



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI VE
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

COVID-19 VE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Dr. İsmail Koç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI VE
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

COVID-19 VE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Dr. İsmail Koç

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ali Rıza Sonkaya

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Nöroloji eğitimim boyunca emekleri ve kattıklarından dolayı nöroloji ABD başkanı Prof. Dr. Ömer KARADAŞ'a, Prof. Dr. Zeki ODABAŞI'na, tez danışmanım Doç. Dr. Ali Rıza SONKAYA'ya ve Doç. Dr. Bilgin ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Bölümümüz uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma, işlerimizin kolaylaşmasında çabaları olan personelimize teşekkür ederim.

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hep iyi ki varlar dediğim sevgili anneme, babama, kardeşime ve tüm aile büyüklerime, hayatımdaki en büyük şansım kıymetli eşime ve saygıdeğer ailesine derin şükranlarımı sunarım. Tezimi hazırlamaya başladığım gün hayata gözlerini açan, umut ışığım, biricik kızımıza ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. İSKEMİK İNME	4
2.2.1. Trombotik İnfarktlar	5
2.2.2. Embolik İnfarktlar	5
2.2.3. Hemodinamik İnfarktlar	5
2.3. İSKEMİK İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ.....	6
2.4. SİNÜS VEN TROMBOZU (SVT)	6
2.5. HEMORAJİK İNME	7
2.5.1. İntraparenkimal Kanamalar	7
2.5.2. Subaraknoid Kanamalar	8
2.5.3. Subdural Kanamalar	8
2.5.4. Epidural Kanamalar.....	9
2.6. COVID-19.....	9
2.6.1. Tanım	9
2.6.2. Koronavirüs Virolojisi.....	9

2.6.3. Epidemiyoloji	10
2.6.4. Bulaş	10
2.6.5. Virüs-Konak İlişkisi ve İmmünopatoloji.....	11
2.6.6. İnfeksiyöz Durumun Süresi.....	11
2.6.7. Klinik Durum	12
2.6.8. Laboratuvar Bulguları	12
2.6.9. Tanı.....	13
2.6.10. Kesin Vaka	15
2.6.10.1. Tanıda laboratuvar testleri	15
2.6.10.2. Toraks bilgisayarlı tomografi kullanımı.....	15
2.7. SARS-CoV-2 VE BEYİN İLİŞKİSİ.....	16
2.8. COVID-19 VE TROMBOZ	17
2.9. SİTOKİN FIRTINASI VE İNME	18
2.10. COVID-19’DA FERRİTİN YÜKSEKLİĞİ	19
2.11. COVID-19’DA HEMORAJİK İNME	19
2.12. TEDAVİ.....	20
2.12.1. COVID-19’da Koagülopati Yönetimi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	22
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	24
3.2. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	72

ÖZGEÇMİŞ.....	75
---------------	----



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACA	: a.cerebri anterior
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
AF	: Atrial Fibrilasyon
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	: Alanin Aminotransferaze
Ang	: Angiotensin
aPTT	: activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BCO	: Buzlu Cam Opasitesi
BK	: Beyaz Küre
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CDC	: Center for Disease Control
CK	: Creatine Kinase
COVID	: Coronavirus Disease
COX	: Cyclo-oxygenase
CRP	: C-reaktif Protein
DAMP	: Damage-associated molecular patterns
DİK	: Disemine İntravasküler Koagülasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKO	: Ekokardiyografi
ESR	: Eritrocyte Sedimentation Rate
GİA	: Geçici İskemik Atak
Hb	: Hemoglobin
HDL	: High-density Lipoprotein

HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
Htc	: Hematokrit
ICA	: a.cerebri interna
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobülin
IL	: İnterlökin
INR	: International Normalized Ratio
İSK	: İntraserebral Kanama
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KY	: Kalp Yetmezliği
LDH	: Lactate Dehydrogenase
LDL	: Low-Density Lipoprotein
MCA	: a.cerebri media
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MRA	: Magnetik Rezonans Görüntüleme Anjiyografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRV	: Magnetik Rezonans Görüntüleme Venografi
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NADPH	: Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide
Phosphate	
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PCA	: a.cerebri posterior
Plt	: Platelet
PRC	: Procalcitonine
PT	: Prothrombin Time
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SAK	: Subaraknoid Kanama
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV	: Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SVT	: Sinüs Ven Trombozu
TC	: Türkiye Cumhuriyeti
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TOAST	: Trial of ORG 10172 in Acute Ischemic Stroke
tPA	: tissue Plasminogen Activator
USG	: Ultrasonografi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. OLASI VAKA - (T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı Rehberi'nden)	14
Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikler ile İlgili Betimsel İstatistikler	25
Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri ile Grupların İlişkisi	28
Tablo 4. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Değerleri ile Grupların İlişkisi	30
Tablo 5. İskemik SVH Tanılı Hastaların Radyolojik ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması	36
Tablo 6. COVID-19 Tanılı Hastaların İnterlökin-6 Değerlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 7. İskemik SVH Tanılı Hastaların Gruplar Arasında Etiyoloji Karşılaştırılması.....	38
Tablo 8. Hastaların Her Bir Laboratuvar Değeri ve NIHSS Üzerinden Elde Edilen Değerler ile Alt Grupların İlişkisi.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SARS-CoV-2'nin Endotel Üzerindeki Etki Mekanizması	17
Şekil 2. D-Dimer ve Ferritin Değerlerinin Hasta ve Kontrol SVH Grupları ile İlgili ROC Eğrileri.....	41
Şekil 3. D-Dimer ve Ferritin Değerlerinin Hasta ve Kontrol COVID-19 Grupları ile İlgili ROC Eğrileri.....	42



ÖZET

Amaç: COVID-19 tanısı ardına serebrovasküler hastalık (SVH) tanısı alan hastalarla, COVID-19 tanısı almadan SVH geçiren ve SVH geçirmemiş COVID-19 hastalarını demografik özellikler, kan parametreleri ve radyolojik görüntüler açısından karşılaştırarak COVID-19 ve SVH arasındaki ilişkinin açıklanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: COVID-19 ardına SVH geçiren 75 hasta ile kontrol grupları olarak COVID-19 tanısı olmayan 108 SVH tanılı hasta ve SVH tanısı olmayan 75 COVID-19 hastası değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar sorgulanmıştır. SVH hastalarından çekilen Beyin Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), BT Anjiyografi, MRG Anjiyografi, MRG Venografi, Karotis ve Vertebral Doppler Ultrasonografi ile etkilenen damarlar ve bölgeleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kan değerleri üzerinden üre, kreatin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), C-reaktif protein (CRP), D-dimer, fibrinojen, ferritin, INR, aPTT, hemoglobin (Hb), hematokrit, platelet, beyaz küre (BK), nötrofil, lenfosit, Hemoglobin A1c, vitamin B12, folat, prokalsitonin (PRC) ve lipid paneli değerleri incelenmiş, ayrıca COVID-19 tanısı alan hastaların interlökin-6 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Tüm gruplarda hipertansiyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta grubunda trigliserit ve üre değerleri kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek, kontrol COVID-19 grubunda BK ve nötrofil değerleri diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşükken; HDL diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek, kontrol SVH grubunda D-dimer, fibrinojen, ferritin, CRP, ALT, AST diğer gruplardan daha düşükken, lenfosit değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

COVID-19 sonrası SVH geçirenlerin 90. gün ölüm hızı kontrol gruplarından daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 ardına SVH geçiren hastalarda en çok iskemik SVH görülmüştür. Hasta grubunda hastanede kalış süresi daha uzun ve NIHSS puanları daha yüksek bulunmuştur.

İskemik SVH'lar kıyaslandığında hasta grubunda en sık büyük arter tutulumuna bağı inme görölürken, kontrol SVH grubundan en yüksek oran küçük damar hastalığına bağı inmelerde görölmüştür. Lenfosit sayısı hasta grubunda anlamlı olarak daha düşükken; D-dimer, ferritin, CRP, üre, ALT, AST, INR, TG, PRC hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Geçici iskemik atak tanılı hastaların CRP, hemorajik SVH tanılı hastaların D-dimer ve fibrinojen değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları ROC eğrileri ile incelendiğinde D-Dimer (mg/l) değeri 1,22'den ve ferittin (ng/ml) değeri 47,3'den yüksek olan COVID-19 tanılı hastaların SVH geçirme riski artmış olarak saptanmıştır.

Sonuç: COVID-19 ardına SVH geçiren hastalarda en sık büyük arter tutulumuna bağı iskemik SVH görölmektedir. COVID-19 ardına inme geçirmenin inme şiddetini artırdığı, hastane kalış süresini uzattığı ve yakın zaman ölüm hızını artırdığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Koronavirüs, İnme, SARS-CoV-2, Serebrovasküler hastalıklar

COVID-19 and CEREBROVASCULAR DISEASES

ABSTRACT

Aim: It is aimed to explain the relationship between COVID-19 and cerebrovascular disease (CVD) by comparing the patients diagnosed with CVD after the diagnosis of COVID-19 and the patients with COVID-19 who had and without the diagnosis of CVD in terms of demographic characteristics, blood parameters and radiological images.

Materials (Patients) and Methods: We evaluated 75 patients who had CVD after COVID-19 (patient group) in comparison with 108 patients with CVD without a diagnosis of COVID-19 (CVD group), and 75 patients with COVID 19 without a diagnosis of CVD (COVID-19 group) in the control groups. Age, gender, smoking and alcohol use, comorbidities, and medications were questioned. The affected vessels and regions were compared with brain computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), CT angiography, MRI angiography, MRI venography, carotid and vertebral Doppler ultrasound taken from patients with CVD. Urea, creatine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), D-dimer, fibrinogen, ferritin, INR, aPTT, hemoglobin (Hb), hematocrit; platelet, white blood cell (WBC), neutrophil, and lymphocyte count, hemoglobin A1c, vitamin B12, folate, procalcitonin (PRC) and lipid panel values of all patients included in the study were examined, and interleukin-6 levels of patients diagnosed with COVID-19 were compared between the groups.

Results: The patients included in our study were more likely to have hypertension in all groups. Triglyceride and urea levels in the patient group were significantly higher than in the control groups. WBC and neutrophil levels were significantly lower in the COVID-19 group than in the other groups. HDL level was significantly higher in the COVID-19 group than in the other groups. D-dimer, fibrinogen, ferritin, CRP, ALT, AST levels were significantly lower in the CVD group than in the other groups. Lymphocyte level is significantly higher in the CVD group than in the other groups.

90th day death rate of those who had CVD after COVID-19 was found to be significantly higher than control groups. Ischemic stroke was most common in patients with CVD after COVID-19. A longer length of hospital stay and higher NIHSS scores were found in the patient group.

When ischemic CVDs were compared, stroke due to large artery involvement was most common in the patient group, however small artery involvement was most common in the CVD group. While the lymphocyte count was significantly lower in the patient group; D-dimer, ferritin, CRP, urea, ALT, AST, INR, TG, and PRC were found to be significantly higher in the patient group.

The CRP level of the patients with transient ischemic attack, and the D-dimer and fibrinogen levels of patients with hemorrhagic CVD were significantly higher in the patient group than in the CVD group.

When the results of our study are analyzed with ROC curves, D-dimer level elevated beyond 1,22 mg/l and ferritin level elevated beyond 47,3 ng/ml could be predictors of the occurrence of cerebrovascular disease in the patients with COVID-19.

Conclusion: Ischemic stroke due to large artery involvement is most commonly seen in patients diagnosed with CVD after COVID-19. It was concluded that having a stroke after COVID-19 increases the severity of stroke, prolongs length of hospital stay, and increases short-term death rates.

Keywords: Cerebrovascular disease, Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, Stroke

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler insan ve hayvanlarda genellikle enteral ve respiratuvar sistem hastalıklarına sebep olarak ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen patojenlerdir. Daha önceki yıllarda şiddetli akut respiratuvar sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)) ve orta doğu respiratuvar sendromu (Middle East Respiratory Syndrome (MERS)) olarak adlandırılan salgınlara yol açmışlardır (1). 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinden respiratuvar sistem tutulumu gelişen bir grup hasta dikkat çekmiş ve bu hastalarda 12 Ocak 2020'de yeni tip bir koronavirüs tespit edildiği bildirilmiştir. Virüse önce 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) denilmiş, 11 Şubat 2020'de bu yeni tip virüse SARS-CoV-2, sebep olduğu hastalığa ise Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) ismi verilmiştir (2, 3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle bu hastalığı 11 Mart 2020 tarihinde küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. Ülkemizde ilk COVID-19 olgusu Avrupa ve İran gibi komşu olduğumuz ülkelerden sonra 11 Mart 2020'de görülmüştür (4).

Hastalığın en çok karşılaşılan belirtileri ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Şiddetli olgularda pnömoni (zatürre) ve ağır solunum yetmezliği görülebilmektedir. Başlangıçta respiratuvar sistem üzerindeki etkileri üzerine yoğunlaşılırken sonraları hastalığın kalp, damar ve sinir sistemi üzerindeki etkileri gösterilmiştir (5). Çeşitli çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte birinde nörolojik semptom veya hastalık, yaklaşık %3'ünde ise serebrovasküler hastalık (SVH) saptanmıştır (5, 6).

SVH bir diğer adıyla inme klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur ve arteriyel ve venöz beyin infarktları, intraserebral kanama (İSK), epidural, subdural ve subaraknoid kanama (SAK) gibi farklı alt tipleri içerir. Tüm inmeler içinde beyin infarktı %80 (%70-85), İSK %15 (%7-15) ve SAK ise %5 (%2-8) oranında görülür. Yapılan çalışmalarda inme insidansı binde iki bulunmuş iken yaşlı popülasyonda (45-84 yaşlar) bu oran binde dörde çıkmaktadır (7). Prevelans ise 100.000'lik nüfus başına 254 olarak bildirilmiştir (8).

COVID-19 geçiren hastalarda inme insidansı arttığına dair veriler olsa da COVID-19 ve SVH arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için daha fazla ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu alışmada COVID-19 tanısı ardına SVH tanısı alan hastalarla COVID-19 tanısı almadan SVH geçiren ve SVH geçirmemiş COVID-19 hastalarını demografik özellikler, kan parametreleri ve radyolojik görüntüler açısından karşılaştırarak COVID-19 ve SVH arasındaki ilişkinin açıklanması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

SVH terimi beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği ve/veya beyni besleyen damarların patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar. SVH asemptomatik olabilir, bu durum radyolojik görüntüleme yöntemleriyle ortaya konulur. Fokal beyin disfonksiyonu ile giden ve semptom ortaya çıkaran SVH ise kendi içerisinde geçici iskemik atak (GİA) ve inme olarak ikiye ayrılabilir. İnmeyi iskemik ve hemorajik olarak ikiye ayırmak mümkünken, iskemik inme de kendi içinde arteriyel ve venöz olarak ikiye ayrılır. Dural veya serebral venöz trombozu olarak ortaya çıkan venöz enfarkt inmelerinin insidansı arteriyel enfarktlara bağlı inmelere göre oldukça düşüktür. Hemorajik inme, doğrudan merkezi sinir sistemi (beyin, beyinsapı, beyincik) dokusu içine (intraserebral) ya da onu çevreleyen zarlar arasına (subaraknoid, subdural, epidural) kanama olması sonucu ortaya çıkan tablodur. Subdural ve epidural kanamalar daha çok travmaya bağlı gelişir (7). İnme, ülkemizde ve dünyada en önde gelen ölüm sebeplerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre her 40 saniyede bir kişi inme geçirmekte ve her 4 dakikada bir kişi inme sebebiyle hayatını kaybetmektedir (9). Her yıl ABD’de 800.000, tüm dünyada ise 5,5 milyon kişinin inmeye bağlı hayatını kaybettiği, yaşayanların %50’sinde ise özürlülük kaldığı bilinmektedir (10). 2017’de yapılan bir çalışmaya göre ülkemizde inme insidansı 100.000’lik nüfus başına 177 ve prevalansı 100.000’lik nüfus başına 254 olarak bildirilmiştir yani ülkemizde her yıl yaklaşık 132.000 yeni inme tanısı konulmaktadır (8). GİA ise kan akımı yetersizliğine bağlı olarak gelişen fakat kalıcı infarkta yol açmayan, ani gelişen, fokal beyin, spinal kord veya monooküler işlev bozukluğuna ait kısa süreli semptomlarla karakterize klinik bir sendromdur (11).

2.2. İSKEMİK İNME

SVH'nin en çok görülen türü iskemik inmelere dir. İskemik inmeler ilk olarak 1958 yılında etiyolojik alt gruplara ayrılmış ve aterosklerozla beraber trombotik, embolik, diğer nedenler ve belirlenemeyen köken olmak üzere dört grup belirtilmiştir (12). Önce İnme Veri Bankası Arşivi (The Stroke Data Bank Registry) daha sonra Akut İskemik İnmede ORG 10172 Denemesi (the TOAST project (Trial of ORG 10172 in Acute Ischemic Stroke) olarak adlandırılan TOAST sınıflandırması (TOAST) iskemik inmeyi nedenine göre sınıflandırmaya örneklerdir. TOAST sınıflandırması klinik ve radyolojik gelişmelere göre tekrar gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Nöroloji pratiğinde en çok kullanılan sınıflandırma olan güncellenmiş TOAST'a göre;

- 1) Büyük arter aterosklerozisi
- 2) Kardiyo-aortik embolizm
- 3) Küçük arter oklüzyonu
- 4) Diğer sebepler
- 5) Belirlenemeyen sebepler olarak, iskemik inme 5 gruba ayrılmıştır. Beşinci grupta kendi içinde ikiye ayrılmıştır:
 - a- Bilinmeyen (Kriptojenik embolizm, Diğer kriptojenler ve Tamamlanmamış değerlendirme)
 - b- Sınıflandırılmayan (13, 14).

İskemik inmeler mekanizma olarak ise:

- 1) Trombotik
- 2) Embolik
- 3) Hemodinamik olmak üzere üç temel mekanizma altında sınıflanırlar (7).

2.2.1. Trombotik İnfarktlar

Trombotik infarktlar damar duvarındaki aterosklerotik bir plak üzerine trombüs yerleşmesi veya damar duvarına ait bir bozukluk olmadan pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle gelişebilir. Genelde ekstrakranyal ve majör intrakranyal arterlerin belirli bölgelerinin aterosklerotik lezyonları sonucu oluşur. Ateroskleroz oluşuktan sonra infarkt iki yolla gerçekleşebilir:

- a) Aterom plağı, arter lümenini önemli ölçüde daraltacak şekilde büyüyebilir veya lümen lezyonun üzerinde oluşan trombüs yoluyla daralır veya tıkanır. Damar tıkanması sonucunda akım durmasına bağlı pıhtı oluşup daha uçlara ilerleyebilir. Tıkanan damar distalinde kollateral akım yetersizse veya distale uzanan pıhtı kollateral akımın ulaştığı bölgenin ötesine geçerse infarkt gerçekleşir. Bazen de hemodinamik mekanizmalar infarkta yol açabilir.
- b) İnfarkt, trombüs veya plak fragmanlarının distal embolizasyonu (arterden artere emboli) sonucu gelişebilir.

Aterosklerotik lezyonlar bazı yerlerde özellikle oluşma eğilimindedirler. Örnek olarak *arteria (a.) carotis interna* başlangıcı ve sifon parçasında; *a. subclavia*'da vertebral arterin başlangıç kısmında, vertebral arterin intrakranial parçasında, baziler arter proksimalinde ateroskleroza bağlı darlıklara sık rastlanır.

2.2.2. Embolik İnfarktlar

Embolik infarkt, bir arterin, uygun kollateral kan akımı bulunan bölgenin distalindeki bir noktada emboli ile tıkanması sonucu oluşur. Bu embolinin kaynağı kalp, aort veya daha uzak bir bölgede olabilir. Kardiyoembolik beyin infarktı tanısı, kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanmasıyla konulur.

2.2.3. Hemodinamik İnfarktlar

Hemodinamik infarktlar genellikle proksimal arterlerde stenoz veya oklüzyon ile birlikte global serebral perfüzyonun ciddi seviyede düşmesi (kardiyak debinin azalması veya ani kan basıncı düşüşü gibi) sonucu oluşurlar (7).

2.3. İSKEMİK İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ

İskemik beyin hasarının oluşumu, bozulmuş kan akışının ardından etkilenen vasküler yatakta geri dönüşü olmayan bir şekilde hasarlanmış nekrotik doku çekirdeğinin gelişimi ve sonrasında bu nekrotik doku çekirdeğinin etrafındaki potansiyel olarak kurtarılabılır bir alan olan peri-enfarktüs alanında geç faz hasarlanma olmasıyla gerçekleşir (15). İskemik beyin hasarının patofizyolojisini bir kaskatlar silsilesi oluşturur. Beyin dokusuna sağlanan oksijen ve glukozun azalması veya tükenmesi enerji bağımlı iyon pompaları ve iyon kanallarında ani işlevsizliğe yol açar. Bunun neticesinde toksik konsantrasyonda eksitatör nörotransmitterler salınır ve etraftaki duyarlı nöronların ölümü gerçekleşir. Bu kaskatlar silsilesini başlatan başlıca nörotransmitter glutamattır. Glutamatla beraber N-methyl-D-aspartate (NMDA), Voltaj kapılı (L-tipi), ve kiskualat (Q) post sinaptik reseptör komplekslerinin aktivasyonu gerçekleşir ve beyin hasarı oluşur. Hücre içinde artan kalsiyum mitokondrial depolarizasyon, sitozolik fosfolipaz A2 aktivasyonu ve araşidonik asidin siklooksijenaz-2 (COX-2) tarafından katalizlenmesi gibi bir dizi hücre içi sinyalleşme yollarıyla serbest radikal üretiminin artmasını sağlar (16, 17). Serbest radikaller tarafından oluşturulan oksidatif ve nitroztatif stres, reperfüzyonu takiben oluşan oksijen temini neticesinde daha da artar. Böylece iskemi ve reperfüzyon sırasında ve sonrasında lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarlanması indüklenir. Ayrıca oksidatif stres kaynaklı salınan; hasarla ilişkili moleküler model (damage-associated molecular patterns (DAMP)) moleküller, beyine özgü mikroglia aktivasyonunu içeren bir inflamatuvar yanıtı tetikler, kan-beyin bariyeri (KBB) geçirgenliği ve periferik immün hücre infiltrasyonunu artırır (17, 18).

