

COVID-19 Pandemisinde Psikotik Süreç: Dopamin Etkisi

Psychotic Process in the COVID-19 Pandemic: Dopamine Effect

✉ Ayşegül Dönmez¹, ✉ Gülseren Keskin¹

¹Ege Üniversitesi, İzmir

ÖZ

Ağır akut solunum yolu sendromu COVID-19'un küresel etkisi, fiziksel sağlığın ötesine geçerek dünya çapında ruh sağlığını önemli ölçüde etkilemiştir. Pandeminin ilk dalgasının ortasında, COVID-19 hastaları travma sonrası stres bozukluğu ve özellikle depresif semptomlar sergilemiştir. Pandemi sırasında deliryum, konfüzyon, ajitasyon ve bilinç değişikliği gibi belirtilerin yanı sıra depresyon, anksiyete ve uykusuzluk gibi yaygın ruh sağlığı sorunları da ortaya çıkmıştır. COVID-19'dan iyileşen bireyler, hastaneden taburcu olduktan sonra, dopamine bağlı olması muhtemel kalıcı psikiyatrik zorluklarla karşılaşabilirler. Dopaminerjik reseptörler, belirli virüslerin merkezi sinir sistemine bağlanma duyarlılığını artırarak virüsün erken enfeksiyon aşamalarında viral ensefaliti tetikleyebilir. Dopamin ayrıca insan bazal karotis cisimciğinin hipoksiye karşı solunum tepkisini de bozabilir. Ayrıca virüs, dopamin düzeylerini yükselterek bağışıklık sistemini etkileyebilir ve viral girişi kolaylaştırabilir. Bu bulgular, COVID-19 hastalarının ve psikoz teşhisi konmuş kişilerin tanı, tedavi ve bakımında dopaminin rolünün dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. Ayırt edici özellikler sergileyen bireylere özgü müdahalelerde bulunulması çok önemlidir. Araştırmaya değer bir başka ilgi çekici konu da dopaminin COVID-19'a karşı koruma sağlayıp sağlamadığıdır. Bu derlemede, Covid-19 salgını ile dopamin arasındaki karmaşık ilişkinin aydınlatılması, potansiyel sonuçlarına ve daha fazla araştırmaya yönelik olası noktalara ışık tutulması amaçlanmaktadır.

Anahtar sözcükler: COVID-19, psikoz, dopamin, pandemi

ABSTRACT

The global impact of severe acute respiratory syndrome COVID-19 has extended beyond physical health, significantly affecting mental well-being worldwide. Amid the pandemic's initial wave, COVID-19 patients exhibited symptoms of post-traumatic stress disorder and notably depressive symptoms. Alongside manifestations like delirium, confusion, agitation, and altered consciousness, prevalent mental health issues during the pandemic encompassed depression, anxiety, and insomnia. Individuals recovering from COVID-19 may face enduring psychiatric challenges post-hospital discharge, potentially linked to dopamine. Dopaminergic receptors might heighten the susceptibility of certain viruses to bind with the central nervous system, instigating viral encephalitis in the virus's early infection stages. Dopamine could also disrupt the human basal carotid body's respiratory response to hypoxia. Additionally, the virus could manipulate the immune system by elevating dopamine levels, facilitating viral entry. These findings emphasize the significance of considering dopamine's role in the diagnosis, treatment, and care of COVID-19 patients and those with diagnosed psychosis. Tailored interventions are crucial for individuals exhibiting distinctive features. Another intriguing aspect worthy of investigation is whether dopamine confers protection against COVID-19. This review article aims to elucidate the intricate relationship between the impactful COVID-19 pandemic and dopamine, shedding light on its potential implications and avenues for further exploration.

Keywords: COVID-19, psychosis, dopamine, pandemic

Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu COVID-19, tüm dünyayı etkileyen bir virüs hastalığıdır. Dünyanın her yerindeki devletler, mümkün olan her yolla virüsle savaşmaya çalışmışlardır. COVID-19 nedeniyle 415 milyon onaylanmış vaka ve 5.83 milyon ölüm tespit edilmiştir (WHO 2022). Pek çok kayıp ve enfekte olmuş insanların yanı sıra, pandemi karantina önlemleri nedeniyle dünya çapındaki ülkelerde büyük zorluklar yaşanmasına yol açmıştır (Vincent ve Creteur 2020).

