

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE İSKEMİK İNME HASTALARINDA
COVID-19'UN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ERTUĞ ORHAN

ACİL TIP
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE İSKEMİK İNME HASTALARINDA
COVID-19'UN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ERTUĞ ORHAN

ACİL TIP
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

PROF. DR. SEDAT YANTURALI

TEŞEKKÜR

Bu günlere gelebilmemde sonsuz emeği olan, beni yetiştiren ve her daim yanımda olan aileme ve tüm zorlu zamanlarda yanımda olan eşim Büşra ORHAN'a;

Bilgi, tecrübe, yöneticilik deneyimleri ile örnek olan, asistanlığım boyunca desteği ve katkısını esirgemeyen Acil Tıp AD Başkanımız Prof. Dr. Figen COŞKUN'a;

Klinik öngörülerini ile bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, uzmanlık sürecimde de büyük katkıları olan Prof. Dr. Sedat YANTURALI'ya;

Uzmanlık eğitimimize her aşamada katkısı olan, tez sürecinde büyük emekleri olan, desteklerini hiçbir zaman esirmeyen Doç. Dr. Rıdvan ATILLA'ya;

Hekimlik ve akademik bilgileriyle bizi hep bir adım öne taşıyan, asistanlık sürecimiz boyunca bilgi desteğini üzerimizden eksik etmeyen Prof. Dr. Ersin AKSAY'a

Hem hoca hem de bir abla olarak bilgi ve sevgisini bizden esirmeyen, asistanlık süreci ve tez sürecinde de hiçbir zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Neşe ÇOLAK'a;

Özverisi ve bilgisiyle yoluma ışık tutan, hep örnek aldığım, birçok acil tıp asistanı ve uzmanının rol modeli ve ablası olan, Doç. Dr. Başak BAYRAM'a;

Eğitime verdiği katkı ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Gürkan ERSOY'a;

Uzun ve zorlu tez süreci boyunca, bana her türlü yardımı sağlayan çalışmamızda büyük emekleri olan sevgili arkadaşlarım Dr. Özgün BAŞ, Dr. Eren BAL, Dr. Berat Şen ve Dr. Kübra Yılmaz başta olmak üzere, veri toplamamda yardımlarını esirgemeyen Dr. Yunus Emre AYDIN ve Dr. Pelin Bilgi'ye;

Bir parçası olmaktan gurur duyduğum, zor zamanları daha dayanılır kılan tüm Dokuz Eylül Acil Tıp asistanlarına;

Beraber çalıştığım tüm acil servis çalışanlarına sonsuz sevgi ve saygıyla, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLolar/ŞEKİLLER/KISALTMALAR

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. İnme Tanımı

2.2. İnme Epidemiyolojisi

2.3. İnme Sınıflandırılması

2.4. İskemik İnme

2.4.1. İskemik İnme Patofizyolojisi

2.4.2. İskemik İnme Etyolojisi

2.4.3. İskemik İnmede Risk Faktörleri

2.4.4. İskemik İnmede Tanı ve Değerlendirme

2.4.4.1. İskemik İnmede Görüntüleme

2.4.5. İskemik İnmede Tedavi

2.4.5.1. Antiplatelet Tedavisi

2.4.5.2. IV Trombolitik Tedavisi

2.4.5.3. Mekanik Trombektomi

2.5. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)

2.6. COVID-19 Epidemiyolojisi

2.7. COVID-19 Patofizyolojisi

2.8. COVID-19’da Tanı ve Değerlendirme

2.8.1. Klinik Özellikler

2.8.2. Laboratuvar

2.8.3. Görüntüleme

2.8.4. Tanı

2.8.5. Tedavi

2.8.6. Aşı

2.9. COVID-19’da Koagülopati

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dahil Etme Kriterleri

Dışlama Kriterleri

3.1 İstatistiksel Analiz

4. BULGULAR

4.1. Geçici İskemik Atak, Minör İnme ve Majör İnme Oranları

4.2. Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

4.3. Risk Faktörleri

4.4. Görüntüleme

4.5. NIHSS Skoru

4.6. İnme Başvuru Zamanı

4.7. Verilen Tedaviler

4.8. Hastaların Sonlanımları

4.9. Mortalite Oranları

5. TARTIŞMA

6. KISITLILIKLAR

7. SONUÇ

8. KAYNAKÇA

TABLÖLAR / RESİMLER / KISALTMALAR

TABLÖLAR

Tablo 1	TOAST Sınıflandırması
Tablo 2	İskemik İnme Risk Faktörleri
Tablo 3	İnme Taklitçisi Durumlar
Tablo 4	NIHSSS (Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası)
Tablo 5	Kan Basıncı Kontrolünde Kullanılan İlaçlar
Tablo 6	Akut İskemik İnmede IV Alteplaz Dahil Etme Kriterleri
Tablo 7	Akut İskemik İnmede IV Alteplaz Dışlama Kriterleri
Tablo 8	DSÖ COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflandırması
Tablo 9	Geçici İskemik Atak, Minör İnme ve Majör İnme Oranlarının Karşılaştırılması
Tablo 10	Yaş Ortalaması ve Ortancalarının Karşılaştırılması
Tablo 11	Risk Faktörleri, Antiagregan ve Antikoagülan Kullanımlarının Karşılaştırılması
Tablo 12	Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması
Tablo 13	Tüm Hastalarda NIHSS Skorlarının Karşılaştırılması
Tablo 14	İnmelerde NIHSS Skorlarının Karşılaştırılması (Geçici iskemik ataklar çıkartıldı)
Tablo 15	Erken Başvuran Hastaların Dağılımı
Tablo 16	Semptom Başlangıcından Başvuru Anına Geçen Sürelerin Karşılaştırılması
Tablo 17	İnme Tiplerinde Erken Başvurunun Karşılaştırılması
Tablo 18	Verilen Tedavilerin Karşılaştırılması
Tablo 19	Hasta Sonlanımlarının Karşılaştırılması