2.4. SİNÜS VEN TROMBOZU (SVT)

Dural sinüs venlerinin veya serebral venlerin trombozu, arteryel inmelere göre çok daha nadir görülen bir inme türüdür. Arteryel inmelerin tersine daha genç yaşta görülür, kadınlarda daha siktir, akut bir tablo ile prezente olmayabilir, klinik olarak klasik bir inmede beklenen parezi, parestezi veya fokal kortikal defekt görülmeyebilir ve dolayısıyla tanı koyması daha güçtür fakat tedaviye cevabı arteryel inmelere göre daha yüz güldürücüdür. Epidemiyolojik çalışmaların azlığı sebebiyle

tam oranı belirlenememiş olsa da tüm inmelerin %1-2'lik kısmını oluşturduğunu gösteren çalışmalar vardır. İnsidans ise yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermekle beraber 100.000 kişide 1-3 arasındadır (19, 20). Etiyolojisinde zemin hazırlayan (predispozan) ve tetikleyen (presipitan) faktörlerden bahsetmek mümkündür. Predispozan faktörler olarak genetik protrombotik hastalıklar, antifosfolipid sendromu ve kanserler (özellikle hematolojik kanser türleri) örnek verilebilirken, presipitan faktörlere ise oral kontraseptif ilaçlar, enfeksiyonlar, protrombotik etkili ilaçlar örnek verilebilir. Ayrıca postpartum dönem ve aşırı kilolu olmanın SVT'ye yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir (21, 22). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise anemi ve Behçet hastalığı'nın SVT'ye eğilimi artırdığı gösterilmiştir (23, 24).

Arteriyel infarktlara bağlı inmelerden farklı olarak en sık baş ağrısı ile prezente olur, semptomlar her zaman akut bir tabloda gelişmez, subakut hatta kronik sürece yayılabilir. Tanısını koymada radyolojik görüntülerden faydalanılır, halen etkinliği tam olarak ispatlanmış bir laboratuvar tanı aracı yoktur. Ayrıca dural sinüslerin ve serebral venlerin çok değişik varyasyonlarından dolayı yanlış tanı koymak (misdiagnoz) veya hastalık tanısını gözden kaçırmak da olasıdır. Medikal tedavisinde ise antikoagülan kullanılır (20).

2.5. HEMORAJİK İNME

Hemorajik inmeler, SVH'ların yaklaşık %20'lik kısmını oluşturur (7, 25, 26). Hemorajik inmeleri intraparenkimal, subaraknoid, subdural ve epidural kanamalar olarak 4 gruba ayırmak mümkün olmakla beraber subdural ve epidural kanamalar daha çok travmaya bağlı gelişir. İlerleyen yaş ve hipertansiyon (HT) gibi komorbid durumların eklenmesiyle hemorajik inme riski artar (7).

2.5.1. İntraparenkimal Kanamalar

Hemorajik inmelerin oluşumu arter veya ven içindeki kanın, ani olarak beyin dokusu içine geçmesi ile meydana gelir. Bu durum genellikle kronik HT'nin arter duvarında oluşturduğu değişikliğe bağlı olarak arteriyel yırtılma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Diğer en sık karşılaşılan etiyoloji ise serebral amiloid anjiopatidir. Etiyopatogeneizde ise lipohiyalinozis ve Charcot-Bouchard'ın mikroanevrizmaları suçlanmaktadır. Lipohiyalinozis uzun süre yüksek seyreden kan basıncına bağlı arter

duvarında lipid ve hyalin madde birikmesidir. Beyin parankimine sızan kan kitle etkisi oluşturabilir ve çevre dokuda basınç artışına sebep olur, bununla beraber de kapillerlerde yırtılmalar meydana gelerek hematoma genişleyebilir.

HT ve serebral amiloid anjiyopati dışındaki intraparenkimal kanama sebepleri sakkuler veya mikotik anevrizmalar, arteriovenöz malformasyonlar, kavernöz anjiomlar, intrakranyal tümörler, kanama bozuklukları, antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımı, vaskülitler, amfetamin ve kokain gibi maddeler, semptomimetik ajanlar, hemorajik infarktlar, kafa travmaları, infektif endokardit zemininde gelişen septik emboli veya arteritler ve nadir görülen moyamoya hastalığı gibi vaskülopatiler olarak sayılabilir.

İntraparenkimal kanamalar anatomik lokasyonuna göre putaminal, kaudat, talamik, lobar, serebellar, pontin, mezensefalik, medullar ve intraventriküler olarak sınıflandırılabilir (27).

2.5.2. Subaraknoid Kanamalar

Subaraknoid kanama (SAK), normalde beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolu olan subaraknoid boşluğa kanama sonucu oluşan, mortalite oranı %50'yi bulan hemorajik inme türüdür. Sağ kalanların ise 2/3'ünde sekel bulunur. Genellikle baş ağrısı ile prezente olur. Vakaların çoğu travmaya ikincil oluşur ve en sık sebep anevrizma rüptürleridir. HT, ailede SAK veya anevrizma öyküsü, sigara ve alkol kullanımı travmatik olmayan anevrizmal SAK için en önemli risk faktörleridir. Anevrizma dışındaki SAK etiyolojileri vasküler malformasyonlar, intrakranyal diseksiyon, orak hücreli anemi, pituitar apopleksi, serebral amiloid anjiyopati, intrakranyal tümörler, kokain kullanımı ve SVT olarak sayılabilir (28).

2.5.3. Subdural Kanamalar

Subdural kanama beyni çevreleyen üç zardan ikisi olan dura mater ile araknoid mater arasında olan kanamadır. En sık travmaya ikincil görülür. İntrakranyal anevrizma gibi damarsal patolojilere, antikoagülan vb. ilaç kullanımına ve kanama bozukluklarına bağlı veya spontan oluşan subdural kanamalar da bildirilmiştir. Kabul edilen oluş mekanizması medial serebral korteks ile superior sagittal sinüs arasındaki

köprü venlerinin yırtılmasıdır. Semptomları akut olabileceği gibi subakut veya kronik zeminde de gelişebilir. Vakaların yarısından fazlası cerrahi müdahaleye gereksinim duyar (7, 29).

2.5.4. Epidural Kanamalar

Kafatası kemikleri ile dura mater arasındaki boşluğa olan kanamalara epidural kanamalar ismi verilir. Epidural kanamalar genelde temporal kemik kırığı ve buna bağlı orta meningeal arter yaralanmalarına ikincil meydana gelir. Bir arter yaralanması olduğu için de klinik semptomlar hızla gelişebilir. Öte yandan majör dural venöz sinüslerin kafatası kırıklarında görülebilen yırtılmaları da epidural kanamaya sebebiyet verebilir (30). Travmaya bağlı olmayan etiyolojik faktörler ise infeksiyöz apseler, kanama/koagülasyon bozuklukları, hemorajik tümörler, vasküler malformasyonlar ve hemodiyaliz olarak sayılabilir. Epidural kanamalar genellikle cerrahi müdahale ile tedavi edilir (31).

2.6. COVID-19

2.6.1. Tanım

Koronavirüsler bilinen önemli insan ve hayvan patojenlerindendir. 2019 yılı sonunda Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde yeni tür bir koronavirüsün pnömoni vakalarında etken olduğu görüldü. Bu yeni tür koronavirüs hızla yayıldı ve Çin'de bir epidemi halini aldı. Ardından dünya çapında benzer vakalar görülmeye başlandı ve 2020 yılı şubat ayında DSÖ Koronavirüs Hastalığı 2019 olarak tanımladığı bu hastalığa COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) adını verdi (5).

2.6.2. Koronavirüs Virolojisi

Koronavirüsler zarflı RNA (+) zincirli virüslerdir. Tüm genom sekanslama ve filojenik analizler COVID-19 hastalığına neden olan koronavirüs alt-cinsinin daha önceki yıllarda şiddetli akut respiratuvar sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)) ve orta doğu respiratuvar sendromu (Middle East Respiratory Syndrome (MERS)) olarak adlandırılan salgınlara yol açan betakoronavirüs alt-cinsi ile aynı olduğunu göstermiştir. Uluslararası Virüsleri Sınıflandırma Komitesi

Koronavirüs Çalışma Grubu (The Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses) bu yeni tür virüse şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) (SARS-CoV-2) ismini önermiştir. SARS-CoV-2 konak hücrenin içerisine girmek için SARS-CoV ile aynı şekilde insan hücresi yüzeyinde bulunan Anjiotensin çevirici enzim 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)) reseptörünü kullanır. SARS-CoV-2'nin yüzeyinde bulunan virion diken diğer adıyla S (spike)-glikoproteini ACE-2'ye bağlanır. Bir diğer hücrel proteaz olan transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve katepsin de SARS-CoV-2'nin hücreye girişinde rol sahibidir fakat SARS-CoV-2'nin endositoz aşamasındaki membran invajinasyonu halen tam anlaşılamamıştır (3).

2.6.3. Epidemiyoloji

Yeni tip koronavirüs SARS-CoV-2'nin sebep olduğu COVID-19 hastalığı ilk defa Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde görülmüş, ardından hızla ülkeye yayılarak 30 Ocak 2020'de DSÖ tarafından epidemi olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle bu hastalığı 11 Mart 2020 tarihinde küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. COVID-19 bildirimini tüm ülkelerden yapılmıştır. 2021 Aralık ayı itibariyle 278.154.574 olgu ve 5.386.962 COVID-19'a bağlı ölüm bildirilmiştir (32). Sadece tanı konulabilen ve akut enfeksiyon olgularının bildirildiği düşünülürse virüse maruz kalan ve hastalığa yakalanan kişi sayısının çok daha fazla olduğu söylenebilir.

2.6.4. Bulaş

SARS-CoV-2 ile yarasalarda görülen koronavirüs türünün genom sekanslama sonuçlarına göre çok fazla benzerlik göstermesi insanlara ilk bulaşın yarasalardan olabileceğini düşündürmüştür. Buna karşın COVID-19 vakalarının ilk defa görülmeye başlandığı Wuhan deniz ürünleri pazarında yarasa satışının bulunmaması ara konakların olma ihtimalini akıllara getirmiştir. Ara konak olabilecek kurbağa, kaplumbağa veya pandolin gibi hayvanlara direkt temas veya vahşi hayvan tüketimi insanlara bulaşın ilk gerçekleşme yolu olarak görülmektedir. SARS-CoV-2'nin insanlar arasında asıl bulaş yolunun solunum yoluyla olduğu bilinmektedir. Öksürük,

hapşırık ve konuşma esnasında olduğu gibi virüs ihtiva eden mukus membranlarının kişiden kişiye temas veya inhalasyon yoluyla yayılması ile bulaş meydana gelir. Ayrıca kontaminasyon yoluyla da el, göz, burun ve ağızdan bulaş meydana gelebilir. Ayrıca çok küçük partiküllerin havada belli süre kalarak görece uzun zaman ve uzak mesafeden de damlacık yoluyla bulaş meydana gelmektedir (3).

Gayta, kan, oküler sekresyonlar, BOS ve semen gibi pek çok vücut sıvısında da SARS-CoV-2 gösterilmiştir. Buralara geçiş mekanizması tam anlaşılamamış olmakla beraber fekal-oral yol ile bulaşın çok önemli bir bulaş yolu olduğu düşünülmemektedir. SARS-CoV-2 RNA'sına bazı COVID-19 hastalarının kanlarında rastlanmakla birlikte kan yoluyla bulaş olduğu düşünülmemektedir. MERS ve SARS hastalıklarında da kandan bulaş veya transfüzyon ile bulaş bildirilmemesi bu düşünceyi desteklemektedir (33).

2.6.5. Virüs-Konak İlişkisi ve İmmünopatoloji

SARS-CoV-2'yi vücutta kontrol altına alabilmek ve hastalığa karşı koymak için immün cevap gereklidir. SARS-CoV-2'nin S proteini, konak hücrenin ACE2'sine bağlandıktan sonra viral RNA konak hücre içine salınır. Viral RNA reseptor retinoik-asid indüklenenebir gen I (RIG-I), sitozolik reseptor melanoma farklılaşma alakalı gen 5 (MDA5) ve nukleotidiltransferaz siklik GMP-AMP sentaz, sitoplazmadaki viral RNA ve DNA'ları tanımaktan sorumludur. Viral partiküllerin tanınması ardına kompleks immün kaskadlar neticesinde pek çok interferon (IFN), interlekin (IL) ve pro-inflamatuvar sitokin salınır. Neticede ilk olarak respiratuvar mukozayı invaze eden virüs partikülleri devamında sitokin fırtınasına sebep olarak COVID-19 hastalığının çok şiddetli yaşanmasına sebep olabilir (3).

2.6.6. İnfeksiyöz Durumun Süresi

Kişilerin hastalık ortaya çıkmadan önce ne kadar süre bulaştırıcı olabileceği ve hastalıktan sonra da ne kadar süre bulaştırıcılığın devam ettiği tam bilinmemektedir. Hastalığın semptomlarının 36 güne kadar uzadığı, 38. güne kadar real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) pozitifliği bildirilmiştir (34). Bir çalışma 44. gün RT-PCR pozitifliği saptamışken; prospektif başka bir çalışmada ise hastane yatışının 57., semptom başlangıcının ise 69. gününde

RT-PCR pozitifliği gösterilmiştir (35, 36). ABD Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control (CDC)) semptom başlangıcından itibaren 90.güne kadar test pozitifliği olabileceğini belirtmiştir (37). İyileşen yetişkin hastalarda 3 ay sonra bile üst solunum yollarından alınan örneklerde SARS-CoV-2'ye rastlanmaktadır ve SARS-CoV-2 pozitif testinin ardından 143. günde halen replikasyon yeteneği olan virüs saptanan hasta mevcuttur. Bulaştırıcılığın ise semptomlar kayboldukça azaldığı düşünülmektedir (38).

2.6.7. Klinik Durum

ACE-2 proteinleri akciğer alveolar epitelyal hücrelerinde ve ince barsak enterositlerinde bol miktarda bulunmaktadır. SARS-CoV-2 ACE-2 aracılığıyla hücreiçine girdiği için semptomları da ağırlıklı olarak respiratuvar ve gastrointestinal sistemde görülmektedir. Tipik semptomları ateş, nefes darlığı, öksürük, halsizlik, koku kaybı ve diare olarak sayılabilir. Bunun yanında ciddi nörolojik defisitlere sebep olan pek çok olgu bildirilmiş ve çalışmalar yayınlanmıştır. Pandeminin ilk günlerinden itibaren hastaların yaklaşık 1/3'ünde nörolojik semptom görüldüğünü belirten çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (5). Uzun süreli, çok merkezli ve toplum bazlı çalışmalarda inmenin COVID-19 hastalığı ile beraber görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. İnme olguları COVID-19'un şiddeti ile orantılı olarak artacak şekilde %1-5 oranında bildirilmiştir (39). Sınırlı sayıdaki bazı olgu serilerinde ise nörolojik semptomlar %70'e yakın, iskemik inme ise %20'den fazla olarak bildirilmiştir (40). İnme türleri içinde en fazla arteriyel iskemik inme bildirilmiştir. Kendi başına özürleyici ve mortal bir hastalık olan inmenin şiddetinin COVID-19 ile beraber olduğunda daha da arttığı düşünülmektedir (39).

2.6.8. Laboratuvar Bulguları

Nörolojik semptom görülen COVID-19 hastalarında, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimasyon hızı (ESR), laktat dehidrogenaz (LDH), D-dimer, kreatin kinaz (CK), IL-6, ferritin yüksekliği, özellikle şiddetli COVID-19 geçiren hastalarda lökositozla beraber lenfopeni bildirilmiştir (5, 41). Yoğun bakım takibi gerektiren veya semptomları ağır olan pek çok hastada ise sitokin fırtınası bildirilmiştir (42). Ayrıca prokalsitonin (PRC) seviyesinin hastalığın şiddetiyle orantılı arttığını

gösteren yayınlar mevcuttur (43, 44). Sodyum, potasyum, klor gibi elektrolit değerleri, ürik asit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile COVID-19 şiddeti ve seyri arasında gösterilmiş net bir ilişki bulunmamaktadır. Özellikle şiddetli COVID-19 geçiren ve Disemine (Yaygın) İntravasküler Koagülasyon (DİK) gelişen hastalarda olmak üzere, protrombin zamanı (PT), aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası düzeltme oranı (International Normalized Ratio (INR)) gibi pıhtılaşma panellerinde hastalığı sakın geçirenlere göre anlamlı artış bulunmuş ve hastalığın prognozu ile ilişkilendirilmiştir (45, 46).

2.6.9. Tanı

Yeni başlayan ateş, öksürük veya nefes darlığı gibi solunum sistemi rahatsızlığı, tat ve koku kaybı, kas ağrısı veya diare gibi şikayetlerle başvuran hastalarda COVID-19 varlığından şüphelenmek gerekir. Hastanın kalabalık bir organizasyona katılmış olması veya COVID-19'un fazla görüldüğü bir toplulukta bulunması hastada COVID-19 olma ihtimalini artırır. COVID-19 tanısı almış veya şüpheli vaka olarak kabul edilen kişilerle son 14 gün içinde, 2 metreden daha yakın mesafede birkaç dakikadan uzun süre kişisel koruyucu ekipman olmadan teması olmuş kişilerin de COVID-19 hastalığına sahip olma ihtimali yüksek kabul edilir (47).

COVID-19 hastalığını diğer viral hastalıklardan ayıracak spesifik bir semptom yoktur ama tat ve koku kaybının SARS-CoV-2'de diğer virüslere maruziyete göre daha fazla olduğu bilinmektedir (48). Bunun yanı sıra ilk semptom başlangıcının birkaç gün ardına görülen dispne COVID-19'un destekleyici bulgularından sayılabilir (49). Toplumlarda yapılan tarama testlerinde SARS-CoV-2 virüsünün hiçbir semptom oluşturmada bulunabildiği gösterilmiştir. Bu kişilerin takiplerinde semptomatik olabildiği görülmüş ve bulaştırıcı olarak düşünülmüşlerdir (4, 47).

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberleri COVID-19 vakalarını olası ve kesin olarak ayırmaktadır. Bu rehberlere göre 4 çeşit olası vaka tanımlanmış (Tablo 1) ve olası vaka özelliklerini taşıyan ve moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan vakalar 'Kesin Vaka' olarak kabul edilmiştir (4).

Tablo 1. OLASI VAKA - (T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı Rehberi'nden)

	A	A1. Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE A2. Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE A3. Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temaslısının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü
Veya	B	A1. Madde VE Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden
Veya	C	C1. Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) VE C2. Hastanede yatış gerekliliği varlığı (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (SARI)) VE C3. Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
Veya	D	Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması

2.6.10. Kesin Vaka

Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular kesin vaka olarak kabul edilir (4).

2.6.10.1. Tanıda laboratuvar testleri

- 1. Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT):** Virüs RNA'sının kendine has diziliminin RT-PCR gibi testlerle gösterilmesini NAAT sağlar. Gerekli görüldüğü halde nükleik asit dizi analizi yapılabilir. Tanı doğruluk oranı çok yüksek olmasına rağmen %100 olmayıp; materyal yetersizliği, enfeksiyonun çok erken ya da çok geç dönemde olması, uygun yerden örnek alınmaması ve virüs mutasyonu gibi sebepler yanlış negatif sonuçlar çıkarabilir.
- 2. Sekanslama:** Virüsün kaynağını ve nasıl yayıldığını aydınlatan bir yöntemdir.
- 3. Serolojik testler:** COVID-19 geçiren kişilerde belli bir dönem sonra İmmunglobulin (Ig) M, A ve G oluşmaktadır. Hastalığın erken döneminde henüz pozitifleşmediği için kullanılamayan bu testler, ortaya çıktıktan sonra da kesin koruyuculuk göstergesi olarak kullanılamamaktadır. Serolojik testlere ELISA ya da hızlı antikor testleri örnektir. Antikor testlerini NAAT negatif fakat COVID-19 maruziyet ihtimali yüksek kişilerde tanı desteklemek amaçlı, salgının atak hızı ve şiddetini değerlendirme amaçlı, seroprevelans çalışmalarında araştırma amaçlı kullanılması TC Sağlık Bakanlığı tarafından önerilmektedir. Bu amaçlar dışında elde edilen veriler için net ifadeler kullanmak doğru olmayabilir.

2.6.10.2. Toraks bilgisayarlı tomografi kullanımı

Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT), RT-PCR testi negatif COVID-19 hastalarında erken dönemde duyarlılığı yüksek bir tetkiktir. Hastaların yönetimlerini kolaylaştırma amaçlı ve hasta triyajına yardımcı olmak için kullanılabilir. Hastada zaten RT-PCR testi pozitif ise BT önerilmez fakat klinik kötüleşme durumlarında,

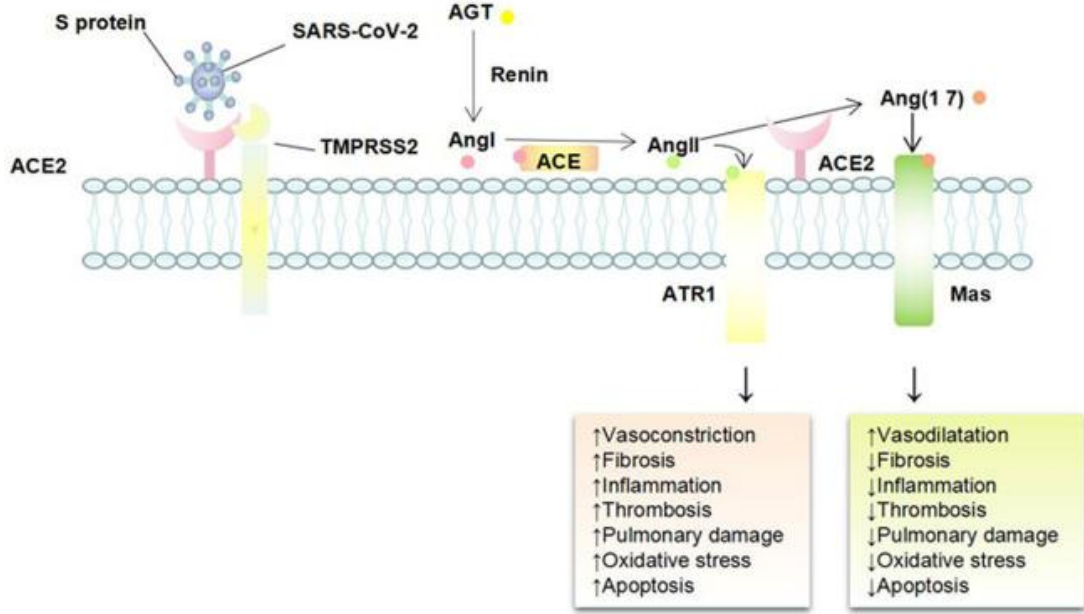
COVID-19 progresyonu, pulmoner emboli, bakteriyel pnömoni veya miyokard hasarı varlığını araştırmak için BT görüntüleme istenebilir. Tipik COVID-19 Toraks BT bulguları, periferik, bilateral, multilober, buzlu cam opasitesi (BCO) şeklinde lezyonlar, ters hale veya organize pnömoni bulguları olarak belirtilmiştir. Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (konsolidasyon olsun veya olmasın), yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO varlığında COVID-19 açısından belirsiz olarak değerlendirilir ve dikkatli yorumlamak gereklidir. Nadir olsa da daha önceden bildirilen atipik BT bulguları ise BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon, ayırık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü), kavitasyon, interlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon olarak sayılabilir (4).