COVID-19 pandemisi sadece bedensel sağlık değil, aynı zamanda ruhsal sağlık içinde bir tehdit oluşturmuştur. Aslında, COVID-19'la enfekte kişilerin ruh sağlığı üzerindeki potansiyel doğrudan etkilerine ilişkin bilimsel yayınlar oldukça fazladır (Attademo ve Bernardini 2020, Loch ve ark. 2020). Klinik kanıtlar, COVID-19

hastalarının kısa ve uzun vadeli ruhsal sorunlar yaşayabileceğini göstermektedir. Pandeminin ilk dalgası sırasında COVID-19 hastalarında yüksek düzeyde travma sonrası stres bozukluğu belirtileri ve önemli ölçüde yüksek düzeyde depresif belirtiler gözlemlenmiştir (Vindegard ve Benros 2020). Pandemi sürecinde deliryum, konfüzyon, ajitasyon ve bilinç değişikliğinin yanı sıra depresyon, anksiyete ve uykusuzluk en fazla rastlanılan ruhsal sorunlar olmuştur. Kritik hastalıktan kurtulanlar, hastaneden taburcu olduktan sonra kalıcı amnestik bozukluk, kalıcı depresyon gibi kronik psikiyatrik bozulma riski yaşayabilmektedir (Attademo ve Bernardini 2020, Loch ve ark. 2020). Araştırmalar özellikle nöropsikiyatrik semptomların COVID-19'dan sonra yaygın ve kalıcı olduğunu, uyku bozuklukları, yorgunluk, depresyon, anksiyete, amnestik sendromlar ve travma sonrası stresin yaşandığını göstermiştir (Premraj ve ark. 2022, Colizzi ve ark. 2023).

COVID-19 hastalığına bağlı şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastaların çoğunda bir yıllık süre içerisinde hafıza, dikkat, konsantrasyon veya zihinsel işlem hızında bozulma görüldüğü bildirilmiştir (Rogers ve ark. 2020). COVID-19 ile ilişkili yapılan çalışmalarda, bu hastalarda koku veya tat alma duyusu kaybı, kas ağrısı, inme, baş ağrısı, bilinç bozukluğu, baş dönmesi, nöbet gibi farklı (Aydemir ve ark. 2021) nöral belirtilerin fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca COVID-19'lu hastalar, kan-beyin bariyerinin bozulmasının önemli bir işareti olan sitokin fırtınası sendromu da yaşayabilirler (Filatov ve ark. 2020). SpO₂ <%94, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, solunum hızı >30 nefes/dk veya akciğer infiltratları >%50 olan COVID-19 hastalarının ciddi hastalığı olduğu kabul edilir. Bu hastalar hızlı klinik kötüleşme yaşayabilir (Safiabadi ve ark. 2021).

COVID-19 pandemisinin psikiyatrik sonuçları olmasının birkaç nedeni vardır. Bu nedenlerden bazıları, pandeminin daha geniş sosyal etkisi ve fiziksel mesafe önlemleri ve karantina gibi sınırlayıcı önlemlerdir. Koronavirüs enfeksiyonunun nöropsikiyatrik sekellerinin varsayılan etiyolojik mekanizmaları muhtemelen çok faktörlü bir temele sahiptir, ancak hala tam olarak netleştirilememiştir. Viral enfeksiyonun Santral Sinir Sistemi (SSS) üzerindeki doğrudan etkileri, serebrovasküler hastalık, fizyolojik bozukluklar, inflamatuvar yanıt ve bağışıklık sistemi reaksiyonu, sosyal izolasyon, ölümcül bir hastalığın psikolojik etkisi, başkalarına bulaşma endişeleri, klinik/sosyal damgalama dahil olabilir (Ghebreyesus 2020, Rogers ve ark. 2020).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında COVID-19' un ruhsal bozukların oluşumu üzerine etkisinin değerlendirdiği çalışmalara rastlanmıştır. Ancak COVID-19 psikotik belirtiler ve dopamin arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma olmaması nedeniyle bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu bağlamda çalışmada, dünyayı sarsan COVID-19 pandemisi ile dopamin ilişkisinin sunulması amaçlanmıştır, COVID-19 ve psikoz belirtilerde görülme sıklığı, bu süreçte proinflamatuvar sitokin salınımının dopaminergic sistem üzerine etkisi değerlendirilmiş, bu etkinin nöropsikiyatrik semptomların gelişimi üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Psikoz ve COVID-19 İlişkisi