RESİMLER

- Resim 1** SARS-CoV-2 Şematik Yapısı
- Resim 2** COVID-19 Akciğer Grafisi Bulguları
- Resim 3** COVID-19 Toraks BT Bulguları

ŞEKİLLER

- Şekil 1** Türkiye’de COVID-19 Verileri
- Şekil 2** Koagülasyon Kaskadı
- Şekil 3** Çalışma Gruplarının Belirlenmesi
- Şekil 4** Olguların Cinsiyet Dağılımları
- Şekil 5** Hastaların yaşa göre dağılımları
- Şekil 6** Olguların ilaç kullanım durumları

KISALTMALAR

AF	Atriyal Fibrilasyon
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DW-MRG	Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
GİA	Geçici İskemik Atak
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HIFs	Hipoksiyle İndüklenen Faktör
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü
IV	İntravenöz
Kg	Kilogram
KB	Kan basıncı
sKB	Sistolik Kan Basıncı
dKB	Diastolik Kan Basıncı
Mcg	Mikrogram
Mg	Miligram
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PEEP	Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
S proteini	Spike Proteini
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SVO	Serebrovasküler Olay
TF	Doku Faktörü
TMPRSS2	Tip 2 Transmembran Serin Proteaz
TNF	Tümör Nekroz faktör
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VTE	Venöz tromboemboli

ÖZET

ACİL SERVİSTE İSKEMİK İNME HASTALARINDA COVID-19'UN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç:

Çalışmamızda, Covid-19 pandemi öncesi (PÖ) ve pandemi dönemi (PD) karşılaştırılarak acil servise başvuran iskemik inme ve geçici iskemik atak (GİA) hastalarının başvuru özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları arasındaki farkların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Bu retrospektif, gözlemsel çalışmaya Mart 2018 – Mart 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran, iskemik inme ve GİA tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastalar PÖ ve PD olarak 2 gruba ayrılarak başvuru oranları, klinik ciddiyetleri, semptom başlangıcından başvuru anına kadar geçen süre, uygulanan tedaviler ve sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular:

Pandemi dönemindeki iskemik inme ya da GİA insidansı pandemi öncesine göre daha yüksekti (PÖ: 915 hasta [%0,34] ve PD: 717 hasta [%0,44], $p<0,001$). Hastaların başvuru NIHSS skoru ortancaları PÖ ve PD'de benzerken (PÖ: 4 ve PD: 4, $p=0,071$), taburculuk NIHSS skor ortancaları PD'de daha yüksekti (PÖ: 3, PD: 4, $p<0,001$). Semptom başlangıcından acil servise başvurdıkları zamana kadar geçen süre ortancaları benzerdi (sırasıyla PÖ: 6,5 ve PD: 5, $p=0,115$). Trombolitik uygulanma oranları (PÖ: 139 hasta [%15,2], PD: 127 hasta [%17,7], $p=0,171$) PÖ ve PD'de benzerken mekanik trombektomi yapılma oranı ise PD'de daha yüksekti (PÖ: 49 hasta [%5,4], PD: 71 hasta [%9,9], $p<0,001$). PD'de hastaneye yatış oranı (PÖ: 822 hasta [%89,9], PD: 547 hasta [%76,3], $p<0,001$) daha düşüktü ancak 28 günlük mortalitede fark saptanmadı (PÖ: 45 hasta [%4,9], PD: 49 hasta [%6,8], $p=0,099$).

Sonuç:

Pandemi döneminde inme ve GİA oranı artmış olmasına rağmen, hastaneye yatış oranı azalmış ancak mortalite değişmemiştir. Tedavi seçeneklerinde ise trombolitik uygulanma oranı değişmezken, daha fazla hastaya mekanik trombektomi uygulanmıştır.

ABSTRACT

THE IMPACT OF COVID -19 PANDEMIC ON ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Background and Purpose:

We aimed to compare patients with stroke and transient ischemic attack (TIA) presenting to the emergency department of Dokuz Eylul University (DEU) before and during the pandemic and to investigate the differences in presentation rates, clinical severities, timing of presentation, and treatments.

Methods:

This retrospective observational study included patients diagnosed with ischemic stroke and TIA who presented to the emergency department of DEU between March 2018 and March 2022. Patients were divided pre-pandemic and pandemic groups and their admission rates, clinical severity, hours from symptom onset to presentation and treatments were compared.