2.7. SARS-CoV-2 VE BEYİN İLİŞKİSİ

SARS-CoV-2 PCR pozitifliğinin BOS'da gösterilmesi, hastalarda yüksek oranda nörolojik semptom görülmesi ve diğer koronavirüs türlerinin de nörolojik problemlere yol açmasından hareketle SARS-CoV-2'nin nörotropik bir virüs olduğu düşünülmüştür. Beyne muhtemel geçiş mekanizmaları, KBB'nin ana yapısını oluşturan endotel hücrelerindeki ACE2 reseptörü aracılığıyla, trojan atı mekanizması olarak da bilinen ACE2 eksprese eden lökositlere yapışarak ve onları enfekte ederek SARS-CoV-2'nin KBB'yi direkt geçmesiyle veya nazal kavitedeki olfaktör epitelyumunda bulunan ACE2 reseptörlerine bağlanıp invazyon yoluyla. Beyinde ACE-2 özellikle vasküler endotelial hücrelerde fazladır. ACE2 renin anjiotensin sisteminde temel negatif regülatördür. Renin, anijotensinojeni anjiotensin 1 (Ang 1)'e çevirir, ACE ise Ang 1'i anjiotensin 2 (Ang 2)'ye çevirir. Ang 2, Ang 2 reseptör 1 (AT1R)'e kuvvetle bağlanır ve vazokonstriksiyon, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz meydana gelir. ACE2 ise Ang 2'yi Ang- (1-7)'ye çevirir, Ang- (1-7) Mas reseptörüne bağlanır ve ACE-Ang 2-AT1R yolağına tam zıt olarak çalışır.

SARS-CoV-2 ACE-2'ye bağlandıktan sonra ACE2 reseptörü dış membrandan silinir ve ACE2 ekspresyonu azalmaya başlar. ACE2-Ang- (1-7) Mas reseptör yolağı giderek zayıflarken; ACE-Ang 2-AT1R yolağı giderek kuvvetlenir ve bu sebeple vazokonstriksiyon, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz giderek

artar (39). Meydana gelen bu endotel hücre işlevindeki bozulmanın iskemik inmelerdeki temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin Endotel Üzerindeki Etki Mekanizması

(Cao W, Zhang C, Wang H, Wu Q, Yuan Y, Chen J, et al. Ischemic Stroke: An Underestimated Complication of COVID-19. Aging and Disease'den)

2.8. COVID-19 VE TROMBOZ

Derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard infarktüsü, iskemik inme gibi trombotik olaylar COVID-19 hastalarında topluma göre artmış oranda görülmektedir ve bu oran COVID-19 şiddeti ile doğru orantılı şekilde artmaktadır (50). Trombotik olay görülen hastalarda mortalite de artmış olarak bulunmuştur. Trombozu tetikleyen faktörler hiperkoagülabilité, endotel hasarı ve hemodinamideki bozukluklardır (51). COVID-19'da görülen enfeksiyona bağlı inflamatuvar olaylar vasküler hasar, hiperkoagülabilité, trombin aktivasyonu ve trombüs agregasyonuna yol açarak tromboz oluşturup iskemik inme gibi olayların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (50, 51)

COVID-19 tanılı hastaların yarıya yakınında D-dimer seviyeleri yüksek bulunmuştur (52). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde tüketim koagülopatisine bağlı olduğu düşünülen DİK gösterilmiştir (45).

SARS-CoV-2 endotele direkt hasar vererek de koagülasyonu aktive edebilir. Tümör nekroz faktör (TNF), IL-1 ve IL-6 yüksekliği COVID-19'lu hastalarda görülmektedir. Bu tür sitokinlerin fazlalığının koagülasyonu aktive edebileceği düşünülmüştür. Ayrıca SARS-CoV-2'nin vücut immün cevabını aktive ederek de koagülasyon aktivasyonuna yol açabileceği düşünülmüştür; çünkü tromboz oluşumu, yayılan enfeksiyon durumunda doğal bağışıklık sisteminin savunma mekanizmalarından biridir. SARS-CoV-2 kompleman sistemini de aktive edebilir.

Öte yandan periferik lenfosit hücre sayısı, özellikle de CD4+ ve CD8+ T lenfosit hücreler, COVID-19'lu hastalarda düşük bulunmaktadır ki bu kazanılmış bağışıklık sisteminin zayıfladığının göstergesidir. Buna karşın T helper 17 (Th 17) lenfosit hücrelerin sayısı artar. T lenfosit hücre alt grupları arasındaki bu düzensizlik IL-2, IFN- γ ve TNF gibi negatif hematopoetik düzenleyicilerin salgılanmasını artırır, sonuç olarak koagülasyon bozukluğu ortaya çıkar. İnflamatuvar sitokinlerin ve enfeksiyöz patojenlerin uyarması ile nötrofiller patojenleri yakalamak için işlev görmeye başlar ve oluşan fibröz ağ trombosit adhezyonu için uygun bir ortama dönüşür, bunun akabinde tromboz meydana gelir. Çoğu organın mikrovasküler yapılarında ekstramedullar megakaryositler bulunmaktadır, enfeksiyon durumlarında özellikle akciğer kapillerinde bol miktarda bulunan bu megakaryositler arteryel dolaşım ile tüm vücuda yayılır, periferik dokularda trombositlere dönüşür ve neticede mikrovasküler trombozlar meydana gelir (39). Bu gibi durumlardan yola çıkılarak SARS-CoV-2 virüsünün koagülasyon bozukluğuna sebep olduğu düşünülmektedir.

2.9. SİTOKİN FIRTINASI VE İNME

Sistemik inflamasyon kompleman yolağı aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin aşırı derecede fazla salgılanmasına yol açar. Özellikle şiddetli COVID-19 vakalarında IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-2, G-CSF gibi proinflamatuvar sitokinler belirgin ölçüde artmaktadır (53). Proinflamatuvar sitokinlerin fazlaca salınıp, immünite işlevsizliği sebebiyle anti-inflamatuvar cevabın yeterince oluşturulamadığı ölümcül seyredebilen bu duruma sitokin fırtınası denir (42). SARS-CoV-2 vücuda girdikten sonra doğal immün sistem makrofaj ve dentritik hücrelerin aktive olması ile virüse cevap verir ve virüs fagositoza uğrayıp ardından hidrolize edilir. Makrofajlardan TNF- α , dentritik hücrelerden IL-12 ve IL-6 salınır. Eğer doğal

immün sistem virüsü tanıyamazsa hücre yüzeyi RNA patern tanıma reseptörleri virüsü tanır ve pro-inflamatuvar faktörler salınır. Sitokinlerin salınması akabinde pozitif geribildirimli bir döngü başlar, inflamatuvar cevap giderek artar. Pro-inflamatuvar ile anti-inflamatuvar mekanizma arasındaki denge daha da bozulur. Sitokinler sağlıklı dokulara da saldırmaya başlar ve ortaya sistemik inflamatuvar cevap çıkar. Ortaya çıkan bu sitokin fırtınası ile beraber endotel hücre hasarı oluşarak KBB bozulur. TNF- α ve IL-6 reseptörü bulunan beyin endotel hücreleri lokal hücre işlev bozukluğuyla KBB'nin bozulmasına, geçirgenliğinin artmasına dolayısıyla daha fazla pro-inflamatuvar sitokin beyin parenkimine geçmesine sebep olur. Beyin parenkimine geçen çok fazla miktarda sitokin doğrudan etkiyle lokal nöronal nekroza sebep olur. Hasarlanmış endotel hücreler artmış koagülasyon ve azalmış fibrinolizis dengesizliğine yol açar. Platelet aktivasyonu, fibrinojen birikimi ve fibrinolizisin azalması tromboz oluşumunu çok kolay hale getirerek inmelere sebebiyet verebilir (39, 54).

2.10. COVID-19'DA FERRİTİN YÜKSEKLİĞİ

Ferritin yüksekliği ile COVID-19 mortalitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiş özellikle 300 $\mu\text{g/L}$ üzeri ferritin değerlerinde mortalitenin 9 kata kadar arttığı bulunmuştur (52, 55). Ferritin seviyesi yüksekliği ile iskemik inme riski arttığı daha önce gösterilmiştir (56). Ferritin vücuttaki enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında yükselir, akut faz reaktanı benzeri özellik gösterir ve vücutta beyin dahil pek çok organda bulunur (57). Serum ferritin trombüs benzeri yapıların oluşumunu başlatarak beyin damarlarında hasara yol açıp nörolojik semptomlara ve inmeye sebep olabilir (39).

2.11. COVID-19'DA HEMORAJİK İNME

Hemorajik inme olguları COVID-19 hastalarında pandeminin başlarından beri bildirilmektedir (58). İskemik inmeye kıyasla insidansı düşük olsa da mortalitesinin daha fazla olduğu görülmüştür (58, 59). COVID-19'da ACE2 reseptörlerinin SARS-CoV-2 ile işlevsiz hale getirilmesi üzerine kanda Ang 2 artmaya başlar. Artan Ang 2 ile hemorajik inmenin tetiklenebileceği düşünülmektedir (60). Ang 2 vasküler sisteme doğrudan etkiyerek

vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, serbest radikal üretiminin artırımı ve insülin duyarlılığında azalma gibi olayların gerçekleşmesine katkı sağlar. Bu olaylar sonucunda hipertansiyon ortaya çıkar ki hipertansiyon hemorajik inmenin asıl sebebi olarak düşünülebilir. Ang 2 etkisiyle trombojenik faktörler aktive edilir ve sonuç itibariyle prokoagülan durumun hemorajik inmeyi tetikleyebileceği düşünülmektedir (26). Ang 2, NADPH oksidaz aktivasyonunu sağlar, NADPH ise bağlantı proteinlerinin baskılanmasına aracılık eden enzimlerden biridir. NADPH oksidaz enziminin reaksiyonu sonucu ortaya pek çok reaktif oksijen türevi çıkar ve sonuç olarak vasküler sistemdeki hücreler arası bağlantının bozulması ile hemorajik inme gerçekleşebilir. İnsülin duyarlılığında azalmanın da hemorajik inme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (58). Hemorajik inmede rolü olan ekstrasellüler matriks yapısındaki bozulmanın süperoksit, oksijen ile peroksinitrit ve nitrik oksit gibi nitrojen türevlerinden de etkilendiği bilinmektedir ve bu reaktif oksijen türevlerinin üretiminde de pro-inflamatuvar sitokinlerin rolü vardır (61).

2.12. TEDAVİ

COVID-19 ilişkili inme hastalarına multidisipliner yaklaşım gereklidir. COVID-19 ayağı antiviral ilaçlar, solunum desteği gibi tedavi yöntemleri ile yönetilirken, inme ayağı da gerekli uygun tedavi yöntemleri ile geciktirilmeden tedavi edilmelidir. Akut vakalarda trombolitik tedavi ve endovasküler girişimsel işlemler uygulanmalı, ikincil koruma ve önleme tedavileri de antiagregan ve antikoagülanlarla sağlanmalıdır (62). Akut vakalarda gösterilen azalma oranının pandemi döneminde sıkı uygulanan izolasyon ve insanların hastaneye gelme korkusuna bağlı olduğunu, bu açıdan COVID-19 hastalarına özgü tedavi protokolü gerekliliğini savunanlar da vardır (39). Bağışıklık sistemi baskılanmış, Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)), transplantasyon yapılmış, sistemik kortikosteroid ve immünsüpresif ilaç kullanan hastalar, kanser, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, HT, Diabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık tanısı olanlar, obez, sigara içicisi ve gebe hastaların COVID-19'u ağır geçirme ihtimali yüksektir (63, 64).

Solunum sayısı 24/dakika ve üzerinde olanlar, oksijen saturasyon (SpO_2) değeri %93 ve altında olanlar, kan lenfosit sayısı $800/\mu l$ 'nin altında veya serum

CRP değeri normalin 10 katından fazla olanlar veya ferritin değeri 500 ng/ml'den yüksek olanlar veya D-Dimer değeri 1000 ng/ml'den yüksek olanlar, akciğer grafisinde bilateral %50'nin üzerinde tutulum görülenler, hipotansiyon (ortalama kan basıncı < 65 mmHg), taşikardi (nabız > 100) görülen hastalar, sepsis ve septik şok tablosundaki hastalar, miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi ve akut böbrek hasarı olan hastalar genelde hastaneye yatırılarak tedavi edilir (65). Hastaneye yatırılan hastaların inme riskini artıran bu komorbid durumlarına COVID-19 eklenmiş olduğu için inme görülme riskinin daha artacağı düşünülmektedir (60, 66).

COVID-19 için etkinliği kesin gösterilmiş bir antiviral henüz bulunmamaktadır. Antiviral tedavilerin en erken sürede başlanması önerilir. Çeşitli klinik çalışmalarda ve in vitro ortamda SARS-CoV'ye etkin olduğu gösterilmiş hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ajanlar kullanılmış ve bazıları halen kullanılmaktadır. Gebe ve emziren hastalar haricinde yetişkin hastalar için asemptomatik kesin COVID-19 olgularında, komplike olmayan veya hafif-orta pnömonisi olan olası veya kesin COVID-19 olgularında 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame şeklinde favipiravir 5 gün süreyle, ağır pnömonili hastalarda 10 gün süreyle kullanılması T.C. Sağlık Bakanlığınca uygun bulunmuştur (65).

2.12.1. COVID-19'da Koagülopati Yönetimi

COVID-19 tanısı almış hastalarda Plt < 100.000/ μ l, PT'nin normalden 3 saniye, aPTT'nin 5 saniye fazla uzamış olması Fibrinojen > 200 mg/dl ve D-Dimer değerinin normal değerinin 2 - 3 katı (eşik değer net değildir) olması hastaneye yatırılarak tedavi edilmeyi gerektirir (67).

Tüm hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni (<25-30.000/ μ l) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanması ve profilaksinin enoksaparin gibi düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH) ile yapılması T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilmektedir (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03/06/2021 tarihli 2021/214 numaralı kararına göre yürütülmeye uygun görülmüştür.

Bu tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz biçimde etkileyebilecek tarzda maddi veya manevi bir ilişki yoktur.

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bu çalışmada COVID-19 tanısı alan ve akabinde 2 ay içinde SVH (iskemik inme, hemorajik inme, GİA, SVT) geçiren hastalar ile COVID-19 geçirmemiş SVH hastaları ve COVID-19 tanısı alıp SVH geçirmeyen kontrol grupları karşılaştırılarak COVID-19 hastalığının SVH geçirmeye olan yatkınlığı üzerindeki rolü ve muhtemel etki mekanizmalarının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilmek üzere, 26 Mart 2020 tarihi ile 31 Ağustos 2021 tarihi arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi COVID-19 kliniklerinde yatan hastalardan SVH geçirenler, aynı tarihler arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran nöroloji hastaları retrospektif olarak taranmış ve SVH geçirmeden önceki son iki ay içinde COVID-19 geçirmiş olanlar çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise COVID-19 geçirmesi ardından ilk iki ay içinde SVH geçiren 75 hastaya karşılık olarak 108 COVID-19 geçirmemiş veya COVID-19 geçirmesi üzerinden 3 ay ve daha fazla zaman geçmiş SVH hastası ile COVID-19 tanısı almış fakat SVH geçirmemiş 75 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

26.03.2020-31.08.2021 tarihleri arasında T.C. SBÜ Gülhane EAH COVID-19 kliniklerinde yatan 6301 hastanın 301 tanesine nöroloji konsultasyonu alınmıştır. Bahsi geçen tarihler arasında yaklaşık iki ay gibi bir süre haricinde, nöroloji kliniği COVID-19 hastalarına hizmet vermiştir. Bu sürede 637 hasta nöroloji bölümü adına hastaneye yatırılmış ve bunların 396'sı SVH tanısı almıştır. Toplamda bu hastalardan 75'inin COVID-19 tanısı almasının ardından iki ay içinde SVH geçirdiği

anlaşılmıştır. Bu 75 SVH olgusu çalışmamıza hasta grubu olarak dahil edilmiştir. Hasta grubunu 60 iskemik SVH, 6 GİA, 8 hemorajik SVH ve 1 SVT olgusu oluşturmuştur. Kontrol grupları olarak iki grup belirlenmiştir. Son üç ay içinde COVID-19 geçirmemiş 90 iskemik SVH, 5 GİA, 10 Hemorajik SVH ve 3 SVT tanısı almış toplam 108 hasta kontrol SVH grubu; 75 COVID-19 tanısı alıp SVH geçirmeyen hasta kontrol COVID-19 grubu olarak alınmıştır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı derecede farklılık olmadığı belirlenmiştir.

SVH geçiren hasta ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, HT, DM, Hiperlipidemi (HL) ve kronik diğer hastalık varlığı, kullandığı antiagregan veya antikoagülan ilaç varlığı sorgulanmıştır. SVH hastaları iskemik, hemorajik, GİA ve SVT olarak gruplandırılmış, çekilen Beyin BT, Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), BT Anjiyografi (BTA), MRG Anjiyografi (MRA), MRG Venografi (MRV), Karotis ve Vertebral Doppler Ultrasonografi (USG) ile etkilenen damarlar ve bölgeleri belirlenmiştir.

İskemik inme güncellenmiş TOAST sınıflandırmasına göre 1) Büyük arter aterosklerozisi 2) Kardiyo-aortik embolizm 3) Küçük arter oklüzyonu 4) Diğer sebepler 5) Belirlenemeyen sebepler olarak 5 gruba ayrılmış ve 5. grup kendi içinde bilinmeyen ve sınıflandırılmayan olarak ikiye ayrılmıştır. Ayrıntılı analiz için bu 5 grup kendi içinde embolik ve trombotik, intrakranyal ve ekstrakranyal damar tutulumu, atrial fibrilasyon veya diğer kardiyoemboli sebepleri gibi alt gruplar halinde incelenmiştir. İskemik inme geçiren hastaların enfarkt alanının en uzun çapı 1,5 cm'den küçükse laküner enfarkt olarak değerlendirilmiştir. SVH tanısı alan hastaların Transtorasik Ekokardiyografi (EKO) sonuçları etiyoloji belirlenmesi için incelenmiştir.

İnme geçiren hastaların nörolojik muayeneleri yapılmış ve inme şiddeti NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skoru kullanarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen, inme geçiren ve geçirmeyen tüm hastaların kan değerleri üzerinden üre, kreatin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), C-reaktif protein (CRP), D-dimer, fibrinojen, ferritin, INR, aPTT, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), platelet (Plt), beyaz küre (BK), nötrofil, lenfosit, Hemoglobin A1c (HbA1c), vitamin B12, folat, prokalsitonin değerleri

incelenmiştir. Ayrıca COVID-19 tanısı alan hastaların interlökin-6 (IL-6) düzeyleri incelenmiştir.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için: COVID-19 tanısı almış olmak, serebrovasküler hastalık tanısı almış olmak, 18 yaşından büyük olmak, okur-yazar olmak olarak belirlenmiştir.

Kontrol SVH grubu için: Son 3 ay içinde COVID-19 tanısı almamış olmak, serebrovasküler hastalık tanısı almış olmak, 18 yaşından büyük olmak, okur-yazar olmak olarak belirlenmiştir.

Kontrol COVID-19 grubu için: Son 3 ay içinde SVH tanısı almamış olmak, COVID-19 tanısı almış olmak, 18 yaşından büyük olmak, okur-yazar olmak olarak belirlenmiştir.