Literatür tarihsel süreçte pandemik salgınlar sırasında ortaya çıkan psikotik semptomlardan bahseder. Bunlardan en ünlüsü Karl Menninger'in 1919'da İspanyol gribinden sonraki psikoz vaka serileridir ve bu psikotik semptomun çoğu beş yıllık izlemde düzelmeye eğiliminde olmuşlardır (Menninger 1919). Bin dokuz yüz doksanlara kadar viral solunum yolu enfeksiyonlarının şizofreni için bir risk faktörü olabileceği düşünülmekteydi (Yolken ve Torrey 1995). Şimdilerde, insanlık İspanyol gribi kadar endişe verici COVID-19 pandemisiyle karşı karşıyadır. Öncelikle bir solunum virüsü olarak düşünülse de, sinir sistemi de dahil olmak üzere birden fazla organ sistemine zarar verdiği gösterilmiştir (Wu ve ark.2020). Chaudhary ve arkadaşları (2022) tarafından COVID-19 tanısı almış hastalarda psikotik belirtilerin olma durumunun değerlendirildiği sistematik derlemede, COVID-19 tanısı almış hastaların %93'ünde büyüklük, paranoya, mistik, referans sanrıları gibi pek çok sanrının bulunduğu, %72,7'sinde işitsel halüsinasyonların olduğu bildirilmiştir.

Psikoz tanısı almış bireyler için aşırı stres tüm psikotik semptomları artırabilir, ancak sosyal sınırlamalar özellikle sanrılı düşüncüyü tetikleyebilir. Psikoz gelişiminde en önemli etkenlerin başında kronik strese maruz kalmak gelmektedir. Psikoz tanılı hastalarda ve yüksek psikoz riskine sahip sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar, limbik (hipokampus ve amigdala), paralimbik (ventromedial prefrontal korteks ve ventral ön singulat korteks, anterior insula) alanlarında, strese karşı nöral reaktivite de değişimler olduğu belirlenmiştir (Vargas ve ark. 2020, Vaessen ve ark. 2023). Araştırmacılar, COVID-19 gibi yaşam olaylarının psikozun başlamasında etkili olabileceğini vurgulamaktadır (Nugent ve ark. 2015, Berger ve ark. 2018). Koronavirüsle enfekte olunduktan sonra, psikoz ön tanısı alabilecek hastaların sağlık personelinin hastalıkla ilgili yaptığı sorgulamalara karşı aşırı dikkatli ve yorumsal önyargılara sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Özellikle psikoz tanısı almış bireylerin anormal deneyimleri (birinin koronavirüs semptomları hakkında soru sorması veya ateşinin

ölçülmesinin istenmesi gibi) tehdit edici olarak değerlendirilebilir. Bu hatalı tehdit değerlendirmeleri, tehlike hissi, kaçınma ve paranoyayı artırabilir (Murray 2022).

Koronavirüsün hematojen yolla veya beyine ulaşmak için retrograd aksonal taşımayı kullanarak periferik nöronlar yoluyla santral sinir sistemine girdiği düşünülmektedir (Wu ve ark. 2020). Amino asit taşınmasını kolaylaştırıcı aktivitesi olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2), metabolizmada renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde düzenleyici olarak rol almaktadır ACE2, SARS-CoV-2 için fonksiyonel konak reseptörüdür (Atıcı ve ark. 2021). SSS'deki genel ACE2 ekspresyonu düşük olsa da (Li ve ark.2020), nispeten daha yüksek ekspresyonun birkaç alanı vardır. Bunlara dopaminerjik ve serotonerjik çekirdekler, glutamaterjik nöronlar ve lateral ventriküller alandır. Substantia nigra'da, ACE2'nin yüzde ifadesi akciğerlerinkine yaklaşıyor (Chen ve ark. 2021). Bu alanlar, şizofrenide nörokimyasal ve yapısal olarak rol oynar (Walker ve ark.2018) ve bunlara verilen hasar mutlaka nedensel olmasa da, enfeksiyona karşı görece kırılabilirlikleri gelecekteki psikopatolojiyi şekillendirmede rol oynayabilir. ACE2 ayrıca dopamin ve serotonin sentezinde yer alan bir enzim olan dopamin dekarboksilaz ile önemli genetik benzerlik taşımaktadır. COVID-19, ACE2'yi aşağı regüle eder (Nataf 2020).

