testine benzer biçimde uyaran-cevap ilişkisinin incelendiği, uyarının yarattığı çelişki biçimine göre cevabın oluşturulduğu bir testtir^{17,18,23,24}.

Simon görevi bilişsel sistemde karmaşa yaratan, bu çelişki çözümlenirken merkezi sinir sisteminin incelenmesine olanak sağlayan bir görevdir¹⁸. Bizde bu görevinden yararlanarak hasta ve kontrol grubundaki bireylerin bilişsel işlem çözümlene performansını karşılaştırdık. Sonuçlarda da ifade edildiği gibi uyaran sunumu ve beklenen cevabın aynı tarafta olduğu; uyumlu uyaran sunumunda hasta ve kontrol grupları arasında OİP dalgaları ile ilgili bir fark

bulunmadığı görüldü (Şekil 1). Ancak asıl çelişkinin yaratıldığı daha çok inhibitör sistemle denetlenen uyumsuz uyaran sunumunda ise hasta ve kontrol grubu dalgacıkları arasında farklılar gözlemlendi (Şekil 2). Bazı sonuçlar istatistiksel olarak gösterilemese de uyumsuz uyaran sunumunda covid grubuna ait dalgaların ortalaması ile kontrol grubuna ait dalgalarda özellikle P3'te genişleme görüldü. Aynı zamanda N2-P3 kayması gruplar arasında belirgindi (Şekil 2). N2'nin uyumsuz uyaran sunumunda uyumlu uyaran sunumuna göre genlik artışı uyumsuz uyarının yarattığı çelişki ile açıklanır. Zhang ve arkadaşları N2 komponentinin bilişsel kontrolün ön işlemi olduğunu ifade etmiştir²⁵. Folstein ve Van Petten N2 komponentini; motor işlem öncesi strateji belirleme süreci olarak ifade etmiştir. Yazar aynı zamanda "novel" yani olağanın dışında gelişen uyarının çözümlenme sürecinde yaşanan bir mismatch negatifliği olarak tanımlamıştır²⁶. Diğer bir çalışmada N2 komponentinin uyumsuz uyaran sunumunda belirginleştiği, bunun da cevap seçiminden önce bilişsel bir çelişkinin ortadan kaldırılma için gerekli inhibitör bir düzenlemenin anterior singulat korteks tarafından gerçekleştirildiğini ifade edilmiştir²⁷. Davranış sonuçlarımızda gözlediğimiz covid grubunda gözlenen reaksiyon zamanındaki uzama öncelikle uyarana motor cevabın seçimi ile ilgili bir gecikme olduğu, bu gecikmenin de covid grubunda kontrol grubuna göre daha uzun olduğu anlaşılmıştır. Yine çalışmamızda gözlenen bulgulardan diğeri ise covid grubunda P3 dalgasının aktivasyonundaki gecikmedir (Şekil 2). P3 dalgası OİP çalışmalarında en fazla başvurulan dalga tipidir. Bu dalga uyarıların seçimi ile ilgili karar aşamasının özelliklerini yansıtmaları bakımından önemlidir.

İşitsel uyarıların sunulduğu çalışmamızda enformasyonun spaysal olarak tesbiti ve çözümlenmesinin gerçekleştirildiği alan temporal lobdan kalkarak dikkatin oluşumunda

ön işlem basamağı olan anterior singulat korteks alanıdır²⁸. Bu bölgenin işlek bellek ve dikkatin oluşumunda görev aldığı bilinmektedir^{27,28}. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara göre; uyarının değerlendirme sürecini ve karar aşamasını yansıtan hem N2 hem de N2-P3'ün covid grubundaki latans artışının ve aktivasyon gecikmesinin; bu komplekslerin oluşumundan sorumlu anterior singulat korteksin etkilendiğini göstermiştir. Çalışmamızı doğrular biçimde Hugon ve ark. COVID-19'a bağlı beyin sisi olarak adlandırılan dikkat, konsantrasyon eksikliği ve hafıza problem yaşadığını beyan eden iki vakada; pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemi ile flurodeoksiglukoz (FDG) tutulumunu incelemiş; singulat kortekste belirgin olarak hipometabolizmayı göstermiştir⁴. Bunun yanında Diaz ve arkadaşları orbitofrontal, frontal ve singulat bölgelerin COVID-19'dan etkilendiğini göstermiştir[9]. Bizim çalışmamızda da uyumsuz uyarının yarattığı çelişkiye bağlı olarak covid grubunda gözlenen OİP dalgalarındaki aktivasyon kayması görevin için "telafi süresi"ne ihtiyaç duyduğunu, uyarana karşın cevabın oluşturulması esnasında çelişkinin değerlendirilme aşamasını etkilediğini, bu işlemlerinin gerçekleştiği anterior singulat korteksin etkilendiğini göstermektedir.