3.2. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 ve Medcalc İstatistik paket programı kullanılmıştır. Hastalara ilişkin özellikler öncelikle betimsel olarak incelenmiştir. Karşılaştırmalar yapılmadan önce, hastalara ilişkin değerlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk normallik sınaması ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan değerler üzerinden parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi) kullanılırken, normal dağılıma uygun olan değerler üzerinden parametrik testler (Bağımsız t testi, Tek yönlü ANOVA) ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırmalar çapraz tablolar ve Ki-Kare analizi yöntemleri ile yapılmıştır. Hasta ve Kontrol gruplarına ilişkin belli değerler ROC eğrisi ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmaların Sonuçları %95 güven aralığında; $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikler İle İlgili Betimsel İstatistikler

Değişkenler		Frekans	Yüzde (%)	Değişkenler	Frekans	Yüzde (%)
Ölüm	Yaşıyor	193	74,81	TOAST	Büyük Arter	56 37,33
	Ölü	65	25,19		Kardiyoembolik	17 11,33
	Toplam	258	100,00		Küçük Damar	43 28,67
Cinsiyet	Erkek	156	60,47		Diğer Belirli Sebep	9 6,00
	Kadın	102	39,53		Belirlenemeyen Sebep	25 16,67
	Toplam	258	100,00		Toplam	150 100,00
Sigara	Yok	136	52,71	Grup	Hasta	75 29,07
	Var	122	47,29		Kontrol SVH	108 41,86
	Toplam	258	100,00		Kontrol COVID-19	75 29,07
Alkol	Yok	213	82,56		Toplam	258 100,00
	Var	45	17,44		Sağ	68 45,64
	Toplam	258	100,00		Sol	61 40,94
Diabetes Mellitus	Yok	144	55,82		Bilateral	20 13,42
	Var	114	44,18		Toplam	149 100,00
	Toplam	258	100,00	Ön-Arka Bölge	Ön	85 56,67
Hipertansiyon	Yok	79	30,62		Arka	40 26,67
	Var	179	69,38		İkisi	25 16,67
	Toplam	258	100,00		Toplam	150 100,00
Hiperlipidemi	Yok	165	63,95	Başvuru Şikayeti	Yok	6 3,68
	Var	93	36,05		Hemipleji/Parezi/Parestezi	57 34,97
	Toplam	258	100,00		Posterior Dolaşım Semptomları	20 12,27
Aldığı Antiagregan	Yok	174	67,97		Düşme/Senkop	12 7,36
	ASA	61	23,83		Konuşma Bozukluğu/Konuşamama	32 19,63
	Klopidogrel	14	5,47		Ekstremit/Baş Ağrısı	5 3,07
	İkisi de	7	2,73		Şuur Bulanıklığı	14 8,59
	Toplam	256	100,00		Monopleji/ Parezi/Parestezi	6 3,68
Aldığı Antikoagülan	Yok	221	86,33		Dizorganize Hareketler	3 1,84
	Varfarin	5	1,95		Görme Kaybı	8 4,91
	YOAK	8	3,13		Toplam	163 100,00
	DMAH	22	8,59			
	Toplam	256	100,00			
Hastalık Tipi	Yok	75	29,07			
	İskemi	150	58,14			
	GİA	11	4,26			
	Hemoraji	18	6,98			
	SVT	4	1,55			
	Toplam	258	100,00			

YOAK: Yeni Nesil Oral Antikoagülan

Çalışmaya 75 hasta grubundan, 75 kontrol COVID-19 grubundan, 108 kontrol SVH grubundan toplam 258 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özelliklerine ilişkin betimsel istatistikler değerlendirilmiş ve tablo olarak belirtilmiştir (Tablo 2). Hastalık tanısı konulana kadar miktardan bağımsız alkol veya sigara kullanımı olanlar sigara veya alkol kullanımı var olarak kabul edilmiştir. HbA1c oranı %6,5 ve üzerinde olanlar, 8 saat açlık sonrası alınan plazma glukoz değeri 126 mg/dl ve üzerinde olanlar, herhangi bir anti diyabet ilaç veya insülin kullanan hastalar DM tanılı kabul edilmiştir (68). Herhangi bir antihipertansif ilaç kullanan hastalar HT tanılı kabul edilmiştir. Kolesterol düşürücü ilaçlardan herhangi birini kullanan veya Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein: LDL) kolesterolü seviyesi 160 mg/dl üzerinde olanlar hiperlipidemi tanılı kabul edilmiştir (69).

Çalışmamızda büyük damar aterosklerozi (büyük damar oklüzyonu) BTA, MRA veya Karotis Doppler USG'de; *a. carotis interna* (ICA), *a.cerebri media* (MCA)'nın M1 segmenti, *a.cerebri anterior* (ACA)'un A1 segmenti, *a.cerebri posterior* (PCA)'un P1 segmenti veya baziler arterin tıkanıklığı olarak kabul edilmiştir (70).

Çalışmaya dahil edilen kişilerin; %29,07'si hasta grubunu, %41,86 kontrol SVH grubunu, %29,07'si kontrol COVID-19 grubunu oluşturmaktadır. Bu değerlere göre; hastaların ölüm-yaşam durumu; %74,81'i yaşıyor, %25,19'u ölü olarak belirlenmiştir. Cinsiyet; %60,47 erkek, %39,53 kadın olarak belirlenmiştir. Hastaların %47,29'u sigara, %17,44'ü alkol kullanıyor olarak saptanmıştır. Hastaların %44,18'inde DM, %69,38'inde HT, %36,05'inde HL ek hastalıkları saptanmıştır. Hastaların %67,97'si halihazırda herhangi bir düzenli antiagregan kullanmıyorken; %23,83'ü asetilsalisilik asit (ASA), %5,47'si klopidoğrel almaktadır. Hastaların %2,73'ünün ise hem ASA hem de klopidoğrel almakta olduğu saptanmıştır. Hastaların %86,33'ü herhangi bir antikoagülan kullanmamaktadır, %1,95'i varfarin, %3,13'ü K vitamin antagonisti olmayan Yeni Nesil Oral Antikoagülan (YOAK) kullanırken, %8,59'unun ise Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH) almakta olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların toplamına göre oranlar; %58,14 iskemik SVH, %4,26 GİA, %6,98 hemorajik SVH ve %1,55 SVT olarak belirlenmiştir.

İskemik SVH geçirenler TOAST sınıflandırmasına göre gruplandırılmıştır. Buna göre hastaların etiyolojisi %37,33 büyük arter, %11,33 kardiyoembolik, %28,67 küçük damar, %6,00 diğer belirli sebep, %16,67 belirlenemeyen sebep olarak belirlenmiştir. TOAST grupları kendi içinde intrakranyal ve ekstrakranyal, trombotik veya embolik, kardiyoembolik etiyoloji türü ve kriptojenik embolizm, tamamlanmamış değerlendirme ve sınıflandırılmayan olarak bakıldığında kendi içinde %37,33 büyük arter hastalığına bağlı inme (%12,00 büyük arterlerin intrakranyal segmentlerinde trombüs, %6,67 büyük arterlerin intrakranyal segmentlerine emboli, %10,00 büyük arterlerin ekstrakranyal segmentlerinde trombüs, %8,67 büyük arterlerin ekstrakranyal segmentlerine emboli), %11,33 Kardiyoembolik kaynaklı inme (%9,33 atrial fibrilasyon (AF), %2,00 kalp yetmezliği (KY), %28,67 küçük damar hastalığına bağlı inme geçirildiği görülmüştür. Diğer belirli sebeplere bağlı inme oranı %6,00 iken, iskemik SVH hastalarının %16,67'sinde sebep belirlenememiştir (%4,67 kriptojenik embolizm, %4,67 tamamlanmamış değerlendirme, %7,33 sınıflandırılmayan).

İskemik SVH geçiren hastaların radyolojik görüntülemelerinden elde edilen sonuçlara göre %45,64'ünde beynin sağ, %40,94'ünde beynin sol ve %13,42'sinde beynin her iki tarafı (bilateral) etkilenmiş olarak belirlenmiştir. İskemik SVH tanılı hastalarda beynin ön ve arka dolaşım sistemlerinin etkilenmelerine bakıldığında ise; %56,67'sinin ön, %26,67'sinin arka, ve %16,67'sinin hem ön hem arka dolaşım sisteminin etkilendiği belirlenmiştir.

İskemik SVH hastalarının nöroloji bölümüne başvuru şikayetleri; %34,97 hemipleji/parezi/parestezi, %12,27 baş dönmesi, sersemlik gibi posterior dolaşım semptomları, %7,36 düşme/senkop, %19,63 konuşma bozukluğu/konuşamama, %3,07 ekstremiteler veya baş ağrısı, %8,59 şuur bulanıklığı, %3,68 monopleji/parezi/parestezi, %1,84 dizorganize hareketler, %4,91 görme kaybı olarak belirlenmiştir. İskemik SVH hastalarının %3,68'inde ise herhangi bir semptom belirtilmemiştir.

Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri ile Grupların İlişkisi

	Değişkenler	Hasta	Kontrol SVH	Kontrol COVID-19	Toplam	P değeri
Cinsiyet	Erkek	47 (%62,67)	64 (%59,26)	45 (%60,00)	156 (%60,47)	0,894
	Kadın	28 (%37,33)	44 (%40,74)	30 (%40,00)	102 (%39,53)	
Yaş		67,39±14,69	64,14±16,54	66,80±17,43	65,86±16,30	0,351
Ölüm	Yaşıyor	37 (%49,33)	96 (%88,89)	60 (%80,00)	193 (%74,81)	0,000*
	Ölü	38 (%50,67)	12 (%11,11)	15 (%20,00)	65 (%25,19)	
Sigara	Yok	40 (%53,33)	58 (%53,70)	38 (%50,67)	136 (%52,71)	0,914
	Var	35 (%46,67)	50 (%46,30)	37 (%49,33)	122 (%47,29)	
Alkol	Yok	61 (%81,33)	89 (%81,41)	63 (%84,00)	213 (%82,56)	0,910
	Var	14 (%18,67)	19 (%17,59)	12 (%16,00)	45 (%17,44)	
Diyabet Durumu	Yok	39 (%52,00)	55 (%50,93)	50 (%66,67)	144 (%55,81)	0,079
	Var	36 (%48,00)	53 (%49,07)	25 (%33,33)	114 (%44,19)	
Hipertansiyon	Yok	18 (%24,00)	27 (%25,00)	34 (%45,33)	79 (%30,62)	0,005*
	Var	57 (%76,00)	81 (%75,00)	41 (%54,67)	179 (%69,38)	
Hiperlipidemi	Yok	52 (%69,33)	62 (%57,41)	51 (%68,00)	165 (%63,95)	0,175
	Var	23 (%30,67)	46 (%42,59)	24 (%32,00)	93 (%36,05)	
Aldığı Antiagregan	Yok	47 (%62,67)	72 (%67,29)	55 (%74,32)	174 (%67,97)	0,425
	ASA	18 (%24,00)	27 (%25,23)	6 (%21,62)	61 (%23,83)	
	Klopidogrel	6 (%8,00)	5 (%4,67)	3 (%4,05)	14 (%5,47)	
	İkisi	4 (%5,33)	3 (%2,80)	0 (%0,0)	7 (%2,73)	
Aldığı Antikoagülan	Yok	50 (%66,67)	99 (%92,52)	72 (%97,30)	221 (%86,33)	0,000*
	Varfarin	3 (%4,00)	1 (%0,93)	1 (%1,35)	5 (%1,95)	
	YOAK	2 (%2,67)	6 (%5,61)	0 (%0,0)	8 (%3,13)	
	DMAH	20 (%26,67)	1 (%0,93)	1 (%1,35)	22 (%8,59)	
Hastalık tipi	Yok	0 (%0,0)	0 (%0,0)	75 (%100,00)	76 (%29,0)	0,000*
	İskemi	60 (%80,00)	90 (%83,33)	0 (%0,0)	148 (%58,14)	
	GİA	6 (%8,00)	5 (%4,63)	0 (%0,0)	11 (%4,26)	
	Hemoraji	8 (%10,67)	10 (%9,26)	0 (%0,0)	19 (%6,98)	
	SVT	1 (%1,33)	3 (%2,78)	0 (%0,0)	4 (%1,55)	
EKO	Normal	16 (%84,21)	45 (%63,38)	7 (%70,00)	68 (%68,00)	0,529
	Düşük EF/Yetmezlik	2 (%10,53)	12 (%16,90)	1 (%10,00)	15 (%15,00)	
	Hipertrofi	0 (%0,0)	1 (%1,41)	0 (%0,0)	1 (%1,00)	
	PFO	0 (%0,0)	1 (%1,41)	0 (%0,0)	1 (%1,00)	
	Kardiyak Trombüs	1 (%5,26)	1 (%1,41)	0 (%0,0)	2 (%2,00)	
	Önemsiz Kapak Değişikliği	0 (%0,0)	11 (%15,49)	2 (%20,00)	13 (%13,00)	

*P<0,05, EF: Ejaksiyon Fraksiyonu, PFO: Patent Foramen Ovale

Hastaların demografik özellikleri ile grupların ilişkisi incelenmiş ve tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 3). Bu değerlere göre grupların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, alkol kullanımı, DM ve HL varlığı, aldığı antiagregan ve EKO değerlendirmelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$). Diğer taraftan grupların 90. gün ölüm hızları, HT varlığı, aldığı antikoagülan ve hastalık tipine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda hasta, kontrol SVH ve kontrol COVID-19 gruplarında hipertansiyon varlığı oranlarının, aynı gruplar içinde hipertansiyona sahip olmama durumuna göre daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. En düşük HT varlığı görülen grup kontrol COVID-19 grubundadır. Aldığı antikoagülan her bir grup içinde incelendiğinde, bütün gruplarda antikoagülan kullanımı bulunmayan hastaların, antikoagülan kullananlara göre daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Herhangi bir antikoagülan kullanımı olmayanların oranının en az olduğu grup hasta grubudur. Hastalık tipi incelendiğinde, hasta ve kontrol SVH grupları içinde iskemik SVH'nin en yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir. 90.gün ölüm hızının hasta grubunda, kontrol SVH ve kontrol COVID-19 ölüm hızlarından yüksek olduğu görülmüştür.

Hastaların NIHSS üzerinden klinik durumları ve laboratuvar değerleri ile grupların ilişkisi incelenmiştir (Tablo 4). Bu değerlere göre; Hb (g/dL), Plt (10^3 hc/ μ l), Kreatin (mg/dL), aPTT (sn), HbA1c (%), vitamin B12 (pg/mL), Folat (ng/mL) ve LDL (mg/dL) değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 4. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Değerleri ile Grupların İlişkisi

Değişkenler	Hasta	Kontrol SVH	Kontrol COVID-19	Toplam	P değeri	İkili Karşılaştırma
NIHSS	7,65±8,14	5,34±5,05	-	6,28±6,02	0,000*	Kontrol SVH-Hasta
BK (10 ³ hc/µl)	9,58±4,96	9,49±3,57	7,80±4,31	9,03±4,28	0,001*	Kontrol COVID-19- Hasta Kontrol COVID-19-Kontrol SVH
Hb (g/dL)	12,71±2,44	13,53±2,02	13,22±2	13,20±2,16	0,078	-
Plt (10 ³ hc/µl)	236,8±127,82	225,15±67,56	220,07±84,05	227,06±93,18	0,548	-
Nötrofil (10 ³ hc/µl)	7,34±4,68	6,58±3,15	5,60±3,68	6,5±3,84	0,006*	Kontrol COVID-19-Kontrol SVH Kontrol COVID-19- Hasta
Lenfosit (10 ³ hc/µl)	1,59±1,58	2,02±1,34	1,54±1,66	1,76±1,52	0,000*	Kontrol COVID-19-Kontrol SVH Hasta-Kontrol SVH
D-Dimer (mg/L)	5,42±9,13	1,73±3,78	4,65±8,51	5,17±21,82	0,000*	Hasta-Kontrol SVH Kontrol COVID-19-Kontrol SVH
Fibrinojen (mg/L)	420,11±212,55	340,16±137,39	416,18±242,40	391,49±204,31	0,004*	Hasta-Kontrol SVH Kontrol COVID-19-Kontrol SVH
Ferritin (ng/mL)	433,68±585,40	101,21±105,64	348,03±418,45	282,99±428,53	0,000*	Kontrol COVID-19-Kontrol SVH Hasta-Kontrol SVH
Üre (mg/dL)	64,347±45,96	47,33±30,14	48,78±34,07	52,581±36,99	0,016*	Hasta-Kontrol SVH Kontrol COVID-19-Hasta
Kreatin (mg/dL)	1,49±1,53	1,21±0,93	1,09±0,48	1,12±1,05	0,856	-
CRP (mg/L)	74,54±77,38	16,62±32,74	77,34±91,27	50,95±73,55	0,000*	Kontrol SVH-Kontrol COVID-19 Kontrol SVH-Hasta
ALT (U/L)	28,14±24,41	22,92±30,10	32,83±30,59	27,32±28,94	0,001*	Kontrol SVH-Hasta Kontrol SVH- Kontrol COVID-19
AST (U/L)	36,35±36,65	27,10±22,96	41,35±44,93	33,93±35,02	0,000*	Kontrol SVH-Hasta Kontrol SVH-Kontrol COVID-19
INR	1,19±0,45	1,05±0,23	1,04±0,24	1,09±0,32	0,000*	Kontrol SVH-Hasta Kontrol COVID-19-Hasta
aPTT (sn)	28,20±6,15	29,54±13,12	28,15±6,14	28,79±9,87	0,976	-
HbA1c (%)	7,47±2,58	7,20±1,96	6,74±1,99	7,14±2,13	0,178	-
B12 (pg/mL)	313,73±263,06	295,33±304,20	293,42±249,91	298,63±278,37	0,490	-
Folat (ng/mL)	9,50±5,47	9,24±4,99	9,21±5,67	9,27±5,27	0,882	-
LDL (mg/dL)	112,82±36,75	117,43±39,70	116,07±38,98	115,95±38,67	0,809 ^a	-
HDL (mg/dL)	39,18±10,87	41,68±9,37	48,09±13,75	43,09±11,68	0,001*	Hasta-Kontrol COVID-19 Kontrol SVH-Kontrol COVID-19
TG (mg/dL)	182,38±98,82	134,43±84,72	141,12±80,91	147,49±88,71	0,005*	Kontrol SVH-Hasta Kontrol COVID-19-Hasta
PRC (ng/mL)	5,73±17,05	0,29±0,76	1,88±6,51	2,65±0,92	0,000*	Kontrol SVH-Kontrol COVID-19 Kontrol SVH-Hasta

*p<0,05; a: Parametrik test (One way ANOVA)

Gruplara göre karşılaştırıldığında NIHSS değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). İkili karşılaştırmalara göre, hasta grubu NIHSS ortalamasının ($\bar{x}=7,65$) daha yüksek değerde olduğu incelenmiştir. Bu durumda hasta grubu NIHSS değerlerinin kontrol SVH grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Beyaz küre (BK) (10^3 hc/ μ l) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, hasta grubu BK (10^3 hc/ μ l) ortalamasının ($\bar{x}=9,58$) en yüksek değerde olduğu bulunmuştur. Hasta grubunda olanların BK (10^3 hc/ μ l) değeri ortalaması ($\bar{x}=9,58$), kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=7,80$) daha yüksek bulunmuştur. Kontrol SVH grubunda olanların BK (10^3 hc/ μ l) ortalamasının ($\bar{x}=9,49$), kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=7,80$) daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumda hasta ve kontrol SVH gruplarının BK (10^3 hc/ μ l) değerlerinin kontrol COVID-19 grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Nötrofil sayısı (10^3 hc/ μ l) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkları gösterebilmek için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, hasta grubu nötrofil (10^3 hc/ μ l) ortalamasının ($\bar{x}=7,34$) en yüksek değerde olduğu incelenmiştir. Hasta grubunda olanların nötrofil (10^3 hc/ μ l) değeri ortalamasının ($\bar{x}=7,34$), kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=5,60$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrol SVH grubunda olanların nötrofil (10^3 hc/ μ l) ortalamasının ($\bar{x}=6,58$), kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=5,60$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumda hasta ve kontrol SVH gruplarının nötrofil (10^3 hc/ μ l) değerinin kontrol COVID-19 grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Lenfosit (10^3 hc/ μ l) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların gösterilmesi için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, kontrol SVH grubunun lenfosit (10^3 hc/ μ l) ortalamasının ($\bar{x}=2,02$) en yüksek

değerde olduğu incelenmiştir. Kontrol SVH grubunda olanların lenfosit (10^3 hc/ μ l) değeri ortalaması ($\bar{x}$ =2,02), hasta grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =1,59) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrol SVH grubunda olanların lenfosit (10^3 hc/ μ l) ortalamasının ($\bar{x}$ =2,02), kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =1,54) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumda kontrol SVH grubu lenfosit (10^3 hc/ μ l) değerlerinin hasta ve kontrol COVID-19 grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

D-Dimer (mg/L) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, hasta grubu D-Dimer (mg/L) ortalamasının ($\bar{x}$ =5,42) en yüksek değerde olduğu bulunmuştur. Hasta grubunda olanların D-Dimer (mg/L) değer ortalaması ($\bar{x}$ =5,42), kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =4,65) daha yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol SVH grubunda olanların D-Dimer (mg/L) ortalamasının ($\bar{x}$ =1,73), kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =4,65) daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumda hasta ve kontrol COVID-19 gruplarının D-Dimer (mg/L) değerlerinin kontrol SVH grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Ferritin (ng/mL) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, hasta grubu ferritin (ng/mL) ortalamasının ($\bar{x}$ =433,68) en yüksek değerde olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda olanların ferritin (ng/mL) değeri ortalaması ($\bar{x}$ =433,68), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =101,21) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrol COVID-19 grubunda olanların ferritin (ng/mL) ortalamasının ($\bar{x}$ =348,03), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =101,21) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumda hasta ve kontrol COVID-19 gruplarının ferritin (ng/mL) değerlerinin kontrol SVH grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Üre (mg/dL) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların

değerlendirilmesi için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, hasta grubu üre (mg/dL) ortalamasının ($\bar{x}=64,35$) en yüksek değerde olduğu incelenmiştir. Hasta grubunda olanların üre (mg/dL) değer ortalaması ($\bar{x}=64,35$), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=47,33$) ve kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=48,78$) daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu durumda hasta grubunun üre (mg/dL) değerlerinin kontrol SVH ve kontrol COVID-19 grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