Çalışmalar, SAR-CoV-2'nin, büyük miktarlarda proinflamatuvar sitokin salınımını içeren güçlü bir bağışıklık tepkisini tetiklediğinin bulunduğunu göstermiştir. Psikozun proinflamatuvar yanıtındaki hızlı artış ve aktive olmuş otoimmün mekanizması ile ilişkili olabileceği varsayılmaktadır (Yeşilkaya ve ark. 2021). COVID-19'un sitokin fırtınasını tetikleyerek psikoz riskini artırabileceği varsayılmıştır. IL-6, IL-8 ve IL-2'nin yüksek serum konsantrasyonları ile sitokin fırtınasının monoamin nörotransmitterlerinin seviyelerini etkileyebileceği, yani dopamin, serotonin ve norepinefrin geri alımının artmasına yol açabileceği düşünülmektedir. Sitokinler ayrıca NMDA reseptör hipofonksiyonu ile sonuçlanan kinurenin asit artışına, piramidal ateşlemenin artmasına, nükleus akumbens inhibitör aktivitesinin artmasına ve ventral tegmental alan dopaminerjik nöronlar üzerindeki inhibitör tonusun azalmasına ve dopamin üretiminin artmasına neden olabilir (Grover ve ark. 2022). Bir çalışmada katatonik özellikler, çağrışımsal işlevlerin, özellikle de frontal lobların parietal korteks ve motor alanlarla olan bağlantılarının bozulması nedeniyle katatoninin akinetik formuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Ellul ve Choucha 2015).

Psikozun Oluşumunda İnflamasyon Süreci

Hem doğum öncesi, hem de doğum sonrası nörogelişim sırasındaki stres özellikle etkilidir. Doğum öncesi anne enfeksiyonuna maruz kalma ve ardından ergenlik döneminde psikolojik travma, psikoz gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Biyolojik stresörler, enfeksiyon hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen düzensizliğine neden olur. Kortizol, düzeyinde azalma, hipokampal volümde azalma ve dopamin ve glutamat iletiminde sorunlar yaşanır (Debost ve ark. 2017, Pruessner 2017). Beynin doğuştan gelen bağışıklık hücreleri olan mikroglia, strese veya enfeksiyona yanıt olarak inflamatuvar sitokinler salgılar ve HPA ekseninde bozulmaları destekler. Mikroglial aşırı aktivasyon da şizofrenide rol oynar ve aşırı sitokin salınımına bağlı olarak anormal sinaptik budama ve değişmiş nörotransmitter metabolizması ile sonuçlanabilir (Raison ve ark. 2017).

Psikoz ve Enfeksiyonlar

Virüsler, hem doğrudan istila eder, hem de bağışıklık aktivasyonu yoluyla SSS zarar verir. Virüsler, SSS'ye erişmek için çeşitli taktikler geliştirmiştir. Onları kan-beyin bariyeri boyunca taşıyan lökositleri enfekte eder, periferik sinirlerden retrograd aksonal taşıma makinelerini kaçırmak için giriş kazanmak için SSS endotelial proteinlerini bağlar ve koku alma sinirini istila ederler. Virüslerin dopamin metabolizmasını değiştirdiğine (Kulaga ve Miller 2021) ve N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerinde moleküler taklit yoluyla glutamat iletimini etkilediğine (Kannan ve ark. 2017), psikotik semptomlarını tetiklediğine dair kanıtlar da vardır (Kępińska ve ark. 2020).

Psikoz ve COVID-19 Demiyelinizasyon

COVID-19'un demiyelinizan hastalığın artışında etkili olabileceği yönünde yayınlar vardır (Maury ve diğerleri, 2021). Demiyelinizasyonun, büyük ölçüde miyelinden oluşan SSS beyaz maddesinin azaldığı şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Mighdoll ve ark.2015). COVID-19'a bağlı demiyelinizasyonun ilerleyen yıllarda bilişsel işlevlerin bozulmasında etkili olabileceği belirlenmiştir (Xu ve Li 2011).

Psikoz ve Dopamin

Psikotik belirtiler, şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon dahil olmak üzere bir dizi ruhsal bozuklukta ortaya çıkar. Şizofreni de, varsanılar ve sanrılar gibi pozitif semptomlar, afektif semptomlar ve bilişsel eksiklikler, sosyal