Results:

During the pandemic period, the rate of stroke or TIA was higher than pre-pandemic period ($p < 0.001$). Patients' median NIHSS scores at admission were similar in both groups (pre-P: 4 and pandemic-P: 4, $p = 0.071$). The median hours from symptom onset to presentation to the emergency department were similar (pre-P: 6.5 and pandemic-P: 5, $p = 0.115$). The rates of thrombolytic administration were similar in both groups, whereas the rate of mechanical thrombectomy was higher in the pandemic-P group (pre-P: 49 [5.4%], pandemic-P: 71 [9.9%], $p < 0.001$). The hospitalization rate was lower in the pandemic-P group (pre-P: 822 [89.9%], pandemic P: 547 [76.3%], $p < 0.001$), but no significant difference was observed in 28-day mortality ($p = 0.099$).

Conclusion:

Despite the increased incidence of stroke and TIA during the pandemic period, the hospitalization rate decreased, but mortality remained unchanged. Although the rate of thrombolytic administration remained unchanged, more patients received mechanical thrombectomy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, serebral enfarktüs, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama dahil olmak üzere nörolojik defisit ile karakterize olan merkezi sinir sisteminin akut fokal hasarıdır.[1] İnme, dünya çapında uzun süreli morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir.[2] Tüm inmelerin yaklaşık %80'ini iskemik inmeler oluşturmaktadır.[3]

İlk defa 2019 yılında Çin'in Vuhan kentinde ortaya çıkan, atipik pnömoni ile seyreden ve SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) virüsünün sebep olduğu COVID-19 hastalığı global bir pandemiye sebep olmuştur.[4] 1 Nisan 2023 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre güncel olarak, yaklaşık 761 milyon doğrulanmış COVID-19 vakası mevcut olup, bunların yaklaşık 6.8 milyonu ölümle sonuçlanmıştır.[5] COVID-19'un sebep olduğu tromboembolik komplikasyonların hastalık ile ilişkili mortaliteye katkısı yadsınamayacak derecede önemlidir. Dünya genelinde COVID-19'un tromboembolik olayları arttırdığı ile ilgili çeşitli bilimsel araştırmalar mevcuttur.[6-7] COVID-19'un sebep olduğu tromboembolik komplikasyonlar yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu tromboembolik komplikasyonların çoğunluğu pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu ve ekstra kranial venöz sistem tromboembolileri olarak görülmektedir.[8-9] Bununla birlikte COVID-19'un arteriyel tromboemboli riskini arttırdığını belirten çalışmalar da mevcuttur.[10-11]

Dünyada intrakraniyal arter tromboembolizm ve bunun sonucunda gelişen akut iskemik inme ile COVID-19 arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur.[12-14] Ülkemizde COVID-19 hastalarında iskemik inmelerin araştırıldığı çalışmalar olmakla birlikte, bu çalışmalar süre ve hasta sayısı bakımından yeterli değildir.[15-16]

Bizim çalışmamızın birincil amacı, pandemi öncesi dönem ile pandemi dönemindeki iskemik inme ve geçici iskemik atak başvuru sıklığını karşılaştırmaktır.

Çalışmanın ikincil amaçları; her iki dönem arasında hastaların NIHSS skorlarını karşılaştırarak iskemik inme ciddiyetleri arasında fark olup olmadığının belirlenmesi, başvuru zamanında farklılık olup olmadığının belirlenmesi ve uygulanan tedavilerde değişiklik olup olmadığının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Tanımı

DSÖ 1970’de inmeyi “24 saatten daha uzun süren ya da ölümle sonuçlanan, vasküler köken dışında belirgin neden olmaksızın hızlı gelişen fokal ya da global serebral hasarın klinik bulguları” olarak tanımlamıştır.[17]

İnme, serebral enfarktüs, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama dahil olmak üzere nörolojik defisit ile karakterize olan merkezi sinir sisteminin akut fokal hasarıdır.[1] Dünyada morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden birisidir.[18] Büyük ölçülerde sosyal ve ekonomik yüke neden olan inmelerin büyük bir çoğunluğu (yaklaşık %85) iskemik inmedir.[3]

2.2. İnme Epidemiyolojisi

İnme dünyada engelliliğin ve ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Son 30 yıl içerisinde inme insidansında %70, inmeye bağlı ölümlerde %43 artış olmuştur.[19] Dünya genelinde bir yılda yaklaşık 17 milyon kişi inme geçirmekte ve yaklaşık 6 milyon kişi inme ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

2019 yılında Türkiye’de inme insidansı 125.345 (yüz binde 154), aynı yıl inme prevalansı ise 1.080.380 (%1,3) olarak tahmin edilmiş. Aynı yıl yeni tanı akut iskemik inme sayısı 81.500 olarak belirlenmiş ve akut iskemik inmeler tüm inmelerin %65,1’ini oluşturmuştur. İskemik inme prevalansı dünya ile benzer olarak Türkiye’de de kadınlarda daha yüksektir (%57,2). İskemik inmeli bireylerin %14,1’i elli yaş altında, %55,7’si yetmiş yaş altındadır.[20]

2.3. İnme Sınıflandırması

İnmeler basitçe iskemik ve hemorajik inmeler olarak 2 alt sınıfa ayrılmaktadır. Yönetimlerinin farklı olması nedeniyle inmelerin sınıflandırmasının bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri yapılması önemli bir basamaktır. [21] İnmelerin yaklaşık %80 kadarını iskemik inmeler oluşturmaktadır.[3]

İskemik inmeleri sınıflandırmak için klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler eşliğinde, klinik veriler ve görüntüleme verileri kullanılarak bazı sınıflandırmalar belirlenmiştir.[22], [23] Klinik, beyine yönelik görüntüleme ve inme kaynağına yönelik yapılan testler kullanılarak yapılan Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflandırması en sık kullanılan sınıflandırmadır.[22]