C-reaktif protein (CRP) (mg/L) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, kontrol COVID-19 grubu CRP (mg/L) ortalamasının ($\bar{x}=77,34$) en yüksek değerde olduğu bulunmuştur. Hasta grubunda ($\bar{x}=74,54$) ve kontrol COVID-19 grubu CRP (mg/L) ortalamasının ($\bar{x}=77,34$), kontrol SVH grubunun ortalamasından ($\bar{x}=16,62$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumda Hasta ve kontrol COVID-19 gruplarının CRP (mg/L) değerlerinin kontrol SVH grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Alanin aminotransferaz (ALT) (U/L) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, kontrol COVID-19 grubu ALT (U/L) ortalamasının ($\bar{x}=32,83$) en yüksek değerde olduğu incelenmiştir. Hasta grubunda olanların ALT (U/L) değer ortalaması ($\bar{x}=28,14$), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=22,92$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrol COVID-19 grubunda olanların ALT (U/L) ortalamasının ($\bar{x}=32,83$), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=22,92$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumda hasta ve kontrol COVID-19 grupları ALT (U/L) değerlerinin kontrol SVH grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Aspartat aminotransferaz (AST) (U/L) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, kontrol COVID-19 grubu AST (U/L) ortalamasının ($\bar{x}=41,35$)

en yüksek değerde olduğu incelenmiştir. Hasta grubunda olanların AST (U/L) değerlerinin ortalaması ($\bar{x}$ =36,35), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =27,10) daha yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol COVID-19 grubunda olanların AST (U/L) ortalamalarının ($\bar{x}$ =41,35), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =27,10) daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumda hasta ve kontrol COVID-19 grupları AST (U/L) değerlerinin kontrol SVH grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Gruplar arasında INR değerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Farklılıkların değerlendirilmesi için ikili karşılaştırmalar yapılmış ve buna göre, hasta grubu INR ortalamasının ($\bar{x}$ =1,19) en yüksek değerde olduğu görülmüştür. Hasta grubunda olanların INR değeri ortalaması ($\bar{x}$ =1,19), kontrol SVH ($\bar{x}$ =1,05) ve kontrol COVID-19 ortalamasından ($\bar{x}$ =1,04) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durumda hasta grubunun INR değeri ortalamasının kontrol SVH ve kontrol COVID-19 gruplarından anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein (HDL)) (mg/dl) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, kontrol COVID-19 grubu HDL (mg/dl) ortalamasının ($\bar{x}$ =48,09) en yüksek değerde olduğu incelenmiştir. Kontrol COVID-19 grubunda olanların HDL (mg/dl) değer ortalamasının ($\bar{x}$ =48,09), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =41,68) daha yüksek olduğu görülmüştür. Kontrol COVID-19 grubunda olanların HDL (mg/dl) ortalamasının ($\bar{x}$ =48,09), hasta grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}$ =39,18) daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumda kontrol COVID-19 grubunun HDL (mg/dl) değerinin kontrol SVH ve hasta gruplarından anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Trigliserit (TG) (mg/dl) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların gösterilmesi için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, hasta grubu TG (mg/dl) ortalamasının ($\bar{x}$ =182,38) en yüksek değerde olduğu incelenmiştir. Hasta grubunda olanların TG (mg/dl) değer ortalamasının ($\bar{x}$ =182,38),

kontrol SVH grubunda olanların ($\bar{x}=134,43$) ve kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=141,12$) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlarla hasta grubunun TG (mg/dl) değerinin kontrol SVH ve kontrol COVID-19 gruplarından anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Prokalsitonin (PRC) (ng/ml) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Bu durumda gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara göre, hasta grubu PRC (ng/ml) ortalamasının ($\bar{x}=5,73$) en yüksek değerde olduğu incelenmiştir. Hasta grubunda olanların PRC (ng/ml) değer ortalaması ($\bar{x}=5,73$), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=0,29$) daha yüksek bulunmuştur. Kontrol COVID-19 grubunda olanların PRC (ng/ml) ortalaması da ($\bar{x}=1,88$), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=0,29$) daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda hasta ve kontrol COVID-19 gruplarının PRC (ng/ml) değerlerinin kontrol SVH grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 5. İskemik SVH Tanılı Hastaların Radyolojik ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

	Değişkenler	Hasta	Kontrol SVH	Toplam	p değeri
TOAST	Büyük Arter	27 (%45,00)	29 (%32,22)	56 (%37,33)	0,027*
	Kardiyoembolik	6 (%10,00)	11 (%12,22)	17 (%11,33)	
	Küçük Damar	9 (%15,00)	34 (%37,78)	43 (%28,67)	
	Diğer Belirli Sebep	4 (%6,67)	5 (%5,56)	9 (%6,00)	
	Belirlenemeyen Sebep	14 (%23,33)	11 (%12,22)	25 (%16,67)	
TARAF	Sağ	22 (%36,67)	46 (%51,69)	68 (%45,64)	0,215
	Sol	29 (%48,33)	32 (%35,96)	61 (%40,94)	
	Bilateral	9 (%15,00)	11 (%12,36)	20 (%13,42)	
ÖN-ARKA	Ön	39 (%65,00)	46 (%51,11)	85 (%58,67)	0,217
	Arka	12 (%20,00)	28 (%31,11)	40 (%26,67)	
	İkisi	9 (%15,00)	16 (%17,78)	25 (%16,67)	
BAŞVURU SEMPTOMU	Yok	4 (%5,48)	2 (%2,22)	6 (%3,68)	0,004*
	Hemipleji/Parezi/Parestezi	15 (%20,55)	42 (%46,67)	57 (%34,97)	
	Posterior Dolaşım Semptomları	7 (%9,59)	13 (%14,44)	20 (%12,27)	
	Düşme/Senkop	6 (%8,22)	6 (%6,67)	12 (%7,36)	
	Konuşma Bozukluğu/Konuşamama	18 (%24,66)	14 (%15,56)	32 (%19,63)	
	Ekstremiteler/Baş Ağrısı	5 (%6,85)	0 (%0,0)	5 (%3,07)	
	Şuur Bulanıklığı	10 (%13,70)	4 (%4,44)	14 (%8,59)	
	Monopleji/Parezi/Parestezi	3 (%4,11)	3 (%3,33)	6 (%3,68)	
	Dizorganize Hareketler	1 (%1,37)	2 (%2,22)	3 (%1,84)	
	Görme Kaybı	4 (%5,48)	4 (%4,44)	8 (%4,91)	
Hastane Kalış Süresi (Gün)		15,10±14,71	9,25±13,17	11,63±14,07	0,006*

*p<0,05

Tablo 6. COVID-19 Tanılı Hastaların Interlökin-6 Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta	Kontrol COVID-19	Toplam	p değeri
IL-6 (pg/mL)	40,81±69,30	118,90±294,58	70,64±192,21	0,033*

*p<0,05

İskemik SVH tanılı hastaların radyolojik ve klinik bulguları incelenmiş ve tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 5 ve Tablo 7). Bu değerlere göre grupların

genişletilmiş etiyolojik inceleme (Tablo 7) ve beynin etkilenme tarafı (sağ-sol ve ön-arka) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$). Diğer taraftan TOAST, nöroloji bölümüne başvuru sebebi ve hastanede kalış süresinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda, inme etiyolojisi açısından TOAST sınıflaması incelendiğinde hasta grubunda en yüksek oranın büyük arter etkilenmesine bağlı inmede olduğu görölmüş, kontrol SVH grubunda ise en yüksek oranın küçük damar hastalığına bağlı inmelerde olduğu görölmüştür.

Nöroloji bölümüne başvuru sırasında hasta grubunda en sık görölen semptom konuşma bozukluğu/konuşamama olurken, kontrol SVH grubunda hemipleji/parezi/parestezi olarak saptanmıştır. Hastane kalış süresinde, hasta grubunda olanların ortalamasının ($\bar{x}=15,10$), kontrol SVH grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=9,25$) daha yüksek olduğu ve hasta grubun hastanede kalış süresinin anlamlı derecede kontrol SVH grubundan daha uzun olduğu bulunmuştur.

Ayrıca IL-6 (pg/mL) değerinin, kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalamasının ($\bar{x}=118,90$), hasta grubunda olanların ortalamasından ($\bar{x}=40,81$) daha yüksek olduğu görölmüştür. Sonuç olarak IL-6 (pg/ml) değerinin hasta ve kontrol COVID-19 arasında anlamlı derecede farklılık oluşturduğu, hasta grubunda daha düşük değerde olduğu bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 7. İskemik SVH Tanılı Hastaların Gruplar Arasında Etiyoloji Karşılaştırılması

	Değişkenler	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri
			SVH		
GENİŞ ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMA	Büyük Arter –İntrakranyal- Trombüs	9 (%15,00)	9 (%10,00)	18 (%12,00)	0,177
	Büyük Arter-İntrakranyal-Emboli	6 (%10,0)	4 (%4,44)	10 (%6,67)	
	Büyük Arter-Ekstrakranyal- Trombüs	7 (%11,67)	8 (%8,89)	15 (%10,00)	
	Büyük Arter-Ekstrakranyal- Emboli	5 (%8,33)	8 (%8,89)	13 (%8,67)	
	Kardiyoembolik–AF	5 (%8,33)	9 (%10,00)	14 (%9,33)	
	Kardiyoembolik–KY	1 (%1,67)	2 (%2,22)	3 (%2,00)	
	Küçük Damar	9 (%15,0)	34 (%37,78)	43 (%28,67)	
	Diğer Belirli Sebep	4 (%6,67)	5 (%5,56)	9 (%6,00)	
	Belirlenemeyen Sebep- Bilinmeyen-Kriptojenik Embolizm	3 (%5,00)	4 (%4,44)	7 (%4,67)	
	Belirlenemeyen Sebep- Bilinmeyen-Tamamlanmamış	4 (%6,67)	3 (%3,33)	7 (%4,67)	
	Değerlendirme				
	Belirlenemeyen Sebep- Sınıflandırılmayan	7 (%11,67)	4 (%4,44)	11 (%7,33)	

AF: Atrial Fibrilasyon, **KY:** Kalp Yetmezliği.

Tablo 8’de hastaların her bir hastalık bulgusu olarak elde edilen laboratuvar değerleri ve NIHSS puanları ile hasta ve kontrol SVH alt gruplarının ilişkisi incelenmiştir.

Tablo 8. Hastaların Her Bir Laboratuvar Değeri ve NIHSS Üzerinden Elde Edilen Değerler ile Alt Grupların İlişkisi

Değişkenler	İskemik			GİA			Hemorajik		
	Hasta	Kontrol SVH	p değeri	Hasta	Kontrol SVH	P değeri	Hasta	Kontrol SVH	P değeri
NIHSS	8,67+8,08	5,70+4,75	0,059	0,33+0,81	0,00+0,00	0,662	6,38+9,41	6,60+7,32	0,696
BK (10 ³ hc/μl)	9,72+5,01	9,54+3,71	0,651	9,11+6,64	8,30+1,74	0,537	9,48+3,69	10,24+3,29	0,515
Nötrofil (10 ³ hc/μl)	7,44+4,72	657+3,19	0,498	6,88+5,98	5,06+1,63	0,931	7,40+3,97	8,13+3,18	0,460
Lenfosit (10 ³ hc/μl)	1,62+1,73	2,04+1,41	0,001*	1,60+0,687	2,42+0,94	0,126	1,40+0,91	1,51+0,83	0,829
D-Dimer (mg/L)	5,81+9,95	1,64+3,50	0,000*	1,53+1,48	0,43+0,17	0,111	5,80+5,33	0,89+0,44	0,003*
Fibrinojen (mg/L)	471,61+227,50	357,26+133,79	0,094 ^a	321,33+73,79	308,60+64,99	0,786	484,75+126,54	260+154,34	0,011*
Ferritin (ng/mL)	419,66+593,48	99,27+96,37	0,000*	474,25+687,80	53,90+23,01	0,111	556,88+565,24	226,63+284,11	0,279
Üre (mg/dL)	65,53+49,23	47,67+32,43	0,015*	57,33+15,19	48,60+16,13	0,537	66,43+37,78	49+13,49	0,417
CRP (mg/L)	78,98+81,85	16,65+32,28	0,000*	34,24+41,17	1,53+0,79	0,004*	81,10+57,95	28,18+45,75	0,055
ALT (U/L)	29,57+25,66	22,95+32,17	0,002*	23,83+19,02	13,20+5,36	0,247	22,57+19,01	23+15,01	0,364
AST (U/L)	35,50+35,50	26,66+24,00	0,008*	39+31,04	17,80+4,82	0,126	44,29+54,29	34,50+18,51	0,475
INR	1,16+0,29	1,04+0,21	0,000*	1,14+0,33	0,98+0,062	0,931	1,53+1,18	1,23+0,36	0,962
HDL (mg/dL)	39,31+11,15	41,79+9,80	0,220 ^a	40,50+11,90	43+7,54	0,905	36,50+4,95	36,75+2,63	0,800
TG (mg/dL)	189,15+98,59	133,67+81,86	0,000*	120,25+61,76	100,60+26,73	0,905	174,50+177,48	117,50+53,58	0,800
PRC (ng/mL)	7,11+18,97	0,31+0,82	0,000*	0,19+0,15	-	-	0,76+1,56	0,12+0,12	0,237

*p<0,05; a: Parametrik test (Bağımsız t testi)

İskemik SVH'ı bulunan hastaların değerleri incelendiğinde; NIHSS, BK (10^3 hc/ μ l), nötrofil (10^3 hc/ μ l), fibrinojen (mg/L) ve HDL (mg/dL) değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$).

Lenfosit (10^3 hc/ μ l) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda, kontrol SVH grubu lenfosit (10^3 hc/ μ l) değeri ortalamasının ($\bar{x}=2,04$), hasta grubu lenfosit (10^3 hc/ μ l) ortalamasından ($\bar{x}=1,62$) anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.

D-Dimer (mg/L), ferritin (ng/mL), üre (mg/dL), CRP (mg/L), ALT (U/L), AST (U/L), INR, TG (mg/dl) ve PRC (ng/ml) değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda, hasta grubu D-Dimer (mg/L) ($\bar{x}=5,94$), ferritin (ng/mL) ($\bar{x}=419,66$), üre (mg/dL) ($\bar{x}=65,53$), CRP (mg/L) ($\bar{x}=78,98$), ALT (U/L) ($\bar{x}=29,57$), AST (U/L) ($\bar{x}=35,50$), INR ($\bar{x}=1,16$), TG (mg/dl) ($\bar{x}=189,15$), PRC (ng/ml) ($\bar{x}=7,11$) değerleri ortalamasının kontrol SVH grubu D-Dimer (mg/L) ($\bar{x}=1,64$), ferritin (ng/mL) ($\bar{x}=99,27$), üre (mg/dl) ($\bar{x}=47,67$), CRP (mg/L) ($\bar{x}=16,65$), ALT (U/L) ($\bar{x}=25,95$), AST (U/L) ($\bar{x}=26,66$), INR ($\bar{x}=1,04$), TG (mg/dl) ($\bar{x}=133,67$) ve PRC (ng/ml) ($\bar{x}=0,31$) ortalamalarından anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.

GİA tanılı hastaların değerleri incelendiğinde; NIHSS, BK (10^3 hc/ μ l), nötrofil (10^3 hc/ μ l), lenfosit (10^3 hc/ μ l), D-Dimer (mg/L), fibrinojen (mg/L), ferritin (ng/mL), üre (mg/dL), ALT (U/L), AST (U/L), INR, TG (mg/dL), PRC (ng/mL) ve HDL (mg/dL) değerlerinin hasta ve kontrol SVH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). Diğer taraftan CRP (mg/L) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç olarak hasta grubunda GİA tanılı hastaların CRP (mg/L) değeri ortalamasının ($\bar{x}=34,24$), kontrol SVH grubu GİA tanılı hastaların CRP (mg/L) değeri ortalamasından ($\bar{x}=1,53$) anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.

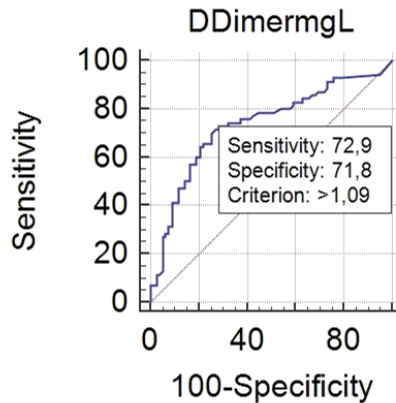
Hemorajik SVH tanısı bulunan hastaların değerleri incelendiğinde; NIHSS, BK (10^3 hc/ μ l), nötrofil (10^3 hc/ μ l), lenfosit (10^3 hc/ μ l), ferritin (ng/mL), üre (mg/dL), CRP (mg/L), ALT (U/L), AST (U/L), INR, TG (mg/dL), PRC (ng/mL) ve HDL (mg/dL) değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$).

Hemorajik SVH tanılı hastalar arasında D-Dimer (mg/L) ve fibrinojen (mg/L) değerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durumda, hasta grubunda hemorajik SVH tanılı hastaların D-Dimer (mg/L) değeri ortalamasının ($\bar{x}=5,80$), kontrol SVH grubundaki hemorajik SVH'lı hastaların D-Dimer (mg/L) ortalamasından ($\bar{x}=0,89$) ve hasta grubunda hemorajik SVH tanılı hastaların fibrinojen (mg/L) değeri ortalamasının ($\bar{x}=484,75$), kontrol grubundaki hemorajik SVH geçirenlerin fibrinojen (mg/L) ortalamasından ($\bar{x}=260$) anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür.

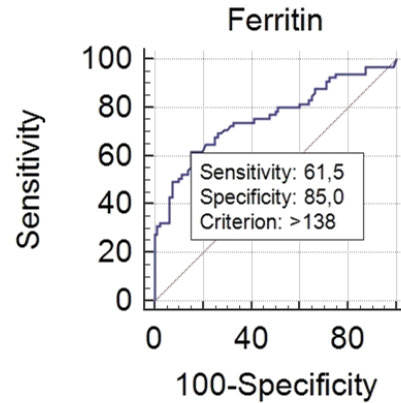
Şekil 2’de D-Dimer ve ferritin değerlerinin kesim noktalarının hesaplanması amacıyla ROC eğrisi analizi yapılmıştır. ROC eğrisi ile hasta ve kontrol SVH sınıflaması yapılmış, duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) değerlerine göre ve doğru sınıflama oranlarına göre kesim noktaları belirlenmiştir. D-Dimer (mg/L) değeri %73,6 oranında doğru sınıflanmıştır. %72,9 duyarlılık ve %71,8 özgüllük değerlerine göre 1,09 kesim noktası olarak tespit edilmiştir. Bu durumda D-Dimer (mg/L) değeri 1,09’dan yüksek olan SVH hastalarının COVID-19 hastalığına sahip olduğu söylenebilir.

Ferittin (ng/ml) değeri ise %75,8 oranında doğru sınıflanmıştır. %61,5 duyarlılık ve %85 özgüllük değerlerine göre 138 kesim noktası olarak tespit edilmiştir. Bu durumda ferittin değeri 138’den büyük olan SVH tanılı hastaların COVID-19 hastalığına sahip olduğu söylenebilir.

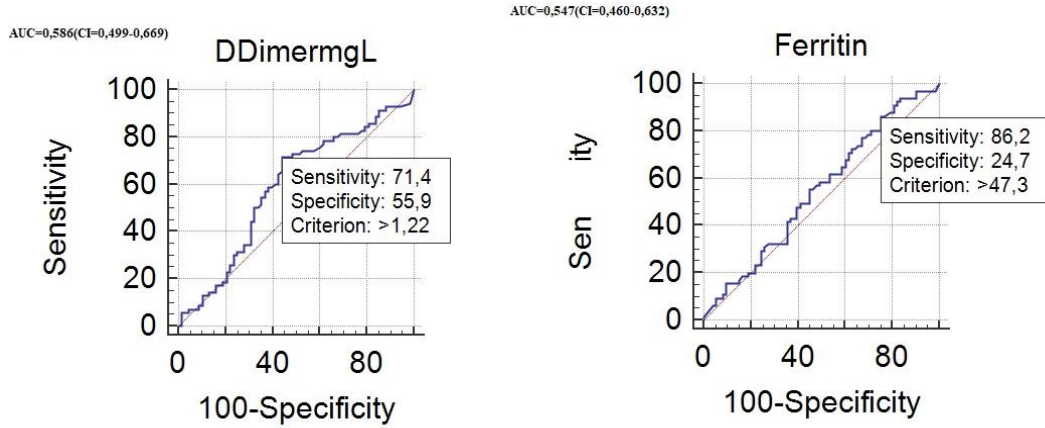
AUC=0,736(CI=0,657-0,805)



AUC=0,758(CI=0,680-0,825)



Şekil 2. D-Dimer ve Ferritin Değerlerinin Hasta ve Kontrol SVH Grupları ile İlgili ROC Eğrileri



Şekil 3. D-Dimer ve Ferritin Değerlerinin Hasta ve Kontrol COVID-19 Grupları ile İlgili ROC Eğrileri

Şekil 3'te D-Dimer ve ferritin değerlerinin kesim noktalarının hesaplanması amacıyla ROC eğrisi analizi yapılmıştır. ROC eğrisi ile hasta ve kontrol COVID-19 sınıflaması yapılmış, duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) değerlerine göre ve doğru sınıflama oranlarına göre kesim noktaları belirlenmiştir. D-Dimer (mg/L) değeri %58,6 oranında doğru sınıflanmıştır. %71,4 duyarlılık ve %55,9 özgüllük değerlerine göre 1,22 kesim noktası olarak tespit edilmiştir. Buna göre D-Dimer (mg/L) değeri 1,22'den yüksek olan COVID-19 tanılı hastaların SVH geçirmiş olduğu söylenebilir.

Ferritin (ng/ml) değeri ise %54,7 oranında doğru sınıflanmıştır. %86,2 duyarlılık ve %24,7 özgüllük değerlerine göre 47,3 kesim noktası olarak tespit edilmiştir. Bu durumda Ferritin (ng/ml) değeri 47,3'den yüksek olan COVID-19 tanılı hastaların SVH geçirmiş olduğu söylenebilir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda iskemik veya hemorajik inme, GİA veya SVT tanısı almış COVID-19 hastalarıyla (Hasta grubu), COVID-19 tanısı olmayan iskemik veya hemorajik inme, GİA veya SVT tanılı hastalar (Kontrol SVH) klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılmıştır. Ayrıca hasta grubu ve kontrol SVH grubu; iskemik veya hemorajik inme, GİA veya SVT geçirmemiş COVID-19 hastalarıyla (Kontrol COVID-19) laboratuvar parametreleri yönünden karşılaştırılmıştır.

Literatürde çalışmamıza benzer yayınlarda COVID-19 tanısı aldıktan bir ay sonraya kadar olan inmeler COVID-19'a bağlı olarak bildirilmiştir (71). Ayrıca çeşitli yayınlarda COVID-19 etkilerinin bir aydan fazla sürdüğü ve üç aya kadar PCR pozitifliği bildirilmiştir (34, 37). Bu sebeplerle çalışmamıza COVID-19 tanısı aldıktan sonraki 2 ay içinde SVH geçiren hastalar, hasta grubu olarak dahil edilmiştir.

COVID-19 pandemisi döneminde pek çok sağlık merkezi rutin işleyişin dışına çıkmak durumunda kalmıştır. Hastanemizde nöroloji kliniği dahil pek çok yatan hasta servisi ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) COVID-19 hastalarına hizmet vermiştir. Bulunduğumuz şehirde pandemi süreci dışındayken, akut inme hastaları 112 acil servis ambulansı ile hastaneye ulaştırıldıysa mesai saatleri içinde en yakın hastaneye, mesai saatleri dışında ise nöbetçi inme merkezine götürülmektedir. Pandemi süresince nöroloji servisi ve YBÜ kapalı olduğu için hastanemiz 112 acil servis ambulansları ile getirilecek akut inme vakalarını kabul edememiştir. Bu sebeplerden ötürü akut inme tedavi kısmı çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Kendi imkanları ile akut dönemde başvuran az sayıda inme hastası intravenöz trombolitik ve trombektomi tedavisinden faydalanabilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, grupların tümünde HT varlığı HT yokluğuna göre ve hasta grubunda 90. gün ölüm hızı kontrol gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca NIHSS, BK, nötrofil, lenfosit, D-dimer, fibrinojen, ferritin, üre, CRP, ALT, AST, INR, HDL, TG, PRC ve IL-6 değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılıklar saptanmıştır.