Bu çalışma demografik özellikler tablosunda gösterildiği gibi, hastalığı asemptomatik ve hafif etkilerle geçirmiş bireylerin 12 hafta sonra kognitif etkileniminin varlığını, dar bir yaş aralığında sorguladı. Bunun sebebi yaşlanma ve diğer kronik hastalık risklerinin bilişsel performansı değiştirerek çalışmanın homojenitesine etki etmesinden sakınmak içindir. Popülasyonun büyük bir kesiti; hastalığı hafif ve asemptomatik olarak atlattığı için, bu çalışmanın sonuçları popülasyonun genelinde gözlenebilecek etkilerin anlaşılmasına da katkı sağlayacaktır. Benzer çalışmalar; COVID-19 sebebiyle yoğun bakımda tedavi görmüş hasta

gruplarının da incelendiği daha büyük bir kesitte yapıldığında COVID-19'un kognitif sisteme etkilerinin boyutu daha net görülebilir. Bu manada bu çalışma kesitinin darlığı çalışmanın kısıtlılığı olarak nitelendirilebilir.

SONUÇ

Çalışma bulgularımız literatürde COVID-19'a bağlı gelişen singulat korteksin etkilenimini gösteren vaka örneklerini doğrulayan ve açıklayan sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlara göre reaksiyon süresinin covid grubunda uzadığını, uzun covid sebebiyle rapor edilen beyin sisinin; uyarının çözümlenmesi aşamasındaki, dikkatin ön işlem aşamasını etkileyerek meydana geldiğini göstermiştir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma uluslararası Helsinki Deklarasyonu esaslarına uygun olarak yürütülmüş, Avrasya Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu 24.06.2022 tarih 12 sayılı toplantıda; E-69268593-050-13227 sayı no'lu onayı sonrası gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Katella K. What to Know About EG.5 (Eris)—the Latest Coronavirus Strain Yale medicine: Yale medicine; 2023. [Ulaşabileceği adres: <https://www.yalemedicine.org/news/covid-eg5-eris-latest-coronavirus-strain>].
2. Krishnan K, Lin Y, Prewitt KM, Potter DA. Multidisciplinary Approach to Brain Fog and Related Persisting Symptoms Post COVID-19. J Health Serv Psychol. 2022;48(1):31-8.
3. NHS. Long-term effects of COVID-19 (long COVID): NHS; 2023 [Ulaşabileceği adres: <https://www.nhs.uk/conditions/covid-19/long-term-effects-of-covid-19-long-covid/>].

4. Hugon J, Msika E-F, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *Journal of Neurology*. 2022;269(1):44-6.
5. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2111417.
6. Yang AC, Kern F, Losada PM, et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature*. 2021;595(7868):565-71.
7. de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement*. 2021;17(6):1056-65.
8. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-20.
9. Sanabria-Diaz G, Etter MM, Melie-Garcia L, Lieb JM, Psychogios MN, Hutter G, et al. Brain cortical alterations in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Front Neurosci*. 2022;16:992165.
10. McCall S, Vilensky JA, Gilman S, Taubenberger JK. The relationship between encephalitis lethargica and influenza: a critical analysis. *J Neurovirol*. 2008;14(3):177-85.
11. Cairns DM, Rouleau N, Parker RN, et al. A 3D human brain-like tissue model of herpes-induced Alzheimer's disease. *Sci Adv*. 2020;6(19):eaay 8828.
12. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, Bullock TA, McGary HM, Khan JA, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2020;146:105131.
13. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2130645.
14. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
15. Simon JR. Reactions toward the source of stimulation. *J Exp Psychol*. 1969;81(1):174-6.
16. Cespon J, Hommel B, Korsch M, Galashan D. The neurocognitive underpinnings of the Simon effect: An integrative review of current research. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2020;20(6):1133-72.
17. Hommel B. Attention and spatial stimulus coding in the Simon task: A rejoinder to van der Lubbe and Abrahamse (2010). *Acta psychologica*. 2010;136:265-8.
18. Leuthold H. The Simon effect in cognitive electrophysiology: A short review. *Acta psychologica*. 2011;136(2):203-11.
19. Helfrich RF, Knight RT. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handbook of clinical neurology*. 2019;160:543-58.
20. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science (New York, NY)*. 1965;150(3700):1187-8.
21. Köse A, Uysal HT, Parlak MM, et al. The Investigation of the Cognitive Communication Functions of Survivors of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Survey Study. *Karya Journal of Health Science*. 2022;3(3):338-42.
22. Öztürk Ü, Tamam Y. COVID-19 ve Nöroloji. *Dicle Tıp Dergisi*. 2021;48:49-54.
23. Stürmer B, Leuthold H, Soetens E, Schröter H, Sommer W. Control over location-based response activation in the Simon task: behavioral and electrophysiological evidence. *Journal of experimental psychology Human perception and performance*. 2002;28(6):1345-63.
24. Wühr P. Evidence for gating of direct response activation in the Simon task. *Psychon Bull Rev*. 2005;12(2):282-8.
25. Zhang X, Wang Y, Li S, Wang L. Event-related potential N270, a negative component to identification of conflicting information following memory retrieval. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004;114:2461-8.
26. Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*. 2008;45(1):152-70.
27. Yeung N, Botvinick MM, Cohen JD. The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychol Rev*. 2004;111(4):931-59.
28. van Veen V, Carter CS. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology & behavior*. 2002;77(4-5):477-82.