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflandırması da beyin BT görüntülemesi ve nörolojik bulguları temel alan bir iskemik inme sınıflandırmasıdır.[24]. Bamford sınıflandırması ise serebral dolaşımın infarktüs gelişen bölümüne göre değerlendirmeyi temel alan bir sınıflandırmadır.[25]

Tablo 1. TOAST Sınıflandırması

İskemik İnme Subtipleri İçin TOAST sınıflandırması
Büyük arter ateroskleroza (Emboli/Tromboz)
Kardiyoembolizm
Küçük damar oklüzyonu (Laküner)
Diğer belirlenmiş etyolojilere bağlı inme
Etyolojisi belirlenmemiş inme a. İki ya da daha fazla neden b. Negatif değerlendirme c. Yetersiz değerlendirme

2.4. İskemik İnme

2.4.1. İskemik İnme Patofizyolojisi

Serebral dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu öncelikle serebral doku fonksiyonlarının reversibl kaybı olur, zaman geçtikçe nöronların ve çevre destek yapıların kaybıyla beraber infarktüs gelişir. İskemi, hücre içerisine kalsiyum akışına sebep olan hücre membranı geçirgenliğinin bozulmasına sebep olur. Bu durum hücre içerisinde kalsiyum toksisitesine neden olarak, reaktif oksijen radikallerinin oluşmasını sağlar. Nihayetinde de hücre membranı tamamen yıkılır ve hücre ölümü gerçekleşir.[26]

İskemi sırasında, elektriksel bozulma nedeniyle glutamat salınımı artar. N-metil-D-aspartat (NMDA) ve metabolik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ile membran depolarizasyonu gerçekleşir ve kalsiyum girişinin artmasına sebep olur. NMDA reseptör aktivasyonun başka bir sonucu ise Nitrik Oksit (NO) salınımıdır. Artan NO ile ortaya çıkan radikaller DNA (Deoksiribonükleik asit) üzerinde kırılmalara neden olur. DNA hasarı hücre apoptozu ile sonuçlanır.[27-29]

2.4.2. İskemik İnme Etiyolojisi

Altta yatan hastalığa bağlı olarak vasküler oklüzyona sebep olan farklı mekanizmalar mevcuttur. Akut iskemik inme alt tipleri TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)

çalışmasının araştırmacıları tarafından altta yatan nedene dayalı olarak geliştirilen bir sistem kullanılarak sınıflandırılır.[22]

1. Büyük arter ateroskleroza
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar tıkanıklığı
4. Diğer, sebebi belirlenmiş nadir sebepler
5. Etiyolojisi belirsiz inme (kriptojenik)

Büyük damarlar hem ekstrakraniyal (ana ve internal karotis, vertebral) hem de intrakraniyal arteriyel sistemi (Willis poligonu ve proksimal dallar) içerir. Aterom plağı, arter lümeninde ciddi darlığa neden olacak şekilde büyüyebilir ya da hafif darlık üzerine oturan trombüs sebebiyle lümen ciddi şekilde daralır veya tıkanır. Aterosklerotik lezyonlar sıklıkla baziller arterin başlangıcı ve proksimal bölümünü tutar. Ön dolaşımda ICA (Internal Carotid Arter) başlangıcı, sifon parçası; arka dolaşımda subklavian arter, vertebral arterin başlangıç ve intrakranial parçası, baziller arter proksimali bu darlıkların en sık görüldükleri yerlerdir.[30]

Emboli, distal damarların tıkanmasına ve iskemiye neden olan vasküler sistemin başka bir yerinde oluşan pıhtı veya diğer materyali ifade eder. Embolizm yaygın görülen bir mekanizmadır ve embolinin majör kaynağı kardiyoembolizmdir. İnmeye neden olabilen en yaygın kardiyak hastalıklar AF (Atrial fibrilasyon), kapak hastalıkları, AMI (Akut miyokard infarktüsü) ve HT (Hipertansiyon)'a bağlı gelişen kardiyomiyopatilerdir. Daha az yaygın olarak enfektif ya da nonenfektif kapak vejetasyonları, intrakardiyak trombüsler de kardiyoembolizm sebebi olabilir.[26]

Küçük arter oklüzyonu, diğer sınıflandırmalarda laküner infarktüs olarak tanımlanan hastaları içerir. Hastada klinik laküner sendromlardan birisi olmalıdır ve serebral kortikal disfonksiyon bulunmamalıdır. Hastada ayrıca normal bir BT/MRG görüntülemesi veya çapı 1,5 cm'den küçük beyin sapı veya subkortikal hemisferik lezyon bulunmalıdır. Potansiyel bir kardiyak emboli kaynağı ve ekstrakraniyal büyük arterlerin değerlendirmesinde ipsilateral bir arterde %50'den fazla stenoz bulunmamalıdır.[22]

Nadir sebeplerde kaynaklanan akut inme, non-aterosklerotik vaskülopati, hiperkoagülabilitate veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme sebeplerini içerir. Bu hastaların klinik ve görüntüleme değerlendirmesinde, boyut ve konumdan bağımsız Aİİ bulguları olmalıdır. Bazen inme sebebi bulunamaz. Geniş çaplı incelemeye rağmen etyoloji belirlenemez.[31]