İskemik SVH tanılı hastalar kendi arasında karşılaştırıldığında ise TOAST sınıflandırması alt grupları, nöroloji bölümüne başvuru semptomu, lenfosit sayısı, D-dimer, ferritin, üre, CRP, ALT, AST, INR, TG ve PRC arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. GİA geçirenler arasında sadece CRP; hemorajik SVH geçirenler arasında ise D-dimer ve fibrinojen değerleri arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür.

COVID-19 tanılı SVH hastaları, COVID-19 tanısı olmayan SVH hastalarına göre hastanede daha uzun süre kalmış ve 90. gün mortalite hızları COVID-19 tanılı olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bununla doğru orantılı olarak da NIHSS ile ölçtüğümüz SVH şiddeti COVID-19 tanılı SVH'larda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın tüm gruplarında erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazladır. Bu durum COVID-19 hastalığının erkeklerde daha ağır seyrettiğini belirten literatür bilgisiyle uyusmaktadır (72).

Sigara ve alkol kullanmayanların oranı tüm gruplarda kullananlardan fazladır ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ek hastalıkları DM, HT ve HL olarak 3 ana grupta değerlendirilmiş ve sadece HT tanısı olan hastalarda anlamlı olarak yüksek oranda SVH geçirildiği görülmüştür. Pandeminin ilk günlerinden beri hipertansiyon ile olan COVID-19 şiddeti arasındaki ilişki dikkatleri çekmektedir (73, 74). Bizim çalışmamızda da COVID-19 sonrası SVH geçirenlerde HT tanı oranı geçirmeyenlere göre yüksek bulunmuştur (p=0,05). Bu durum COVID-19 hastalarında hipertansiyon varlığının hastalık şiddetini artıracığı ve ek kardiyovasküler hastalık gelişebileceğinin göstergesi olarak yorumlanabilir.

Hastaların aldığı antiagregan ilaçlar değerlendirilmiş, grupların hepsinde düzenli herhangi bir antiagregan almayanlar en yüksek oranda bulunmuş fakat gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmaya dahil edilen kişilerin halihazırda aldığı antikoagülan ilaçlar sorgulanmış, COVID-19 sonrası SVH geçiren grupta DMAH kullanımının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür fakat TC Sağlık Bakanlığı'nın Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi rehberinde tüm hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni ($<25-30.000/\mu l$) olmadığı sürece tromboz profilaksisi önerilmektedir.

Profilaksizde önerilen tedavi daha nadir trombositopeni yaptığı ve daha seyrek enjeksiyon gerektirdiği için DMAH (enoksaparin vb.) olmuştur. Profilaksizde oral antikoagülan rutin önerilmemektedir (67). Bahsi geçen rehber son haliyle 7 Kasım 2020’de yayınlanmıştır. Bu tarihten önce COVID-19 tanısı almış hastalarda çalışmamıza dahil edildiği için hasta grubunda 20 hasta halihazırda DMAH kullanmaktaydı. Bu 20 hastanın 19’u iskemik SVH, bir hasta ise hemorajik SVH tanısı almıştır. Hasta grubundaki GİA ve SVT geçiren hiçbir hasta antikoagülan kullanmıyordu.

SVH geçirenler, çeşitlerine göre iskemik arteriyel inme (iskemik SVH), subaraknoid, subdural, epidural veya intralober kanamalar (hemorajik SVH), GİA ve SVT olarak 4 ana gruba ayrılmıştır. Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde en sık görülen SVH çeşidi iskemik inmeler olarak bulunmuştur (60, 75, 76).

SVH hastalarının nöroloji bölümüne başvuru şikayetleri kıyaslandığında, kontrol SVH grubunda en çok ilk başvuru şikayeti hemipleji/parezi/parestezi olurken; hasta grubunda ise en çok görülen nörolojiye ilk başvuru şikayeti konuşma bozukluğu/konuşamama olmuştur. Bu farkın hastanede yatan COVID-19 hastalarının, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatanlar ve şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde, mobilitenin kısıtlı olmasından dolayı kuvvet defisitlerinin gözden kaçabilme ihtimalinden olduğu düşünülmüştür. COVID-19 geçirmeyen SVH hastalarında ise belirgin kuvvet defisiti gibi ciddi bir klinik durum oluşmadan hastaneye başvurmadan çekinmeleri bu farkı ortaya çıkarmış olabilir. Literatürde de belirtildiği gibi pandemi sürecinde insanlar kendilerine COVID-19 bulaşmasından endişe ettikleri için sağlık kuruluşlarına başvuruları gecikmiş veya hiç başvurmamışlardır (6, 77). Bu farklılığın başka sebepleri de olabilir. Örneğin COVID-19 servislerinde yatan hastaların bakım ve yönetimi pek çok serviste nöroloji hekimleri olmadan yapılmaktadır. Dolayısıyla ayrıntılı ve dikkatli bir nörolojik muayene yapmak her zaman mümkün olmamış ve hastaların konuşamama gibi bariz bir nörolojik defisiti olmadan SVH’dan şüphelenilmemiş olabilir. İnmenin ortaya çıkış şekli baş dönmesi, bulantı, sersemlik gibi posterior dolaşım semptomları, düşme veya senkop, baş ağrısı, şuur bulanıklığı, dizorganize hareketler olabilir fakat COVID-19 geçiren kişilerde zaten bu bulgular olabileceği için tek taraflı kuvvetsizlik, yüzde oluşan asimetri ve konuşamama gibi inmenin en çok bilinen semptomları

dışında kalan durumlarda akla SVH tanısı gelmemiş olabilir (5, 78). Karadaş ve arkadaşları şuur bulanıklığı ve konfüzyonun COVID-19 tanılı hastaların yaklaşık %10'luk bir kısmında olabileceğini göstermişlerdir (5). Bizim çalışmamızda da şuur bulanıklığı sonucu nörolojiye başvuran hasta sayısı COVID-19 sonrası SVH geçirenlerde COVID-19 tanısı almayan SVH hastalarından fazla bulunmuştur.

Çalışmamızda kontrol SVH grubunda 71 hastaya, kontrol COVID-19 grubunda 10 hastaya ve hasta grubunda ise 19 hastaya EKO ile kardiyak değerlendirme yapılabilmektedir. Hasta grubunda ve kontrol SVH grubunda birer hastada intrakardiyak trombüs görülmüştür. Kontrol SVH grubunda bir hastada hipertrofik kardiyak bulguları, bir hastada da Patent Foramen Ovale (PFO) görülmüştür. Tüm gruplarda en çok bulunan normal sınırlarda EKO bulgularıdır ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde çok merkezli tasarlanmış Dweck ve arkadaşlarının 6 kıta, 69 ülkeden dahil ettikleri hastaları incelediği çalışmalarında anormal EKO bulgularını %55 olarak bildirmişlerdir (79). Bizim çalışmamızda anormal EKO bulgusu olan hastaları oranı %32 olarak bulunmuştur ve bunların içinde COVID-19 hastalığı olanlar da olmayanlar da vardır. Çalışmamızda EKO ile değerlendirilen COVID-19 hastalarında anormal bulgu oranı %20 olarak bulunmuştur. Bu durum EKO yapılan cihazın özellikleri, inceleme yöntemi veya anormal kabul edilme kriterlerine bağlı olmuş olabilir. Sonuç olarak COVID-19 ve kardiyο-serebrovasküler hastalık ilişkisinin EKO ile daha çok sayıda COVID-19 hastasında değerlendirilme ihtiyacı olduğu açıktır.

Çalışmamızın hasta ve kontrol SVH grubunda iskemik SVH geçiren hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında beyinde etkilenen lokalizasyona göre ön-arka veya sağ-sol taraf tutulum farkı gözlenmemiştir. Bu konuda literatürdeki çok merkezli bir çalışmada sol tarafın daha fazla etkilenmiş olduğu bulunmuştur (70) fakat sadece büyük damar etkilenmelerine bağlı inmeler çalışmaya alındığı için bu konuda daha ayrıntılı değerlendirmelere ihtiyaç olduğu söylenebilir.

TOAST sınıflandırmasına göre kıyaslandığında hasta grubunda en yüksek oranın büyük arter etkilenmesine bağlı inmede olduğu görülmüş, kontrol SVH grubunda ise en yüksek oranın küçük damar hastalığına bağlı inmelerde olduğu görülmüştür. Belirlenemeyen sebepli inmeler ise hasta grubunda daha yüksek oranda

bulunmuş olup COVID-19'un iskemik inmeye yatkınlığı artırabileceğine bir kanıt olarak düşünülmüştür. COVID-19 ardına geçirilen inmelerde büyük damar tutulumunun daha fazla görüldüğü yayınlarda bildirilmiştir (70). SARS-CoV-2'nin inmeye nasıl yol açtığı ve bu virüse bağlı inme mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Arterlerin intima tabakasında zayıflığa sebep olarak, hiperkoagülasyona yol açarak veya her iki sebeple iskemik inme ortaya çıkarıyor olabilir. Her iki ihtimalde de SARS-CoV-2'nin KBB'yi geçerek ve bunun ACE 2 reseptörlerine tutunarak olduğu düşünülmektedir (3). Hematojen yolla yayılım endotelial hasar, antifosfolipid antikor oluşumu, reaktif oksijen türevlerinin üretimi gibi hadiselerle tromboz oluşumunu başlatıyor olabilir (70).

Çalışmamızda hastanemiz 112 acil servis ambulansları ile getirilen akut inme hastalarını kabul edemediği için kendi imkanı ile başvuran hastalardan, hasta grubunda ve kontrol SVH grubunda 3'er hastaya doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator (tPA)) verilmiş ve hasta grubundan bir hastaya mekanik trombektomi uygulanmıştır. Hasta grubundaki trombektomi uygulanmayan akut iskemik inme hastalarından birisi hemorajik transformasyon görülmesi ardına koma halinden çıkamamış ve hastanede hayatını kaybetmiştir. Diğer 2 akut inme hastası ise taburculuk sonrası 3.ayda hayattaydı. Kontrol SVH grubunda ise tPA uygulanan hastaların hepsi taburculuk sonrası 3.ayda hayattaydı. Literatürde COVID-19 hastalarında büyük damar tıkanıklıklarına bağlı iskemik inmelerde prognozun kötü olduğundan ve mekanik trombektomiye rekanalizasyon sağlansa dahi yeterli ve iyi cevap alınamadığından bahsedilmiştir (80). Çalışmamıza bir mekanik trombektomi yapılan hasta dahil edilmiş ve prognozu iyi olarak değerlendirilmiştir.

Hasta grubu ve kontrol SVH grubundaki hastalar ilk muayene edilme anlarındaki NIHSS puanlarına göre kıyaslandığında NIHSS puanı hasta grubunda ($\bar{x}=7,65$), kontrol SVH grubundan ($\bar{x}=5,34$) daha yüksek değerde bulunmuştur. Literatürde büyük damar tutulumlarında NIHSS puanının genellikle 10'un üzerinde olduğu belirtilmektedir (81). Bizim çalışmamızda da büyük damar tutulumunun fazla olduğu hasta grubunda 18 hastanın (%24) NIHSS puanı 10'un üzerinde bulunurken, kontrol SVH grubunda ise 13 hastanın (%12) NIHSS puanı 10'un üzerinde

bulunmuştur ve hem hastalık şiddetinin hem de büyük damar etkilenmelerinin hasta grubunda daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

NIHSS puanı 5 ve 5'in altında olan inmeler ise genellikle minör veya hafif inme olarak belirtilmektedir (82). Minör inme sayıları kontrol SVH grubunda 69 (63,8%), hasta grubunda ise 46 (%61,3) olarak bulunmuştur. GİA'lar dikkate alınmadığında bu sayı hasta grubunda 40 (%57,9), kontrol SVH grubunda 64 (%62,1) olarak bulunmuştur. Kontrol SVH ve hasta grubu arasında minör inme oranları kıyaslandığında anlamlı fark olmamakla birlikte, NIHSS puanı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş bunun da büyük damar etkilenmesinin fazlalığına bağlanabileceği düşünülmüştür.

Hastaların hastanede kalış süreleri kontrol SVH ve hasta grubu arasında kıyaslandığında, hasta grubunda kalış süresi kontrol grubuna göre ortalama 5,85 gün daha uzundur. Hastaların hastanede kalış süresi uzadıkça yoğun bakım ihtiyacı artmakta, buna bağlı akut böbrek hasarı, hipoksik solunum yetmezliği, Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) gibi komplikasyonlar fazlalaşmakta (83), hastane kaynaklı enfeksiyon (84), hareket kısıtlılığına bağlı diğer trombotik olaylar (85) ve halihazırda milyar dolarları bulan COVID-19'un ekonomik yükü daha da artmaktadır (86).

Laboratuvar bulguları olarak, BK ve nötrofil sayısı tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında; SVH geçirmeyenlerde daha düşük bulunmuştur. Literatürle de uyumlu şekilde bu durum, SVH tanısı alanlarda BK ve nötrofil yüksekliğinin özellikle akut dönemde görülebilmesi ile açıklanabilir (87). Bunun yanı sıra COVID-19 şiddeti arttıkça BK ve nötrofil sayısının yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (88). Akut serebral iskemi gibi durumlar lokal ve sistemik immün cevabı tetiklemekte (89) ve zaten vücutta COVID-19'a bağlı immün cevap olduğu için BK ve nötrofil sayıları daha artmaktadır.

Lenfosit (10^3 hc/ μ l) değeri incelendiğinde kontrol SVH grubunun lenfosit ortalamasının ($\bar{x}$ =2,02) en yüksek değerde olduğu bulunmuştur. COVID-19 geçiren hastalarda lenfosit düşüklüğü literatür ile uyumludur (5, 41). Lenfosit sayısı akut fizyolojik stres göstergesidir. Kortizol-ilişkili stres cevabında lenfopeni olduğu ve iskemik hasarlanmanın bu stres cevapların sonucu olarak ortaya çıktığı

savunulmaktadır (87). Periferik lenfosit hücre sayısı, özellikle de CD4+ ve CD8+ T lenfosit hücreler, COVID-19'lu hastalarda düşük bulunmaktadır ki bu kazanılmış bağışıklık sisteminin zayıfladığının göstergesidir. Buna karşın T helper 17 (Th 17) lenfosit hücrelerin sayısı artar. T lenfosit hücre alt grupları arasındaki bu düzensizlik IL-2, IFN- γ ve TNF gibi negatif hematopoetik düzenleyicilerin salgılanmasını artırır ve sonuç olarak koagülasyon bozukluğu ortaya çıkar (39). Bu bilgiler ışığında hasta ve kontrol grubu arasındaki lenfosit sayısı farkı daha iyi anlaşılmaktadır.

Literatürde çeşitli çalışmalarda D-dimer yüksekliği ile COVID-19 hastalarının inme geçirmeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (52, 75, 90). Bazı yayınlarda inme geçirme risk artışı bakımından kritik D-dimer seviyesi 0,44 mg/l'e kadar düşük bulunmuşken (90), bazılarında inme geçirmeyen COVID-19 hastalarında 0,5 mg/l; inme geçirenlerde ise 6,5 mg/l gibi ortalama değerler gösterilmiştir (75). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, COVID-19 geçirmeyen SVH hastalarında $1,73 \pm 3,78$ mg/l olan ortalama D-dimer değeri COVID-19 geçiren SVH hastalarında $5,42 \pm 9,13$ mg/l ile daha yüksek bulunmuştur. SVH tanısı almayan COVID-19 hastalarında D-Dimer ortalaması $4,65 \pm 8,51$ olarak bulunmuştur. Bu değerler batı ve doğu dünyasından gelen benzer yayınlara göre biraz daha yüksektir (88, 91, 92). Ülkemizden çıkan Özen ve arkadaşlarının çalışmasında ise şiddetli COVID-19 pnömoni hastalarında bulunan D-dimer değerleri bizim çalışmamızdaki kontrol COVID-19 hastalarının D-dimer değerlerine yakın olarak bulunmuştur (93). Çalışmamızda hastaları COVID-19 pnömoni/akciğer tutulum şiddetine göre kıyaslamadığımız için kontrol COVID-19 grubu D-dimer değerleri, benzer yayınlardaki D-dimer ortalama değerlerinden daha yüksek çıkmış olabilir. Ayrıca D-dimer değeri ölçümünde '*D-dimer units (DDUs)* ve *fibrinogen equivalent units (FEUs)*' olmak üzere iki farklı ölçüm metodu kullanılmaktadır. 1 mg/ml DDU D-dimer yaklaşık 2 mg/ml in FEU D-dimer'e karşılık gelmektedir (94). Hastanemizde D-dimer değeri FEU ölçümü ile incelenmekte olup literatürdeki yayınlardan yüksek görünme sebebi bu olabilir.

Bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, plazmin aktivasyonu ile üretilir. D-dimer hem trombin oluşumunun hem de fibrinolizisin bir göstergesidir. D-dimer acil laboratuvarları ve küçük merkezler dahil pek çok yerde kolay ve ucuz ölçülebilen bir parametredir. İnme olgularında D-dimer değeri genel olarak hafif

artmış olarak saptanmıştır (94). Ayrıca D-dimer yüksekliği ile inme hastalarının klinik şiddet veya kötü sonlanımı doğru orantılı bulunmuştur (95). İskemik inme hastalarında görülen D-dimer yüksekliği mekanizması inflamatuvar süreçlerle D-dimer'in IL-6 gibi aterosklerotik plak oluşumu (aterogenezis) ve endotel hasarına yol açabilecek sitokinleri monositlerden salgılatması olarak düşünülmüştür (96).

D-dimer değeri derin ven trombozu, DİK ve kanser gibi farklı klinik durumlarda da yükselebileceği için dikkatli yorumlanmalıdır (97) fakat içinde bulunduğumuz pandemi sürecinde artmış D-dimer değerine sahip SVH hastaları COVID-19 hastalığı varlığı açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Çalışmamızda D-dimer değerleri ROC eğrileri ile de gösterildiği gibi kontrol COVID-19 grubu ile hasta grubu arasında 1,22 mg/l kesim değeri olarak bulunmuştur (Şekil-3). Çalışmamız sonuçlarına göre D-dimer değeri 1,22mg/l'nin üzerinde olan hastaları SVH'dan koruma anlamında daha dikkat edilmeli, SVH hastalarından D-dimer değeri 1,09 mg/l üzerinde olanların ise COVID-19 hastası olabileceği akılda tutulmalıdır (Şekil-2).

Fibrinojen, hem trombogenez hem koagülasyon plazma belirteçlerinden birisidir ve acil laboratuvarları da dahil pek çok merkezde kolaylıkla değerlendirilebilmektedir (98). Ayrıca sistemik inflamasyon durumlarında fibrinojenin arttığı bilinmektedir (99). Zhang ve arkadaşları fibrinojen değerlerinin COVID-19 geçiren hastalarda arttığını göstermişlerdir (100). Çalışmamızda da COVID-19 hastalarında fibrinojen değerleri artmış olarak bulunmuştur. Çalışmamızın kontrol SVH grubunda fibrinojen değerinin hasta ve kontrol COVID-19 grubuna göre düşük bulunmuş olması; fibrinojen değeri normal değerden yüksek bulunan SVH hastalarında COVID-19 varlığı açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. SVH türlerine göre kıyaslandığında ise hemorajik SVH'lar arasında COVID-19 geçmişi olanlarda, fibrinojen değeri anlamı derecede yüksek bulunmuş; iskemik SVH ve GİA geçirenlerde kontrol SVH ve hasta grubu fibrinojen değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda koagülasyon fonksiyon göstergelerinden olan D-dimer ve fibrinojen yanında INR ve aPTT değerleri de gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

aPTT değerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken INR değeri hasta grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bununla beraber tüm gruplarda INR değeri hastanemiz laboratuvarı referans değeri olan 0,8-1,2 aralığında bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle uyumludur (101). INR değerinin 1,2'nin üzerinde bulunması COVID-19 hastalarında nadir bulunmuş fakat artmış INR değerinin COVID-19 hastalığı şiddeti ile korele olabileceği gösterilmiştir (102). Bizim çalışmamızda INR ortalaması, D-dimer ve fibrinojenden farklı olarak hasta grubunda ($1,19 \pm 0,45$), kontrol COVID-19 ($1,04 \pm 0,24$) grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol SVH ($1,05 \pm 0,23$) ve kontrol COVID-19 grupları arasında ise fark görülmemiştir. Bu da INR değeri yüksekliğinin COVID-19 hastalarında SVH geçirme riski ile doğru orantılı artabileceğini göstermektedir. Bununla beraber hastalarımızda PT değeri ile kıyas yapılmadan sadece INR bakılması ve INR değerinin aPTT değeri ile korelasyon göstermemesi daha ileri ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

İnflamasyon belirteçlerinden olan ferritin COVID-19 hastalarında yüksek bulunmaktadır ve özellikle şiddetli COVID-19 vakalarında yüksekliği belirgin derecede artmaktadır (52, 55, 101, 103). Daha önceki çalışmalarda inme hastalarında da ferritin değerleri yüksek bulunmuş ve prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (104, 105). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol COVID-19 gruplarının ferritin değerlerinin kontrol SVH grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Önceki çalışmalar göstermiştir ki vasküler hastalıkların oluşumunda demir birikimi rol oynamaktadır. Bu da arteriyel hasar sonrası tromboz oluşumunu kolaylaştırmaktadır (104). Ayrıca akut inme hastalarında başvuru esnasında yüksek bulunan ferritin değerlerinin kötü prognozla ilişkisi olduğu görülmüş ve muhtemelen inme öncesi dönemde bulunan demir depolarının sitotoksik hasarı artırdığı düşünülmüştür (104, 106). Benzer şekilde hemorajik SVH'larda da hematoma alanında bulunan lokal demir birikimi, demir aracılı serbest radikallerin üretimini artırarak oksidatif hasara yol açıp nöronal hasara sebebiyet veriyor olabilir. Bu sonuçlar yüksek ferritinle beraber hem sistemik inflamasyonun hem muhtemel aterogenezinin hemde demir birikimine bağlı nörotoksisitenin COVID-19 ardına SVH geçirenlerde fazla olduğunu düşündürmektedir.