geri çekilme gibi negatif semptomlar bulunmaktadır. Dopamin sistemi, esas olarak antipsikotik ilaçların etkilerini D2 dopamin reseptörünü (D2R) bloke etmelerinden dolayı, elli yılı aşkın bir süredir şizofreninin ve psikozun patofizyolojisinde merkezi olarak yer almıştır. Pozitron emisyon tomografisini (PET) kullanan in vivo moleküler görüntüleme çalışmaları, presinaptik dopamin sentez kapasitesindeki yükselmeler ve şizofrenide amfetamin kaynaklı dopamin salınımı için zengin kanıtlar sağlamıştır. Şizofreni geliştirme riski yüksek olan bireylerde de presinaptik dopamin sentez kapasitesindeki artışlar gözlenmiştir; özellikle daha sonra psikotik bir bozukluk geliştiren bireylerde, geliştirmeyenlere kıyasla daha yüksek düzeyler gözlenmiştir (Matheson ve ark. 2020). Aberran striatal dopamin sinyali ve özellikle artan presinaptik dopamin sentez kapasitesi, psikotik semptomlarla ilişkilendirilmiştir (McCutcheon ve ark. 2019). Çoğu çalışma pozitif semptomlarla bağlantıya odaklanmış olsa da, striatal dopamin değişikliklerinin psikotik bozukluklarda görülen bilişsel ve negatif semptomlarla ilişkili olduğu görülmüştür (McCutcheon ve ark. 2020) Aberran striatal dopamin sinyali ve özellikle artan presinaptik dopamin sentez kapasitesi, psikotik semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Dopamin sentez kapasitesinin, striatum bölgelerinde özellikle anormal olduğunu ve buradaki dopamin işlev bozukluğunun, negatif semptomların şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir (McCutcheon 2020). Araştırılması gereken konu ise hiç COVID-19 tanısı almamış bireylerin dopamin üretiminin artması halinde COVID-19'dan korunup korunmayacağı gerçeğidir.

Dopamin ve Virüsler

Çeşitli virüs enfeksiyonlarında dopaminerjik reseptörlerin rol aldığı bilinmektedir (Khalefah, Kahalifah 2020). Japon ensefalit virüsü (JEV) ile ilgili aktarılanlar, bu virüsün kan-beyin bariyerini bozabileceği ve viral ensefalite neden olabileceği yönündedir. JEV, dopamin seviyelerini önemli ölçüde artırarak bulaşıcı süreci kolaylaştırmak için dopamin sinyalinden yararlanır; bu artış, dopamin reseptörü D2'nin (D2DR) uyarılması yoluyla komşu hücrelerin JEV'ye duyarlılığıyla ilişkilendirilebilir (Gaskill ve ark. 2014, Simanjuntak ve ark. 2017). Birkaç klinik gözlem bu hipotezi desteklemektedir.

İlk olarak, nörolojik belirtiler, bazı nörotropik mikrobiyal enfeksiyonlara benzer şekilde, genellikle COVID-19 teşhisinden sonra ortaya çıkmaktadır. Dopaminerjik reseptörler, viral enfeksiyonun erken evrelerinde viral ensefaliti başlatmak için bazı virüslerin SSS'ye bağlanma şansını artırabilir. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin viral yaşam döngüsü, muhtemelen dopaminerjik reseptörlere bağlanarak ve viral giriş şansını artırarak, yüksek seviyelerde katekolamin varlığında geliştirilebilir (Russel ve ark. 2020).

İkinci olarak, artan dopamin, özellikle COVID-19 ile ilişkili bir şekilde "Mutlu Hipoksemi" düşünüldüğünde, oksijen seviyelerini düşürür. "Sessiz hipoksemi" veya "mutlu hipoksi" olarak bilinen bu kavram, aşırı derecede düşük, yaşamı tehdit eden oksijen seviyeleriyle başvuran ancak nefes darlığı belirtisi olmayan COVID-19 hastaları için kullanılmaktadır. Bu, dopaminin, insan bazal karotid vücut aktivitesinin hipoksiye verdiği solunum tepkisini köreltme kabiliyetine sahip olması nedeniyle olur. Bu nedenle, SARS-CoV-2 ve dopamin, bozulmuş ventilasyonun sorumluluğunu paylaşabilir. COVID-19 hastalarında görülen oksijen seviyelerini azalttığı da belirtilmektedir. Bazı ilaçlar (örneğin haloperidol) eksojen dopamine yanıtı bloke eder, ancak normoksi veya hipoksi sırasında ventilasyon yanıtını değiştirmez, bu da endojen dopaminin kararlı durum kemoreseptörünü belirlemede bir rol oynamadığını düşündürür (Russel ve ark.2020).

Üçüncü olarak, dopamin bağışıklık fonksiyonunun düzenleyicisidir. Virüs, viral giriş olasılığını artırmak için dopamin seviyelerini artırarak bağışıklık sistemini manipüle edebilir. Dopamin, cAMP üretimini uyarmak veya inhibe etmek için sırasıyla D1-benzeri reseptörler veya D2-benzeri reseptörler üzerinde etki gösterir. Dopaminin lenfositler üzerindeki ana etkisi, aktivasyon seviyelerini azaltmaktır. Dopamin gibi artan D1 benzeri reseptör agonistleri, genellikle doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonlarını baskılayan cAMP üretimini uyurabilir. Öte yandan, artan D2 benzeri reseptörler, adaptif immün yanıtın inhibisyonu ile sonuçlanır. Buradaki en önemli sorun patojenik durumu kötüleştirecek olan proinflatuar yanıtların alevlenmesidir. T hücrelerinin tükenmesi COVID-19'un ilerlemesine yol açabilmektedir. Dopamin konak bağışıklığını azaltmada ve ciddi komplikasyon olasılığını arttırmada önemli bir yere sahiptir (Russel ve ark. 2020).