2.4.3. İskemik İnmede Risk Faktörleri

Yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve ırk artmış inme riski belirteçleri olarak kabul edilir. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar (özellikle AF), sigara kullanımı ve yoğun alkol tüketimi modifiye edilebilir risk faktörleri arasındadır.[31] Bunlarla birlikte beslenme tarzı, fiziksel aktivite, madde kullanımı ve obezite de iskemik inme için risk faktörleri arasında yer almaktadır.[32]

Tablo 2. İskemik İnme Risk Faktörleri

Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri	Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	Diyabet
İrk/Etnik Köken	Hiperlipidemi
	Kardiyovasküler hastalıklar
	Atriyal fibrilasyon
	Beslenme
	Sigara, alkol ve madde kullanımı
	Fiziksel aktivite
	Obezite

2.4.4. İskemik İnmede Tanı ve Değerlendirme

İnme sendromları klinik olarak ani başlayan nörolojik defisitlerle kendini gösterir. Semptomlar beynin etkilenen bölgesine bağlıdır ancak hiçbir bulgu inmenin klinik tanısına izin verecek kadar özgün değildir ve inmenin akut aşamasında beyin ve nörovasküler görüntüleme gerektirir.[33]

İnme tanısı, sıklıkla nörolojik bulgulardan elde edilen bilgi ve nörolojik görüntülemeden sağlanan bulguların bir araya getirilmesiyle konur.[1] Anamnez ve sistemik hastalıklar hakkında elde edilen bilgiler, patofizyoloji hakkında bilgi verirken, nörolojik muayene inme sürecinin yeri hakkında bilgi verir.[34]

En önemli basamaklardan biri semptom başlangıcının doğru bir şekilde belirlenmesidir. Başlangıç zamanı, hastanın bazal nörolojik durumunun görüldüğü son zaman olarak belirlenmelidir.[35] İnme sendromlarını taklit eden durumlar hızla ekarte edilmelidir. (Tablo 3) [36]

Tablo 3. İnme Taklitçisi Durumlar

İnme Taklitçisi Durumlar	Açıklama
Nöbet	Nöbet aktivitesi, Todd's paralizi
Baş ağrısı	Auralı migren, Hemiplejik migren
Metabolik Durumlar	Hipoglisemi/Hiperglisemi, Hiponatremi/Hipernatremi
Enfektif Durumlar	Sepsis, Ensefalit, Menenjit, Beyin absesi
Kitle Etkisi	Beyin tümörü, Metastazlar, Beyin absesi
Periferik nöropatiler ve Nörodejenaratif hastalıkları	
Vaskülit, Reversibl Serebral Vazokonstriksiyon Sendromu, Subaraknoid Kanama	
Konversiyon	
Toksikasyon	Antikolinerjik toksidromlar, Salisilat intoksikasyonu, Antidopaminerjik ilaçlar, Trisiklik antidepresanlar

Hastanın nörolojik durumunu belirlemek ve tedavi yönlendirebilmek amacıyla Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skalası (NIHSS) ölçek olarak kullanılır. Trombolitik ve mekanik Trombektomi ihtiyacı olan hastaların belirlenmesinde ve değişen klinik durumun objektif olarak gösterilmesinde etkin olarak kullanılmaktadır.[35] Klinik durumu 11 kategoride inceleyen NIHSS ölçeğinin kullanılması kolay ve güvenilirdir (Tablo 4).

Trombolitik ile tedavi edilecek olan inme hastalarında zamanlama hedefleri önemli bir hal almıştır. Trombolitik tedavi ile tedavi edilecek olan hastaların kapı iğne zamanı 60 dakika olarak belirlenmiştir. Görüntüleme için hedeflenen süre ise 20 dakikanın altında beyin görüntülemesinin tamamlanmasıdır.[35]

Maddeler	NIHSSS İnme Skalası
1a. BİLİNÇ DÜZEYİ	0= Uyanık 1= Hafif uyarıya hemen cevap veriyor 2= Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor 3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var
1b. BİLİNÇ DÜZEYİ SORGUSU: Hastaya hangi ayda olduğumuz ve yaşı sorulur	0= İki soruya doğru cevap 1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri, dilimizi bilmiyor) 2= İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma
1c. BİLİNÇ DÜZEYİ KOMUTLARI: Hastadan gözleri ve eli kapaması istenir	0= İkisini de yapıyor 1= Birisini yapıyor 2= Hiçbirisini yapamıyor
2. EN İYİ SABİT BAKIŞ: Ekstraoküler göz hareketleri	0 = Normal 1 = Parsiyel bakış paralizisi, bir veya iki gözde bakış parezisi 2 = Zorlu deviasyon, total bakış paralizisi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)
3. EN İYİ GÖRME: Eş zamanlı parmak hareketi ile her iki alanda görmeyi test edin	0= Görme alan kaybı yok 1= Parsiyel hemianopsi 2= Komplet hemianopsi 3= Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)
4. FASİYAL PARALİZİ (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana mimik yanıt)	0= Yok 1= Hafif paralizisi, NLS silik, asimetrik gülümseme 2= Alt yüzde parsiyel paralizisi (tam veya tama yakın) 3= Yüzün üst ve altında tek tam paralizisi veya çift taraflı veya koma
5.a ve 5.b EN İYİ MOTOR KOL: Hasta kolunu dışa doğru 90 derece gerginlikte tutar	0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
6.a ve 6.b EN İYİ MOTOR BACAK: Hasta bacağına 30 derecede 5 saniye kaldırır	0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
7. EKSTREMİTE ATAKSİSİ: Parmak-burun ve topuk-incik kemiği testi	0= Yok (afazik veya hemiplejik hasta da dahil) 1= Tek ekstremitede var 2= Üst ve alt ekstremitede var X= Değerlendirilemiyor
8. DUYSAL	0= Normal 1= Hafif-orta şiddette tek taraşı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu 2= Tek tarafı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik
9. EN İYİ DİL: Standart resimleri adlandırır	0= Normal 1= Hafif –orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var) 2= Ağırlı afazi (hiç bilgi alışverişi yok) 3= Sözel ifade ve anlama yok veya komada
10. DİZARTRİ:	0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor 2= Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm
11. ALDIRMAZLIK – SÖNDÜRME (İHMAL)	0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) 1= Tek modalitede söndürme 2= Birden fazla modalitede ihmal