Üre ve kreatin değerlerinin COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında hastaneye başvuru anında yüksek olduğu gösterilmiştir ve COVID-19 hastalığında renal yetmezliğin geliştiğini bildiren pek çok yayın mevcuttur (107, 108). Dahası üre ve kreatinin hastalık şiddeti ve mortalitesi ile korele olarak yükseldiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (52, 107-109). Bizim çalışmamızda hasta grubunda üre değerlerinin kontrol gruplarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kreatin değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Üre genel anlamda renal bozukluğu gösteren özgül bir parametre değildir fakat renal hastalıkların başlangıcında görece erken yükseldiği için önemlidir. Kreatin ise idrar ana elementlerinden ve kas metabolizması son ürünlerinden birisidir (110). Çalışmamızda hastaların bazal üre-kreatin değerlerini karşılaştırmadığımız için üre ve kreatin değerinin SVH ve COVID-19'dan etkilenmesi üzerine bilginiz sınırlı kalmaktadır. Ayrıca kreatin değerinin üre ile paralel olarak yükseldiğini gösteremediğimiz için olası bir dehidratasyon durumu ya da renal fonksiyon bozukluk başlangıcında olma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla beraber böbrek hasarı veya yetmezliği gelişen COVID-19 hastalarında prognoz daha kötü olduğunun biliniyor olması (111) renal fonksiyon bozuklukları açısından dikkatli olmayı gerektirmektedir. Renal bozukluklarla kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu ve renal bozuklukların SVH için risk teşkil ettiği bilinmektedir (112). Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında renal disfonksiyonun sık ve kolay görülmesi, akabinde gelişecek bir SVH riskini artırabilir. Nitekim çalışmamızda da üre değeri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 hastalarında böbrek fonksiyonlarının korunması ve bozulmasının önüne geçilmesi hastalığın diğer komorbid durumlarla komplike hale gelmesini ve şiddetlenmesini önleyebilir (113).

C-reaktif protein (CRP) inflamasyon ve enfeksiyöz süreçlerin başlangıcından, hücre hasarından ve doku zedelenmesinden sonra yükselir (88), dolayısıyla CRP'nin hem SVH hastalarında hem de COVID-19 hastalarında artması beklenebilir. Çalışmamızda SVH geçiren veya geçirmeyen COVID-19 hastalarında CRP değeri, COVID-19 tanısı almayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 şiddeti arttıkça CRP değerlerinin arttığı da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (111,114). Bu bilgiler ışığında pandemi sürecinde CRP değeri yüksek SVH hastalarında COVID-19

varlığı açısından dikkatli olunmalıdır. Daha önceki yayınlarda CRP seviyesinin artmasıyla inme veya GİA geçirme riskinin arttığı ortaya konulmuştur (115, 116). Bununla örtüşür şekilde çalışmamızda kontrol SVH grubunun CRP ortalaması ($16,62 \pm 32,74$) referans aralık olan 0-5 mg/l'den yüksek bulunmuş fakat hasta ve kontrol COVID-19 gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Karaciğer fonksiyon testlerinden (KCFT) olan ALT ve AST değerleri incelendiğinde ise kontrol COVID-19 grubunda ALT (U/L) ($\bar{x}=32,83$) ve AST (U/L) ($\bar{x}=41,35$) ortalamasının en yüksek değerde olduğu görülmüştür. Hasta grubunda olanların ALT (U/L) değer ortalaması ($\bar{x}=28,14$), kontrol SVH grubunda olanların ALT (U/L) ortalaması ($\bar{x}=22,92$), hasta grubunda olanların AST (U/L) değerlerinin ortalaması ($\bar{x}=36,35$), kontrol SVH grubunda olanların ortalaması AST (U/L) ($\bar{x}=27,10$) olarak bulunmuştur. Literatürde COVID-19 hastalığı ile takip edilenlerin yaklaşık yarısında KCFT bozukluğu olabileceği bildirilmiştir (117). Ülkemizdeki devlet sağlık politikaları ve sağlık bakanlığı rehberliğinde, COVID-19 tanısı alan kişilere doğrudan favipiravir başlanmaktadır. Hastaneye yatmayan kişiler veya hastaneye yatacak duruma gelene kadar geçen sürede hastalar favipiravir almaktadır (65). Favipiravirin karaciğer üzerinden metabolize olduğu ve KCFT'yi bir miktar artırabildiği yönünde literatür mevcuttur (118). COVID-19 hastalarının tedavi sırasında KCFT testlerinde artış olduğu da gösterilmiştir (114, 118, 119). Bu sonuçlar gruplar arasındaki KCFT farkının öncelikle COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olabileceğini düşündürse de altta yatan bir karaciğer hastalığı veya hızla gelişen bir karaciğer yetmezliği açısından COVID-19 hastalarında dikkatli olunmalıdır. KCFT değerlerinin en yüksek kontrol COVID-19 grubunda çıkmış olması kontrol COVID-19 grubundaki hastaların daha uzun antiviral kullandıktan sonra hastaneye başvurmuş olmalarına bağlı olabilir fakat çalışmamızda hastane öncesi ne kadar süre hangi tedavilerin kullanıldığı incelenmemiştir.

Çalışmamızda lipid panel kan değerleri de incelenmiştir çünkü hiperkolesterolemi ile SVH arasındaki ilişki uzun yıllardır tartışılmaktadır. Yayınlar iskemik SVH'larda hiperlipideminin rolünü daha somut olarak göstermektedir (120). LDL-kolesterol arttıkça iskemik inme riski artmakta, azaldıkça azalmaktadır fakat durum hemorajik inmeler için tam tersi olarak düşünülmektedir. LDL-kolesterol azaldıkça hemorajik inme riskinin arttığı gösterilmiştir (121). HDL-kolesterol ise

iskemik inmeler için koruyucu görünmektedir ve bu etkisi 35 mg/dL üzerinde belirginleşmektedir (122), buna uygun olarak HDL azaldıkça iskemik inme geçirme riskinin arttığı gösterilmiştir (123). Hemorajik inmeler için ise durum yine tam tersinedir ve HDL arttıkça hemorajik SVH riski artmaktadır (124). Yüksek TG seviyelerinin de kardiyovasküler hastalıklar için risk teşkil ettiği bilinmektedir (125). TG seviyelerinin düşürülmesinin SVH'dan korumadaki payı net gösterilememiş olsa da yüksekliğinin SVH için risk oluşturulduğu gösterilmiştir (126). Çalışmamızda LDL seviyesinde gruplar arasında farklılık bulunmamış fakat HDL seviyesi hasta ve kontrol SVH grubunda anlamlı olarak kontrol COVID-19 grubundan düşük bulunmuştur. TG seviyesi ise en yüksek hasta grubunda bulunmuştur. Çalışmamızda literatürde gösterilmiş olan LDL'nin inme üzerindeki etkisi net tarifenemese de HDL düşüklüğü ve TG yüksekliğinin hasta grubunda anlamlı olarak fazla olması, COVID-19 hastalarında inmeden korunmak için hiperlipidemi tedavisinin aksatılmaması gerektiğinin göstergesi olabilir.

Çalışmamızda incelenen diğer inflamatuvar ve enfeksiyöz biyobelirteçler ise PRC ve IL-6 olmuştur. Kalsitonin prohormonlarından biri olan PRC en çok tiroid bezindeki C-hücrelerinde üretilir ama tiroid dışında pek çok dokudan sentezlendiği bilinmektedir (127). Özellikle vücutta bakteriyel enfeksiyon varlığı sırasında artar ve çalışmalarda enfeksiyon durumunu diğer pek çok biyobelirteçten daha iyi gösterdiği kanıtlanmıştır (128). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Wang ve arkadaşları, CRP gibi görece eski belirteçlere göre iskemik inmede PRC'nin prognozu daha iyi gösterdiğini bildirmiştir (129). Ayrıca PRC seviyesinin COVID-19 hastalarında yükseldiği, COVID-19 şiddeti ve mortalitesi ile doğru orantılı arttığı gösterilmiştir (44, 130). Hastanemiz laboratuvarında PRC referans aralığı 0-0,65 ng/ml'dir. Çalışmamızda hasta grubunda olanların PRC (ng/ml) değer ortalaması $5,73 \pm 17,05$, kontrol SVH grubunda olanların ortalaması $0,29 \pm 0,76$, kontrol COVID-19 grubunda olanların ortalaması ise $1,88 \pm 6,51$ bulunmuştur. Bu sonuçlar PRC seviyesi arttıkça COVID-19 hastalarında SVH gerçekleşme riskinin arttığını düşündürmektedir. COVID-19 süresince, hastalık komplike olmadıkça PRC normal referans aralığında seyredebilir, ama bakteriyel koenfeksiyon gibi bir durumda giderek artması beklenir (131). Hastalık ilerledikçe ve klinik şiddetlendikçe de PRC'nin artması beklenir. Dolayısıyla PRC değeri artmış veya artma eğiliminde olan COVID-19 hastalarında

bakteriyel ko-enfeksiyon ve inme açısından dikkatli olmak gerektiği sonucuna varılabilir.

CRP ve PRC gibi inflamatuvar cevap göstergelerinden birisi olan IL-6, COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında hastaneye başvuru aşamasından itibaren yüksek olarak ölçülmüş ve hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (43, 44). IL-6'nın şiddetli enfeksiyon durumlarında sitokin fırtınası başlatan temel etmenlerden olduğu bilinmektedir (44). Hücreler arası iletişimi sağlayan pek çok sitokin gibi IL-6 da sadece immün cevap sırasında değil, pek çok fizyolojik veya patolojik yollarda rol almaktadır. Sinir sisteminin fizyolojik süreçlerinden nöron ve glia hücrelerinin nörogenezinde ve bu hücrelerin hayatlarını sürdürmesinde rolü olduğu bilinmektedir, yine aynı hücrelerden salınabilmektedir. Ayrıca virüsle enfekte mikrogliya hücrelerinden, endotel hücrelerinden ve astrositlerden salınmaktadır (132). İnme dahil birçok nöropatolojik olayda IL-6 salınımı artar. İnme patogeneğinde iskemi ve hipoksi hücre ölümüne sebep olan iki ana etkidir. Hipoksi sonucunda meydana gelen toksisite, oksidatif stres ve apoptoza karşı IL-6'nın koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Hasar gören hücrelerden IL-6 bol miktarda salınır ve üzerinde IL-6 reseptörü bulunan nötrofiller böylece hasar bölgesine çekilmiş olur (132). Çalışmalarda inme hastalarının özellikle akut döneminde hem BOS hem serum IL-6 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (133, 134).

COVID-19 vakalarının incelendiği bir çalışmada Liu ve arkadaşları orta şiddetli vakalarda hastaların %58,9'unda, yüksek şiddetli vakalarda %97'sinde IL-6 değerinin 7 pg/ml'nin üstünde olduğunu bildirmiştir (135). IL-6'nın 30-70 pg/ml'nin üzerinde vakaların hastalığı daha şiddetli geçirdiğini gösteren yayınlar mevcuttur (44, 135). Hastanemiz IL-6 referans değer aralığı 0-3,4 pg/ml olup, çalışmamızın hem hasta (40,81±69,30) hem de kontrol COVID-19 grubunda (118,90±294,58) IL-6 değerleri artmış olarak saptanmıştır.

IL-6, yaşlanma, HT, sigara ve obezite gibi aterogenez oluşumuna yatkınlık durumlarında yükselmektedir (136). IL-6'nın aterogenez, inme, COVID-19 gibi enfeksiyöz durumlarda arttığı düşünülürse, COVID-19 hastalarında çok yükselmiş

IL-6 düzeyleri görüldüğünde, hastalığın şiddetinin artmasından endişe edileceği kadar hastanın SVH geçirme ihtimalinden endişe edilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

SVH tanısı alan hastalar kendi içinde iskemik, hemorajik ve GİA olarak sınıflandığında ise kan parametrelerinde genel tablodan biraz farklı sonuçlar çıktığı görülmüştür.

İskemik SVH'lar hasta ve kontrol grubu arasında değerlendirildiğinde çıkan sonuçlara göre kontrol grubu lenfosit (10^3 hc/ μ l) değeri ortalamasının ($\bar{x}$ =2,04), hasta grubu lenfosit (10^3 hc/ μ l) ortalamasından ($\bar{x}$ =1,62) daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum literatürde de gösterildiği gibi COVID-19 hastalarında görülen lenfopeni ile ilişkilendirilebilir (5, 39, 87). Ayrıca iskemik SVH geçiren hastalarda da bir miktar lenfopeni geliştiği düşünüldüğünde (87), COVID-19 ardına iskemik SVH geçirenlerde lenfopeni daha derinleşebilir.

İskemik SVH'lar arasında hasta grubu D-Dimer (mg/L) değeri ortalamasının ($\bar{x}$ =5,94), kontrol grubu D-Dimer (mg/L) ortalamasından ($\bar{x}$ =1,64) daha yüksek olduğu görülmüştür ve COVID-19 hastalarında görülen D-dimer yüksekliğinin iskemik SVH'a eşlik edebileceği düşünülmüştür. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu olarak görülmüştür (75, 90).

Hasta grubu ferritin (ng/mL) değeri ortalamasının ($\bar{x}$ =419,66), kontrol grubu ferritin (ng/mL) ortalamasından ($\bar{x}$ =99,27) daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastanemiz laboratuvarında ferritin referans değer aralığı 23,9 - 336,2 ng/ml olup bu değer daha çok vücut demir depo değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 geçirenlerin ferritin ortalama değerleri literatürle benzer şekilde COVID-19 tanılı hastalarda, olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur (52, 55, 137). Bu sonuçlar yüksek ferritinle beraber hem sistemik inflamasyonun hem muhtemel aterogenezisin hem de demir birikimine bağlı nörotoksitenin COVID-19 ardına iskemik SVH geçirenlerde fazla olduğunu düşündürmektedir (39, 57, 104, 105).

Çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde hemorajik SVH grubunda ferritin değerleri iskemik SVH grubundan yüksek bulunmuştur (138).

Hasta grubundaki iskemik SVH hastaları üre (mg/dL) değeri ortalamasının ($\bar{x}=65,53$), kontrol SVH grubundaki iskemik inmeler üre (mg/dL) ortalamasından ($\bar{x}=47,67$) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kreatin değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark olmasa bile, kreatinin hasta grubunda en yüksek değerde oluşu da göz önüne alındığında, yeni başlayan bir renal bozukluğun varlığı COVID-19 hastalarında dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca renal bozukluğun SVH riskini artırdığı bilinmektedir (112) ve bu sebeple COVID-19 hastalarında iskemik SVH riski renal bozukluk ardına artmış olabilir.

İskemik SVH'lar kendi arasında değerlendirildiğinde hasta grubu CRP (mg/L) değeri ortalamasının ($\bar{x}=78,98$), kontrol grubu CRP (mg/L) ortalamasından ($\bar{x}=16,65$) daha yüksek olduğu görülmüştür. Gruplara genel olarak bakıldığında olduğu gibi alt gruplar bazında bakıldığında da iskemik, hemorajik SVH ve GİA alt gruplarında COVID-19 hastalığı bulunanlarda CRP daha yüksektir. Hemorajik SVH geçirenler arasında CRP değerlerinde anlamlı fark olmayışı ($p=0,55$) literatürle uyumlu bulunmuştur (139). Daha önce yapılan çalışmalarda CRP yüksekliğinin daha çok iskemik SVH ile ilişkili olduğu gösterilmiş, hemorajik SVH ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir (139, 140). Daha net bilgi ve sonuçlar için uzun dönem, çok sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ALT (U/L) ve AST (U/L) değerinin sadece iskemik inmeler göz önüne alındığında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüş ($p<0,05$), bu durum daha önce de belirtildiği gibi muhtemel ilaç etkisine bağlanmıştır (118, 119).

INR değerinin iskemik inmeler arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüş ($p<0,05$), hasta grubu INR değeri ortalaması ($\bar{x}=1,16$), kontrol grubu INR ortalamasından ($\bar{x}=1,04$) yüksek olarak bulunmuştur. Gruplara genel bakıldığında kontrol SVH ve kontrol COVID-19 arasında INR değerlerinde fark görülmemiştir. Her ne kadar aPTT ile korele edilemese de artan INR değerlerinin kanda hiperkoagülasyon başlangıcına bir kanıt olduğu (46) ve hasta grubunda INR değerinin COVID-19 hastalarından yüksek olması, INR yüksekliğinin özellikle iskemik SVH geçirme riski ile doğru orantılı olabileceğini düşündürmüştür.

Hasta grubunda iskemik inme geçirenlerin TG (mg/dl) değeri ($\bar{x}$ =189,15), kontrol grubunda iskemik inme geçirenlerin TG (mg/dl) ortalamasından ($\bar{x}$ =133,67) daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). TG'in kardiyovasküler olayları artırma riski çalışmamızda literatürle uyumlu bulunmuştur (125, 126). COVID-19 hastalarında özellikle iskemik inmeden korunma anlamında hipertrigliseridemi yönetimi önemli olabilir.

İskemik inmeler arasında hasta grubu PRC (ng/ml) değeri ortalamasının ($\bar{x}$ =7,11), kontrol grubu PRC (ng/ml) ortalamasından ($\bar{x}$ =0,31) daha yüksek olduğu görülmüş ($p<0,05$) fakat hemorajik SVH ve GİA alt grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumda COVID-19 hastalarında yüksek PRC'nin özellikle iskemik inme riski ile doğru orantılı olduğuna kanıt olabilir. Dolayısıyla PRC değerlerinin sadece enfeksiyon şiddeti veya ko-enfeksiyon (44, 128, 130) değil, olası iskemik SVH riski açısından da dikkatli takip edilmesinin önemli olduğu söylenebilir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında hastaların COVID-19 şiddeti arttıkça SVH geçirme ihtimallerinin arttığı akla gelmektedir fakat biz hastaların akciğer tutulum şiddeti, yoğun bakım veya mekanik ventilatör ihtiyacı gibi parametrelerini incelemediğimiz için bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlar tek merkezli olması, hastaneden taburcu olunan klinik durumun değerlendirilememesi, akciğer tutulum şiddetinin değerlendirilmeye alınmaması ve akut SVH hastalarının sayısının çok az olması olarak sayılabilir. Çalışmamızda ferritin ile hastanede kalış süresi, mortalite ve COVID-19 şiddeti gibi parametrelerin ilişkisi değerlendirilmediği için ferritin rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha spesifik ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda antiagregan ve antikoagülanların dozlarına göre sınıflandırma yapılmamış, bu sebeple gerçek anlamda antiagregan ve antikoagülanların iskemik SVH'dan koruma veya hemorajik SVH'ı artırma durumları değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda COVID-19 hastalığı ardına SVH geçiren (hasta grubu) hastalar ile COVID-19 tanısı olmayan SVH hastaları ve SVH geçirmeyen COVID-19 hastaları klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları yönünden karşılaştırıldı. En sık görülen SVH tipi iskemik inme olurken, en az sayıda SVT görülmüştür. Yaş ve cinsiyet olarak benzer bu üç grup arasında 90. gün mortalite hızı %50,67 (%11,11 ve %20'ye karşı) ile hasta grubunda en yüksek saptanmıştır. En fazla görülen ek hastalık HT olarak bulunmuştur. COVID-19 ardına SVH geçirenlerin, SVH geçirmeyenlere göre BK, nötrofil, üre, INR ve TG değerleri anlamlı ölçüde daha yüksek; HDL değeri ise daha düşük bulunmuştur. COVID-19 hastalarında hipertansiyon ve hiperlipidemi yönetimi aksatılmamalıdır.

PRC değeri COVID-19 hastalarında anlamlı ölçüde artmış bulunmuş ve SVH varlığında daha fazla artmaktadır. SVH tanılı hastalarda D-dimer değerinin 1,09 mg/l üzerinde, ferritin değerinin 138 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda COVID-19 varlığı açısından dikkat edilmelidir.

COVID-19 tanısı ile izlenen hastalarda ise D-dimer değeri 1,22 mg/l üzerinde, ferritin değeri 47,3 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda SVH geçirme riski açısından dikkat edilmelidir.

COVID-19 tanısı ile izlenen hastaların inme geçirmeleri durumunda, en bilinen inme semptomları olan hemiparezi, hemiparestezi ve konuşma bozukluğu gibi bulguların dışında baş dönmesi, senkop, baş ağrısı veya şuur bulanıklığı gibi semptomlarla da başvurabileceği akılda tutulmalıdır.

Hemorajik SVH geçirenlerde fibrinojen yüksekliği COVID-19 varlığı açısından bir ipucu olabilir.

COVID-19 sonrası iskemik SVH geçirenlerde en sık büyük arter tutulumuna bağlı inme görülürken, COVID-19 tanısı almamış iskemik SVH'larda en sık küçük arter hastalığına bağlı inme geliştiği görülmüştür. Ayrıca COVID-19 sonrası SVH geçirenlerde NIHSS puanı daha yüksek yani inme kliniği daha ağır ve hastanede kalış süresi ortalama 5,85 gün daha uzun bulunmuştur. Bu bulgularla COVID-19

ardına inme geçirmenin inme şiddetini artırdığı, hastane kalış süresini uzattığı ve yakın zaman ölüm hızlarını artırdığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada COVID-19 ve SVH arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Özellikle COVID-19 pandemi sürecinde SVH geçiren hastalarda etiyolojide COVID-19 mutlaka düşünölmeli, tanı ve tedavi aşamasında hastada SARS-CoV2 olup olmadığı dikkate alınmalıdır.