Genel olarak, COVID-19 ve uzun vadeli olumsuz etkileri, algıların anormal şekilde işlenmesine neden olabilir. SARS-CoV-2'nin yeni varyantları algısal yolları etkileyebilir. Koku ve tat algısını modüle edebilen anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörü, potansiyel bir viral reseptör olarak tanımlanmıştır. Böyle bir etkileşim kemosenör algıyı bozabilir (Vaira ve ark. 2020). Ayrıca SARS-CoV-2, virüsün ACE-2 reseptörleri aracılığıyla sızabileceği beyin sapındaki algısal çekirdekleri ve yolları etkileyerek vücudun dış uyarınlara algılama şeklini bozabilir (Yeşilkaya ve Balcıoğlu 2020).

Uzamış COVID Sendromu: Nöropsikiyatrik Semptomlar

Uzamış COVID, COVID-19 hasta grubu ya da COVID-19'dan iyileşmiş, akut enfeksiyonu takiben aylarca enfeksiyonun kalıcı etkilerini ve nöropsikiyatrik semptomların devam ettiği kişilerde hastalığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. COVID-19 hasta grubunda, akut enfeksiyonu takiben aylarca devam eden nöropsikiyatrik semptomlar bildirilmiştir. Tabloya yorgunluk, "beyin sisi", anksiyete, depresyon ve psikoz eşlik edebilmektedir (Graham ve ark. 2021, Lopez-Leon ve ark. 2021). Bu fenomenin hastanede yatan hastaların %80'inden fazlasını etkilediği tahmin edilmektedir (Graham ve ark. 2021). Dikkat çekici bir şekilde, COVID-19'un uzun vadeli nöropsikiyatrik semptomları, hafif semptomatik bireylerde bile ortaya çıkabilmekte ve tüm hastaların tahmini %10'unda kalıcı semptomlar haline dönüşmektedir (Kingstone ve ark.2020, Rubin 2020). İnflamatuvar süreçlerin ruhsal bozuklukların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Sistemik inflamasyon, psikolojik sıkıntıyı öngören proinflamatuvar sitokinlerin düzensizliği ile psikolojik sıkıntıya ve depresyon riskine de katkıda bulunabilir. COVID-19 depresif semptom riskini arttırmada nöroimmün düzensizliği tetikleyen bir katalizör işlevi görebilmektedir. Birleşik Krallıktaki yaşlı yetişkinlerden oluşan bir kohortta, pandemiden önce yüksek inflamasyona sahip olanların, COVID-19 krizinin ilk aylarında yüksek depresif semptomlar geliştirme riski açısından en yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir (Hamilton ve ark, 2021). Mazza ve arkadaşları (2021), sistemik inflamasyonun, akut COVID-19 enfeksiyonundan üç ay sonra depresif semptomatoloji ve bilişsel bozulmanın nedeni olabileceğini bulmuştur. Tüm bu bulgular doğrultusunda COVID-19 enfeksiyonunda dopaminerjik etkinin araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Sonuç olarak uzamış COVID-19 sendromu ile dopamin ilişkisini inceleyen yayınlara gereksinim duyulmaktadır.

Sonuç

COVID-19 pandemisi hastalar üzerinde yarattığı fiziksel belirtiler ile 21. yüzyılda küresel etkisini sunarken, ruhsal etkisinin ise yıllarca konuşulacağı ve yazılacağı aşıkardır. COVID-19'da ruhsal etkilere şekil veren öncü biyokimyasal maddelerin başında dopamin yer almaktadır. COVID-19'un ruhsal etkilerden dolayı süregelenleşmesine, dopaminerjik ilişkinin neden olacağı öngörülmektedir. Bireyde dopamin seviyesinin yüksek olması durumunda, koronavirüs bulaşından korunup korunmadığının araştırılması gerekmektedir. Öte yandan literatürde, COVID-19 ile enfekte olduktan sonra, psikiyatrik öyküsü olmayan hastalarda gelişen akut psikoz vakalarının olduğu bildirilmiştir (Watson ve ark. 2021, O'Leary ve Keenmon 2023). Özetle gelecek yıllarda COVID-19 tanısı almış bireylerde psikotik belirtilerin devam edeceği yönünde bir kanı mevcuttur. COVID-19 salgınının ruhsal belirtilerine dair neden ve sonuç süreçlerinde dopaminin etkisinin bilinmesi, en iyi şekilde nasıl tedavi edileceğinin anlaşılmasına ve bir sonraki gelişebilecek küresel salgına hazırlanmaya yardımcı olacaktır. COVID-19'lu bireyler ile psikoz tanısı almış bireylerin tanı, tedavi ve bakım sürecinde, bu sonucun göz ardı edilmemesi ayırıcı özelliklerle bireylerin doğru müdahalelerden geçmesi önemlidir. Bu aynı zamanda, akut semptomlar düzeldikten sonra en iyi tedavi yolunu keşfetmek için bu hastaların uzun süreli takibine olan ihtiyacı da göstermektedir.