2.4.4.1. İskemik İnmede Görüntüleme

Akut inme şüphesi ile hastaneye başvuran tüm hastalarda beyin görüntülemesi yapılmalıdır. Çoğu durumda kontrastsız Beyin BT akut yönetim hakkında karar vermek için yeterlidir. Birçok hastada akut iskemik inme tanısı klinik ve negatif kontrastsız beyin BT ile doğru bir şekilde konulmaktadır. Beyin BT'nin amacı kanama, abse, tümör gibi trombolitik kontrendikasyonlarının ekarte edilmesidir. [35] Beyin görüntülemesi acil servise varıştan itibaren 20 dakika içerisinde yapılmalı ve deneyimli biri tarafından yorumlanmalıdır.[37-38]

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesi (DW-MRG) iskemik inme tanısının konulmasında BT'ye göre daha duyarlı olmasına rağmen BT'nin daha ucuz ve ulaşılabilir olması nedeniyle ilk seçilmesi gereken görüntüleme tetkiki beyin BT'dir. İstisna olarak inme semptomlarının başlangıç zamanının belirsiz olduğu bir grup hastada, difüzyon MRG ile perfüzyon MRG arasındaki uyumsuzluk olması durumunda trombolitik ve mekanik trombektomi uygulanabilmektedir.[39-40]

Endovasküler tedavi ihtiyacının ve oklüzyonların belirlenmesi amacıyla vasküler görüntülemeler de yapılabilmektedir. BT anjiyografi ve MR anjiyografi lezyonların tespit edilmesinde kullanılabilir.[35]

2.4.5. İskemik İnmede Tedavi

Özellikle bilinç durumu kötü olması ya da bulber disfonksiyon nedeniyle havayolunu koruyamayacak olan hastalarda havayolunun korunması ve ventilatör desteği düşünülmelidir. Hipoksik hastalarda oksijen desteği oksijen saturasyonu>%94 olacak şekilde sağlanmalıdır. Hipoksik olmayan hastalarda oksijen desteğinin faydası gösterilmemiştir.[35]

Organ perfüzyonunu sağlamak için hipotansiyon ve hipovolemi düzeltilmelidir. Hipertansif olarak görülen hastalarda fibrinolitik tedavi düşünülüyorsa, tedaviden önce sistolik kan basıncı (sKB) <185 mmHg, diastolik kan basıncı ise (dKB)<110 mmHg olarak, tedaviden sonraki 24 saat boyunca sKB>185 mmHg, dKB <105mmHg olarak ayarlanmalıdır.[41-43]

Tablo 5. Kan Basıncı Kontrolünde Kullanılan İlaçlar

KB >185/110 olması dışında reperfüzyon tedavisi için uygun olan hasta
Labetalol 10–20 mg IV 1-2 dakikada, 1 kere tekrarlanabilir
Nicardipine 5 mg/saat IV, her 5-15 dakikada 2.5mg/saat olarak titrasyonu artırılabilir, maksimum doz 15 mg/saat
Clevidipine 1–2 mg/saat IV, 2-5 dakikada doz 2 katına çıkarılarak titre edilebilir; maksimum 21 mg/saat
Diğer ajanlar (hidralazin ve enalaprilat) değerlendirilebilir
KB <185/110 sağlanamazsa, fibrinolitik tedavi uygulanmaz
Alteplaz ya da repüzyon tedavisi sonrası KB<185/110 olarak sürdürülmesi
Alteplaz tedavisini başlangıcından itibaren 2 saat boyunca 15 dakikada bir KB monitörizasyonu, sonraki 6 saat boyunca 30 dakikada bir, sonraki 16

Tabloda belirtilen ajanlara ek olarak Esmolol 500 mcg/kg IV bolus olarak uygulandıktan sonra, 50-300 mcg kg/dk infüzyon olarak verilebilir.[44]

2.4.5.1. Antiplatelet Tedavisi

Trombolitik tedavisi almamış olan hastalarda 24-48 saat içerisinde oral aspirin (asetilsalisilik asit 160-300 mg) uygulanmasının mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Trombolitik tedavi alan hastalarda ise ilk 24 saat herhangi bir antiplatelet ajan verilmemelidir. [45] Antiplatelet ajanların esas etkisinin tekrarlayan inmeleri azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur.[46]

CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) çalışmasına göre minör inme (NIHSSS≤3) ve yüksek riskli GİA (Geçici İskemik Atak, ABCD2 skoru≥4) ile başvuran hastalarda, 24 saat içerisinde başlanan ve 21 gün devam ettirilen dual antiplatelet tedavisinin rekürren inmeleri önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.[47]

2.4.5.2. IV Trombolitik Tedavisi

Trombolitik uygulama kararı hızlı ve doğru bir şekilde alınmalıdır. Ardından hastanın son iyi görüldüğü an dikkatle belirlenmelidir. Son iyi görülme anının belirlenemediği hastalarda trombolitik tedavi önerilmemektedir.[35]

WAKE-UP (Safety and Efficacy of MRI-based Thrombolysis in unclear-onset stroke) çalışmasına göre inme semptomları ile uyanan ve son iyi görülme zamanı >4.5 saat olan hastalarda FLAIR-Difüzyon MRG uyumsuzluğuna göre trombolitik verilebileceği belirtilmiştir.[48]

Alteplaz dozu 0.9 mg/kg (maksimum 90 mg) olarak belirlenmiştir. Bu dozun %10'u 1 dakika içerisinde IV bolus olarak uygulanır ve ardından kalan %90'ı 1 saatte infüzyon olarak verildi.

Akut iskemik inmede dahil etme ve dışlama kriterleri Tablo-6 ve Tablo-7'de belirtilmiştir.

Tablo 6. Akut İskemik İnmede IV Alteplaz Dahil Etme Kriterleri

Dahil Etme Kriterleri	
Semptomların trombolitik uygulanmasından önceki 3 saatte başlamış olması	-Hastanın son iyi bilindiği zaman olarak tanımlanır.
Akut iskemik inmenin ölçülebilir teşhisi	-NIHSSS kullanılması önerilir. Alt-üst sınırı yoktur.
Yaş >18	-Son iyi görülme <3 saat ise yaş üst sınırı yoktur.
Alteplaz uygulanmasında önce 3-4.5 içerisinde başlamış olması	-Yaş≤80 -DM ve Geçirilmiş inme öyküsü olmaması -NIHSSS≤25 -Oral antikoagülan almamış olmak -Beyin görüntülemesinde MCA sulama alanında 1/3'ten büyük hipodansite olmaması

Tablo 7. Akut İskemik İnmede IV Alteplaz Dışlama Kriterleri

Dışlama Kriterleri	
Bilinen son iyi görülme zamanı >3 saat ya da >4.5 saat Akut intrakranial kanama ya da intrakranial kanama öyküsü olması Subaraknoid kanama Son 3 ay içinde iskemik inme veya şiddetli kafa travması Son 3 ay içinde intrakranial/intraspinal cerrahi 21 gün içerisinde gastrointestinal kanama ya da gastrointestinal malignite Tedaviye rağmen kan basıncının <185/110 olacak şekilde sağlanamaması	
Platelet <100.000/mm ³	Hastanın trombositopeni öyküsü yoksa Alteplaz başlanır ancak platelet <100.000 ³ ölçülürse Alteplaz durdurulur
INR>1.7 ya da aPTT>40 saniye olması	Hasta oral antikoagülan almıyorsa ya da heparin kullanmıyorsa tedavi laboratuvar beklenmeden başlanır ancak yüksek ölçülmesi durumunda alteplaz durdurulur
Önceki 48 saat içerisinde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı	
48 saat içerisinde direkt trombin inhibitörleri ya da faktör Xa inhibitörü kullanması	
Glikoprotein IIb/IIIa kullanımı	
Enfektif endokardit mevcudiyeti	
Bilinen ve şüphelenilen aort diseksiyonu	
İntrakranial neoplazm	
Kan şekeri <50 mg/dL	Trombolitik öncesi normalize edildikten sonra trombolitik başlanır.

2.4.5.3. Mekanik Trombektomi

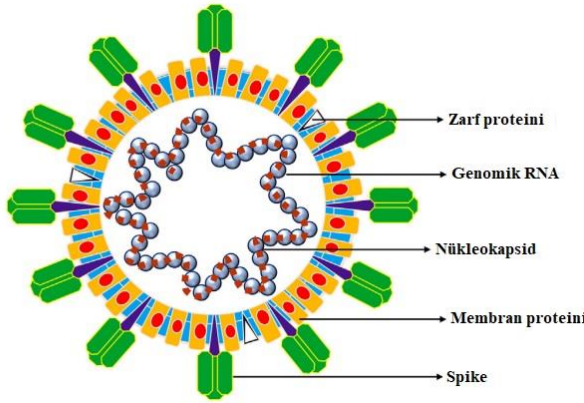
Mekanik trombektomi, endovasküler olarak trombüsün katater yoluyla fiziksel olarak çıkartılmasıdır. İnme başlangıcından sonar 6 saat içerisinde; MRS skoru 0 ila 1 arasında olması, oklüde damarın internal karotis arter veya orta serebral arter segment 1’de (M1) olması, NIHSSS skorunun 6 veya daha büyük olması, yaşı 18’den büyük olması ve Alberta inme Programı Erken BT Skorunun 6 veya üzeri olması halinde hastalara mekanik trombektomi uygulanabilir. Seçilmiş

hastalarda endikasyon zaman aralığı inme başlangıcından sonraki 6 ila 24 saate kadar genişletilebilir[35]



2.5. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19)