KAYNAKLAR

1. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
4. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) GENEL BİLGİLER, EPİDEMİYOLOJİ VE TANI Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Ankara 2021.
5. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020;41(8):1991-5.
6. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke*. 2020;15(4):361-4.
7. Oğuzhan Çoban EE. BEYİN DAMAR HASTALIKLARINDA TANIMLAR, SINIFLAMA, EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ. In: A. Emre Öge BB, Başar Bilgiç, editor. İTF Nöroloji, e-kitap2019.
8. Arsava M. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması Sonuçları ve Halk sağlığı Yaklaşımı, Beyin Damar Hastalıkları ve Demans. Hacettepe Üniversitesi, 2017.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
10. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518.
11. GÜVEN B, BENLİ MD, ÇETİN BN, GÜVEN H. ACUTE ISCHEMIC LESIONS IN PATIENTS WITH TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK AND ASSOCIATION WITH. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2021;27(1):42-9.
12. A CLASSIFICATION and outline of cerebrovascular diseases. *Neurology*. 1958;8(5):395-434.
13. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688-97.
14. Han SW, Kim SH, Lee JY, Chu CK, Yang JH, Shin HY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism. *Eur Neurol*. 2007;57(2):96-102.

15. Baron JC. The core/penumbra model: implications for acute stroke treatment and patient selection in 2021. *Eur J Neurol*. 2021.
16. MartInez-Coria H, Arrieta-Cruz I, Cruz ME, López-Valdés HE. Physiopathology of ischemic stroke and its modulation using memantine: evidence from preclinical stroke. *Neural Regen Res*. 2021;16(3):433-9.
17. Sarvari S, Moakedi F, Hone E, Simpkins JW, Ren X. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2020;35(6):851-68.
18. Gülke E, Gelderblom M, Magnus T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418774254.
19. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):74.
20. Masuhr F, Mehraein S, Einhäupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol*. 2004;251(1):11-23.
21. Silvis SM, Lindgren E, Hiltunen S, Devasagayam S, Scheres LJ, Jood K, et al. Postpartum Period Is a Risk Factor for Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2019;50(2):501-3.
22. Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, Broeg-Morvay A, Silvis SM, Heldner MR, et al. Risk of Cerebral Venous Thrombosis in Obese Women. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):579-84.
23. Uluduz D, Midi I, Duman T, Colakoglu S, Tüfekci A, Bakar M, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):600-8.
24. Vecht L, Zuurbier SM, Meijers JCM, Coutinho JM. Elevated factor VIII increases the risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. *J Neurol*. 2018;265(7):1612-7.
25. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*. 2008;26(4):871-95, vii.
26. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017;19(1):3-10.
27. Shoamanesh A, Kase CS. Intracerebral Hemorrhage. *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice* 2021. p. 1014-30.
28. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
29. Gaist D, García Rodríguez LA, Hellfritsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al. Association of Antithrombotic Drug Use With Subdural Hematoma Risk. *JAMA*. 2017;317(8):836-46.
30. Yamamoto AK, Adams A. Imaging of Head Trauma. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology* 2014. p. 1387-410

31. Ferri FF. Epidural Hematoma. *Ferri's Clinical Advisor* 2021. p. 530-1.
32. COVID-19 Dashboard [Internet]. 2021 [cited 24.12.2021]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
33. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 16-24 February 2020.
34. Hossain ME, Lister D, Bartolo C, Kinsella PM, Knox J, Aldrich R, et al. Prolonged Viral Shedding in Patients with Mild to Moderate COVID-19 Disease: A Regional Perspective. *Infect Dis (Auckl)*. 2021;14:11786337211010428.
35. Putri DU, Wang CH, Tseng PC, Lee WS, Chen FL, Kuo HP, et al. Profiles of Peripheral Immune Cells of Uncomplicated COVID-19 Cases with Distinct Viral RNA Shedding Periods. *Viruses*. 2021;13(3).
36. Fu Y, Han P, Zhu R, Bai T, Yi J, Zhao X, et al. Risk factors for viral RNA shedding in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020;56(1).
37. CDC. Interim Guidance on Ending Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. [internet] 2021 cited: June 16, 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
38. CDC. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with SARS-CoV-2 Infection in Healthcare Settings. [internet] 2021 cited June 2, 2021. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/88538>
39. Cao W, Zhang C, Wang H, Wu Q, Yuan Y, Chen J, et al. Ischemic Stroke: An Underestimated Complication of COVID-19. *Aging Dis*. 2021;12(3):691-704.
40. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70.
41. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
42. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-6.
43. Arnold DT, Attwood M, Barratt S, Morley A, Elvers KT, McKernon J, et al. Predicting outcomes of COVID-19 from admission biomarkers: a prospective UK cohort study. *Emerg Med J*. 2021;38(7):543-8.
44. Tang J, Lin J, Zhang E, Zhong M, Luo Y, Fu Y, et al. Serum IL-6 and procalcitonin are two promising novel biomarkers for evaluating the severity of COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(22):e26131.
45. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.

46. Qiu F, Wu Y, Zhang A, Xie G, Cao H, Du M, et al. Changes of coagulation function and risk of stroke in patients with COVID-19. *Brain Behav.* 2021;11(6):e02185.
47. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). [internet]. 2021 cited 14.05.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
48. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Connors EE, Gharpure R, Yin S, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;72(4):682-5.
49. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1124-6.
50. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324(8):799-801.
51. Sonkaya AR, Öztürk B, Karadaş Ö. Cerebral hemodynamic alterations in patients with Covid-19. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):435-9.
52. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
53. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
54. Rochford KD, Cummins PM. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(4):702-6.
55. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8.
56. Chang YL, Hung SH, Ling W, Lin HC, Li HC, Chung SD. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. *PLoS One.* 2013;8(12):e82952.
57. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760-9.
58. Syahrul S, Maliga HA, Ilmawan M, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, et al. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2021;10:34.

59. Altschul DJ, Unda SR, de La Garza Ramos R, Zampolin R, Benton J, Holland R, et al. Hemorrhagic presentations of COVID-19: Risk factors for mortality. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;198:106112.
60. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020;15(5):540-54.
61. Siwik DA, Colucci WS. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail Rev*. 2004;9(1):43-51.
62. Carneiro T, Dashkoff J, Leung LY, Nobleza COS, Marulanda-Londono E, Hathidara M, et al. Intravenous tPA for Acute Ischemic Stroke in Patients with COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105201.
63. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-9.
64. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):12493-503.
65. TC Sağlık Bakanlığı, COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara 2021.
66. Martí-Fàbregas J, Guisado-Alonso D, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Prats-Sánchez L, Guasch-Jiménez M, et al. Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;Strokeaha121034883.
67. TC Sağlık Bakanlığı, Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi COVID-19 Rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara 2020.
68. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği DMÇvEG. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2020.
69. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2021.
70. Khandelwal P, Al-Mufti F, Tiwari A, Singla A, Dmytriw AA, Piano M, et al. Incidence, Characteristics and Outcomes of Large Vessel Stroke in COVID-19 Cohort: An International Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2021;89(1):E35-e41.
71. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):889-91.

72. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315-20.
73. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373-4.
74. Wu C, Qu G, Wang L, Cao S, Xia D, Wang B, et al. Clinical Characteristics and Inflammatory Immune Responses in COVID-19 Patients With Hypertension: A Retrospective Study. *Front Pharmacol*. 2021;12:721769.
75. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):279-84.
76. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Sanelli P, Filippi CG, Gribko M, et al. Cerebrovascular Complications of COVID-19. *Stroke*. 2020;51(9):e227-e31.
77. Bhatia R, Sylaja PN, Srivastava MVP, Komakula S, Iype T, Parthasarathy R, et al. Clinical profile and outcome of non-COVID strokes during pandemic and the pre pandemic period: COVID-Stroke Study Group (CSSG) India. *J Neurol Sci*. 2021;428:117583.
78. Brandão PRP, Grippe TC, Pereira DA, Munhoz RP, Cardoso F. New-Onset Movement Disorders Associated with COVID-19. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2021;11:26.
79. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):949-58.
80. Zureigat H, Alhusban M, Cobia M. Mechanical Thrombectomy Outcomes in COVID-19 Patients With Acute Ischemic Stroke: A Narrative Review. *Neurologist*. 2021;26(6):261-7.
81. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, Ovbiagele B, Kim D, Sanossian N, et al. A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke*. 2008;39(8):2264-7.
82. Seners P, Ben Hassen W, Lapergue B, Arquizan C, Heldner MR, Henon H, et al. Prediction of Early Neurological Deterioration in Individuals With Minor Stroke and Large Vessel Occlusion Intended for Intravenous Thrombolysis Alone. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):321-8.
83. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2012270.
84. Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(4):1078-84.

85. Varasteh Kia M, Lau BD, Owodunni OP, Kraus PS, Holzmüller CG, Hobson DB, et al. Nonadministration of pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis is less common in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(2):471-5.
86. Tsai Y, Vogt TM, Zhou F. Patient Characteristics and Costs Associated With COVID-19-Related Medical Care Among Medicare Fee-for-Service Beneficiaries. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):1101-9.
87. Kömürçü HF, Gözke E, Doğan Ak P, Kalyoncu Aslan I, Salt I, Özgenç Bi Er Ç. Changes in neutrophil, lymphocyte, platelet ratios and their relationship with NIHSS after rtPA and/or thrombectomy in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):105004.
88. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2174-9.
89. Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(2).
90. Goyal N, Sodani AK, Jain R, Ram H. Do Elevated Levels of Inflammatory Biomarkers Predict the Risk of Occurrence of Ischemic Stroke in SARS-CoV2 ? : An Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(11):106063.
91. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51(7):2002-11.
92. Hayiroğlu M, Çınar T, Tekkeşin A. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(6):842-8.
93. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;40:55-9.
94. Ohara T, Farhoudi M, Bang OY, Koga M, Demchuk AM. The emerging value of serum D-dimer measurement in the work-up and management of ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2020;15(2):122-31.
95. Sato T, Sato S, Yamagami H, Komatsu T, Mizoguchi T, Yoshimoto T, et al. D-dimer level and outcome of minor ischemic stroke with large vessel occlusion. *J Neurol Sci*. 2020;413:116814.
96. Welsh P, Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(3):247-53.
97. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellin G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):45-8.

98. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(9):986-92.
99. Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, Mühlhauser F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. *Stroke*. 1999;30(8):1647-50.
100. Zhang S, Zhang J, Wang C, Chen X, Zhao X, Jing H, et al. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(3).
101. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosoali BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106950.
102. Sehgal T, Gupta N, Kohli S, Khurana A, Dass J, Diwan S, et al. A Prospective Study of Specialized Coagulation Parameters in Admitted COVID-19 Patients and Their Correlation With Acute Respiratory Distress Syndrome and Outcome. *Cureus*. 2021;13(8):e17463.
103. Erdinc B, Sahni S, Gotlieb V. Hematological manifestations and complications of COVID-19. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(1):101-7.
104. Garg R, Aravind S, Kaur S, Singh Chawla SP, Aggarwal S, Goyal G. Role of serum ferritin as a prognostic marker in acute ischemic stroke: A preliminary observation. *Ann Afr Med*. 2020;19(2):95-102.
105. Rajendran SR, Periyasamy S, Manjuladevi MT, George N. Evaluation of Serum Ferritin as a Prognostic Marker in Acute Hemorrhagic Stroke. *J Neurosci Rural Pract*. 2020;11(1):72-7.
106. Njajou OT, Hollander M, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM, et al. Mutations in the hemochromatosis gene (HFE) and stroke. *Stroke*. 2002;33(10):2363-6.
107. Bertsimas D, Lukin G, Mingardi L, Nohadani O, Orfanoudaki A, Stellato B, et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243262.
108. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
109. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38.
110. Saatkamp CJ, de Almeida ML, Bispo JA, Pinheiro AL, Fernandes AB, Silveira L, Jr. Quantifying creatinine and urea in human urine through Raman spectroscopy aiming at diagnosis of kidney disease. *J Biomed Opt*. 2016;21(3):37001.

111. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
112. Brosius FC, 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Hypertension*. 2006;48(4):751-5.
113. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):738-42.
114. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):30.
115. Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y, Kagimura T, Ohtsuki T, Maruyama H, et al. Cumulative Effects of LDL Cholesterol and CRP Levels on Recurrent Stroke and TIA. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(5):432-41.
116. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207.
117. Abdelrahman MM, Abdel-Baset AA, Younis MA, Mahmoud MG, Shafik NS. Liver function test abnormalities in COVID-19 patients and factors affecting them - a retrospective study. *Clin Exp Hepatol*. 2021;7(3):297-304.
118. Hanioka N, Saito K, Isobe T, Ohkawara S, Jinno H, Tanaka-Kagawa T. Favipiravir biotransformation in liver cytosol: Species and sex differences in humans, monkeys, rats, and mice. *Biopharm Drug Dispos*. 2021;42(5):218-25.
119. Yamazaki S, Suzuki T, Sayama M, Nakada TA, Igari H, Ishii I. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19. *J Infect Chemother*. 2021;27(2):390-2.
120. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-39.
121. Hackam DG, Hegele RA. Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke. *Stroke*. 2019;50(2):537-41.

122. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001;285(21):2729-35.
123. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, et al. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2018;49(4):820-7.
124. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(7):1833-9.
125. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
126. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):198-211.
127. Yan L, Wang S, Xu L, Zhang Z, Liao P. Procalcitonin as a prognostic marker of patients with acute ischemic stroke. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(7):e23301.
128. Joen JS, Ji SM. Diagnostic value of procalcitonin and CRP in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *J Dent Anesth Pain Med*. 2015;15(3):135-40.
129. Wang C, Gao L, Zhang ZG, Li YQ, Yang YL, Chang T, et al. Procalcitonin Is a Stronger Predictor of Long-Term Functional Outcome and Mortality than High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2016;53(3):1509-17.
130. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106051.
131. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-1.
132. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66.
133. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol*. 2004;4:2.
134. Acalovschi D, Wiest T, Hartmann M, Farahmi M, Mansmann U, Auffarth GU, et al. Multiple levels of regulation of the interleukin-6 system in stroke. *Stroke*. 2003;34(8):1864-9.

135. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
136. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):215-22.
137. Altschul DJ, Esenwa C, Haranhalli N, Unda SR, de La Garza Ramos R, Dardick J, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 and large vessel occlusion. *Interv Neuroradiol*. 2020;26(5):623-8.
138. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020;143(10):3089-103.
139. Bos MJ, Schipper CM, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;114(15):1591-8.
140. Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, et al. C-reactive protein levels and risk of stroke and its subtype in Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):187-93.

EKLER



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE EAH TIPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)
22/04/2021 16:37 E-50687469-799 - 81
0019223359

Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. İsmail KOÇ)

Sayın : Dr. İsmail KOÇ
(Nöroloji Kliniği Birimi)

"COVID-19 Ve Serebrovasküler Hastalıklar" başlıklı bireysel araştırma proje çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 22.04.2021 tarih ve 6 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden TUEK başvurusu esnasında etik kurul onayı olmayan araştırmalar için ancak etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmacının bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.

Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: efs244dc-cc1c-4904-a641-6095eb7c09a2 — Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-chys>
General Dr. Tevfik Sağlam Cd. Etik ARGE/TUEK Birimi Bilgi için: Dilek MENAY
Telefon: Faks No: Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.
e-Posta: dilek.menay@saglik.gov.tr İnternet Adresi: Telefon No: (0 312) 304 61 05
<http://www.gulhaneah.saglik.gov.tr/>





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

03.06.2021

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 03.06.2021
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2021/11
PROJE/ KARAR NO : 2021/214 (Değerlendirilme Tarihi: 06.05.2021-03.06.2021)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Ali Rıza SONKAYA'nın sorumlu araştırmacı, Dr. İsmail KOÇ'un yardımcı araştırmacı olduğu, 2021/214 kayıt numaralı, "**COVID-19 ve Serebrovasküler Hastalıklar**" başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

S.NO	AD SOYAD VE UZMANLIK ALANI	İMZA
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Anestezi AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Göğüs Cerr. AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR(Üroloji AD Bşk.lığı)	
4	Prof. Dr. Levent KENAR(KBRN, Enstitü)	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Beyin ve Sinir Cerr. AD.Bşk.lığı)	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN(Genel Cerr. AD Bşk.lığı)	
7	Prof. Dr. Suat DOĞANCI(Kalp Damar Cerr. AD Bşk.lığı)	
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI(Göğüs Hast. AD Bşk.lığı)	
9	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD.Bşk.lığı)	
10	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANLI(Histoloji AD.Bşk.lığı)	
11	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ(Hemşirelik Fakültesi)	
12	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Hemşirelik Fakültesi) Sekreter	
13	Dr. Öğr.Üyesi Mustafa GÜNEY(Mikrobiyoloji AD Bşk.lığı)	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100-5314
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu
Komisyon Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu 22 Ocak 2021 tarihinde saat 14:30'da Dekan Yardımcısı Prof. Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda Dekanlığımızla affiliye olan SUAM'larda Uzmanlık Eğitimi gören 72 Uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup tezlerle ilgili ekteki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Komisyon Kararları

Dağıtım:
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BENF4ARF4* Pin Kodu : 80102
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@sbu01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>
Bilgi için: Emre EKER
Unvanı: Eğitim Uzmanı
Tel No: 3123044670



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

46	Dr. Hüseyin DOĞAN	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Asetabulum tümörleri tedavisi ile ilgili belirtilen araştırma başlığı açık ve uygundur	Bir sonraki Tez inceleme ve Değerlendirme Komisyonunda değerlendirilecek.
47	Dr. Özgür İRAK	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Malign sakrum tümörlerinin cerrahi sonuçları ve klinik değerlendirmesi	Kabul Edildi
48	Dr. Eray Ertürk ENGİN	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Anevrizmal kemik kistlerinde cerrahi tedavinin sonuçları	Kabul Edildi
49	Dr. Emin Kürşat BULUT	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Tendon kılıfı dev hücreli tümörü olan hastalarda epidemiyoloji cerrahi tedavi uygulamaları ve sonuçları	Kabul Edildi
50	Dr. Fatih ÖZCAN	Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığı	Lokalize Prostat Kanseri Hipofraksiyone Yoğunluk Ayarlı Helikal Tomoterapi	Kabul Edildi
51	Dr. İsmail KOÇ	Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı	COVID-19 ve Serebrovasküler Hastalıklar	Kabul Edildi
52	Dr. Mehmet Emin ÜNLÜ	Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığı	Proksimal Femur Kinklarında İntramedüller Çivileme Tedavisi Sonuçlarımız: Tek Merkezli Retrospektif Kohort Çalışma"	Bir sonraki Tez inceleme ve Değerlendirme Komisyonunda değerlendirilecek.
53	Dr. Ahmet Metin ÖZSEZEN	Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığı	Total Kalça Artroplastisinde Yapay Zeka Uygulaması"	Kabul Edildi
54	Dr. İsmail Mert DOĞAN	Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü	Skapulanın primer ve metastatik malign tümörleri cerrahi sonrası klinik sonuçları	Kabul Edildi
55	Dr. Mehmet Akif ŞİMŞEK	Ankara Dr. Abdurrahman	Osteokondrom vakalarında hasta yönetimi ve cerrahi	Kabul Edildi

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : İsmail Koç
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : 11.05.2019-31.05.2019 tarihlerinde askerlik görevini ifa etmiştir.
E-mail- Telefon :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)
Afyon Süleyman Demirel Fen Lisesi
Afyonkarahisar Şemsettin Karahisari İlköğretim Okulu
Ahmetpaşa Atatürk İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

Tıp Doktoru

IV- Mesleki Deneyimi

Ankara İl Sağlık Müdürlüğü 112 İl Ambulans Servis Başhekimliği - Pratisyen Doktor (Kasım 2017 – Mart 2018)
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği – Asistan Doktor (Mart 2018-...)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Uluslararası Makale: Koç İ, Çelik S, Dağ ME, Karadaş Ö, Odabaşı Z. A case of Isaacs' syndrome associated with spinal muscular atrophy. Acta Neurol Belg. 2021;121(3):793-4.

Uluslararası Poster: Koc, Ismail, Guray Koc, and Zeki Odabasi. "Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy presenting as bilateral foot drop." Journal of the Neurological Sciences 429 (2021): 118553.

Ulusal Posterler:

1. Ülkühan Düzgün, İsmail Koç, Özgür Boyraz, Erdem Gürkaş, Ömer Karadaş (2018). SVO ile prezente olan infektif endokardit olgusunda cerrahi girişim. 2. Türkiye İnme Akademisi (Poster Bildiri) No: ID 42
2. Ülkühan Düzgün, İsmail Koç, Serkan Çelik, Özgür Boyraz, Erdem Gürkaş, Ömer Karadaş (2018). Multivasküler tutulumla seyreden SVO ile prezente olan intrakardiyak trombüs olgusu. 2. Türkiye İnme Akademisi (Poster Bildiri) No: ID 44
3. İsmail Koç, Musa Temel, Serap Kökoğlu, Özgür Boyraz, Zeki Odabaşı (2020). Akut motor aksonal nöropati gibi prezente olan leptomeningeal karsinamatozis vakası. 1. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Sanal Kongresi (Poster Bildiri) No: P-09
4. İsmail Koç, Musa Temel, Rüştü Koç, Serap Kökoğlu, Javid Shaviyev, Büşra Sümeyye Arıca Polat, Nuriye Kayalı, Serkan Çelik (2020). Septik serebral pansinüs trombozu. 4. Türkiye İnme Akademisi (Poster Bildiri) No: EP-050



VII- Bilimsel Etkinlikleri

- 1.** Ankara Eğitim Araştırma Hastaneleri Nöroloji Toplantısı, Leptomeningeal Metastaz Olgu Sunumu. 10.02.2020
- 2.** 2. Türkiye İnme Akademisi, İstanbul, 14-16.09.2018
- 3.** Ankara 1. İnme Sempozyumu, Ankara, 13.10.2018
- 4.** 2. Teori-Pratik Yönleri ile Nöroplastisite Nöromodülasyon, Ankara, 22.02.2020
- 5.** 17. Nöropatik Ağrı Sempozyumu, KKTC, 28.02-01.03.2020
- 6.** Online Epilepsi Sempozyumu, 16-18.10.2020
- 7.** 1. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Sanal Kongresi, 20-22.11.2020
- 8.** 56. Ulusal Nöroloji Kongresi (online), 28.11-02.12.2020
- 9.** 4. Türkiye İnme Akademisi (online), 18-20.12.2020
- 10.** 14. Ulusal Parkinson Hastalığı Ve Hareket Bozukluklar Kongresi (online), 02-06.06.2021
- 11.** TND 2. Nöromusküler Hastalıklar Online Sempozyumu, 26.09.2021
- 12.** 57. Ulusal Nöroloji Kongresi (online), 26.11-02.12.2021