Kaynaklar

- Antonini V, Leta J, Teo KR (2020) Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. *Mov Disord*, 35:905-908.
- Atıcı Y, Elbaş Y, Bakır F, Yıldırım MM (2021) COVID-19 Enfeksiyonunda ACE ve ACE2 reseptörlerinin potansiyel rolü. In *COVID-19 Pandemisinde Tıbbi Biyokimyanın Artan Rolü*. (Ed. D Yücel):57-62. Ankara, Türkiye Klinikleri.
- Attademo L, Bernardini F (2021) Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *Eur J Psychiatry*, 35:62-63.
- Aydemir D, Türk Ö, Ceylan B, Yıldırım N, Baylam EÖ, Koçkar İN et al. (2021) COVID-19 ve nörolojik hastalıklar. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*, 1:235-240.
- Berger M, Juster RP, Westphal S, Amminger GP, Bogerts B, Schiltz K et al. (2018) Allostatic load is associated with psychotic symptoms and decreases with antipsychotic treatment in patients with schizophrenia and first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, 90:35-42.
- Chaudhary AMD, Musavi N B, Saboor S, Javed S, Khan S, Naveed S (2022) Psychosis during the COVID-19 pandemic: A systematic review of case reports and case series. *J Psychiatr Res*, 153:37-55.
- Chen R, Wang K, Yu J, French L, Chen Z, Wen C et al. (2021) The spatial and Cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front Neurol*, 11:573095.
- Colizzi M, Peghin M, De Martino M, Bontempo G, Gerussi V, Palese A et al (2023) Mental health symptoms one year after acute COVID-19 infection: Prevalence and risk factors. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 16:38-46.
- Debst JP, Larsen JT, Munk-Olsen T, Mortensen PB, Meyer U, Petersen L et al (2017) Joint effects of exposure to prenatal infection and peripubertal psychological trauma in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 43:171-179.
- Ellul P, Choucha W (2015) Neurobiological approach of catatonia and treatment perspectives. *Front Psychiatry*, 6:182-185.

- Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa P (2020) Neurological complications of coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*, 12:e7352.
- Gaskill PJ, Yano HH, Kalpana GV, Javitch JA, Berman JW (2014) Dopamine receptor activation increases HIV entry into primary human macrophages. *PloS One*, 9:e108232.
- Ghebreyesus TA (2020) Addressing mental health needs: an integral part of COVID-19 response. *World Psychiatry* 19:129-130.
- Grover S, Rani S, Kohat K, Kathiravan S, Kathiravan S, Patel G, Sahoo S, et al (2022) First episode psychosis following receipt of first dose of COVID-19 vaccine: A case report. *Schizophr Res*, 241:70-71.
- Hamilton OS, Cadar D, Steptoe A (2021) Systemic inflammation and emotional responses during the COVID-19 pandemic. *Transl Psychiatry*, 11:626.
- Kannan G, Gressitt KL, Yang S, Stallings CR., Katsafanas E, Schweinfurth LA (2017) Pathogen-mediated NMDA receptor autoimmunity and cellular barrier dysfunction in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 7:e1186.
- Keipińska AP, Iyegbe CO, Vernon AC, Yolken R, Murray RM, Pollak TA (2020) Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918-1919 Spanish influenza pandemic: Mechanisms of psychosis risk. *Front Psychiatry*, 11:72.
- Keipińska AP, Iyegbe CO, Vernon AC, Yolken R, Murray RM, Pollak TA (2020) Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918-1919 Spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Front Psychiatry*, 11:72.
- Khalefah MM, Khalifah AM (2020) Determining the relationship between SARS-CoV-2 infection, dopamine, and COVID-19 complications. *J Taibah Univ Med Sci*, 15:550-553.
- Kulaga SS, Miller C (2021) Viral respiratory infections and psychosis: A review of the literature and the implications of COVID-19. *Neurosci Biobehav Rev*, 127:520-530.
- Li Y, Bai W, Hashikawa T (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients *J Med Virol*, 92:552-555.
- Loch A A, Mota NB, Rössler W, Gattaz WF (2022) Exacerbation of psychosis risk during the COVID-19 pandemic: The disproportionate impact on the lower income population. *Psychiatry Res*, 307:114319.
- Matheson G J, Plavén-Sigraý P, Louzolo A, Borg, J, Farde L, Petrovic P et al (2020). Dopamine D1 receptor availability is not associated with delusional ideation measures of psychosis proneness. *Schizophr Res*, 222:175-184.
- Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E (2021) Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol*, 177: 51-64.
- McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD (2019) Schizophrenia, dopamine and the striatum: From biology to symptoms. *Trends Neurosci*, 42:205-220.
- McCutcheon RA, Jauhar S, Pepper F, Nour MM, Rogdaki M, Veronese M et al (2020) The topography of striatal dopamine and symptoms in psychosis: An integrative positron emission tomography and magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5:1040-1051.
- McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD (2020). Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*, 19:15-33.
- Menninger KA (1919) Psychoses associated with influenza. *JAMA*, 72:235-241.
- Mighdoll MI, Tao R, Kleinman JE, Hyde TM (2015) Myelin, myelin-related disorders, and psychosis. *Schizophr Res*, 161:85-93.
- Murray A (2022) Heightened risk factors in the midst of the pandemic: Supporting individuals with psychosis during COVID-19. *Perspect Psychiatr Care*, 58:164-169.
- Nataf S (2020) An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *J Med Virol*, 92:1743-1744.
- Nugent KL, Chiappelli J, Rowland LM, Hong LE (2015) Cumulative stress pathophysiology in schizophrenia as indexed by allostatic load. *Psychoneuroendocrinology*. 60:120-129.
- O'Leary KB, Keenmon C (2023) New-onset psychosis in the context of COVID-19 infection: An illustrative case and literature review. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, 64:383-391.
- Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J et al. (2022) Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci*, 434:120162.
- Pruessner M (2017) The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: an update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neurosci Biobehav Rev*, 73:191-218.
- Raison C, Reed R, Rook G, Chir B, Miller A (2017) Immune system and central nervous system interactions. In Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 10th ed. Vol.1 (Eds B J Sadock, P Ruiz, VA Sadock):178-200. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P et al (2020) Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7:611-627.
- Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S et al (2020). Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedscience*, 14:1022.

- Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B et al (2021) Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection. *Clin Microbiol Rev*, 34:e00228-20.
- Simanjuntak Y, Liang JJ, Lee YL, Lin YL(2017) Japanese encephalitis virus exploits dopamine D2 receptor-phospholipase C to target dopaminergic human neuronal cells. *Front Microbiol*, 8:651.
- Vaessen T, Reininghaus U, Aibel E, Beijer-Klippel A, Steinhart H, Myin-Germeys I et al. (2023) Neural correlates of daily-life affective stress reactivity in early psychosis: A study combining functional MRI and experience sampling methodology. *Schizophr Res*, 255:93-101.
- Vargas T, Conley RE, Mittal VA (2020) Chronic stress, structural exposures and neurobiological mechanisms: A stimulation, discrepancy and deprivation model of psychosis. *Int Rev Neurobiol*, 152:41-69.
- Vincent JL, Creteur J (2020) Ethical aspects of the COVID-19 crisis: how to deal with an overwhelming shortage of acute beds. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9:248-252.
- Vindegaard N, Benros ME (2020) COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*, 89:531-542.
- Walker CK, Roche JK, Sinha V, Roberts RC (2018) Substantia nigra ultrastructural pathology in schizophrenia. *Schizophr Res*, 197:209-218.
- Watson CJ, Thomas RH, Solomon T, Michael BD, Nicholson TR, Pollak TA (2021) COVID-19 and psychosis risk: Real or delusional concern?. *Neurosci Lett*, 741:135491.
- WHO (2022) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> (Accessed 01.03.2023)
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*, 87:18-22.
- Xu H, Li XM (2011) White matter abnormalities and animal models examining a putative role of altered white matter in schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*, 2011:826976.
- Yesilkaya UH, Balcioglu YH (2020) Neuroimmune correlates of the nervous system involvement of COVID-19: A commentary. *J Clin Neurosci*, 78:449-450.
- Yesilkaya UH, Sen M, Tasdemir BG (2021) A novel adverse effect of the BNT162b2 mRNA vaccine: First episode of acute mania with psychotic features. *Brain Behav Immun Health*, 18:100363.
- Yolken RH, Torrey EF (1995) Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev*, 8:131-145.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.