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Coronaviridae ailesinden zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'un etkenidir. 2019 yılında ile defa Çin'in Vuhan kentinde tespit edilen bu virüs solunum yolu ile bulaşması ve insan etkileşimleri nedeniyle kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır.[49] Dünyada 114 ülkede hastalığın tespit edilmeye başlanması ile 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir.[50]

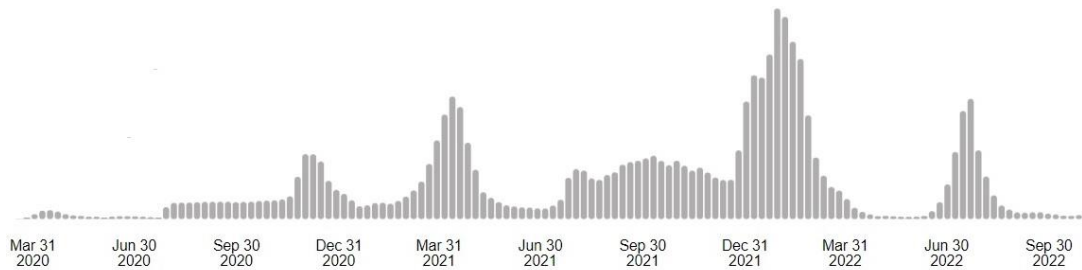


Resim 1. SARS-CoV-2 Şematik Yapısı

2.6. COVID-19 Epidemiyolojisi

2019 yılında Çin'in Vuhan kentinde ortaya çıkan ve tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 hastalığı, global olarak yaklaşık 760 milyon kişinin enfekte olmasına ve 6 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur.[5]

Ülkemizde ise ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden itibaren yaklaşık 17 milyon kişi enfekte olmuş ve 100 bin kişi yaşamını kaybetmiştir.[51]



Şekil 1. Türkiye'de COVID-19 Verileri (DSÖ, 9 Nisan 2023)

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de ilk aşılama 13 Ocak 2021 tarihinde başlamıştır. Bu tarih itibari ile toplamda yaklaşık 150 milyon doz aşı yapılmıştır ve 2 doz ve üzeri aşılama ise yaklaşık 53 milyon kişidir.[52]

2.7. COVID-19 Patofizyolojisi

SARS-CoV-2, spike (S) proteini aracılığı ile pnömonistler, nazal ve bronş epitellerinde bulunan ACE-2 (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2) reseptörlerine bağlanır. Konakçı hücrede bulunan Tip 2 transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2), ACE-2 reseptörlerini açarak ve SARS-CoV-2 S proteinini aktive ederek virüsün hücre içine girişini kolaylaştırır.[53] ACE-2 ve TMPRSS2 özellikle tip 2 pnömosit yüzeylerinde eksprese edilir.[54] SARS-CoV-2 bu yol aracılığı ile T lenfositleri enfekte eder ve T lenfositlerin parçalanmasına sebep olur. Bu nedenle bu hastalarda lenfopeni görülür. Ek olarak SARS-CoV-2 lenfopeni bozar ve lenfosit apoptozisine sebep olur.[55], [56]. Hastalığın ilerleyen aşamalarında viral replikasyon hızlanır ve endotel-epitel bariyer bütünlüğü bozulur. SARS-CoV-2 epitelyal hücrelere ek olarak endotel hücreleri de enfekte ederek inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir. Endotelit ve diffüz alveolar kalınlaşma görülür. Artmış inflamatuvar yanıt sonucunda interstisyel alanda inflamatuvar infiltratlar ve ödem gelişir. Bu durum BT’de buzlu cam opasiteleri olarak görülür.[57]

2.8. COVID-19’da Tanı ve Değerlendirme

2.8.1. Klinik Özellikler

COVID-19 hastalığının etkeni SARS-CoV-2 virüsüdür. Havayolu ve temas başlıca bulaş yollarıdır. COVID-19 hastalığı asemptomatikten, ciddi solunum sıkıntısı ve ölüme varan geniş bir klinik skalaya sahiptir. Hastalığın başlangıcında en yaygın semptomlar ateş, öksürük, miyalji ve halsizlikken, daha az görülen semptomlar ise balgam, baş ağrısı, diyare ve hemoptizidir. Hastaların yarısından fazlasında pnömoni nedeniyle dispne gelişir.[58] Hastanın yaşı ve altta yatan kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, malignite gibi hastalıklar, COVID-19 şiddetini arttırmaktadır.[59] Semptomların çeşitleri, hastalığın şiddeti ve mortalitesi pandeminin farklı fazlarında değişiklik göstermektedir.[60]

DSÖ’ye göre hastalık şiddeti, ciddi olmayan COVID-19, ciddi COVID-19 ve kritik COVID-19 olarak 3 grupta sınıflandırılmaktadır.[61]

Tablo 8. DSÖ COVID-19 hastalık şiddeti sınıflandırması

Ciddi olmayan COVID-19	- Ciddi ya da kritik hastalık bulgularının olmaması
Ciddi COVID-19	- Oda havasında oksijen saturasyonunun <%90 olması - Pnömoni bulgularının olması - Respiratuvar disstres semptomlarının bulunması
Kritik COVID-19	- Sepsis/Septik şok bulgularının olması - ARDS (Akut Respiratuvar Disstres Sendromu) - Hayati destek tedavileri (Vazopressör, mekanik ventilatör)

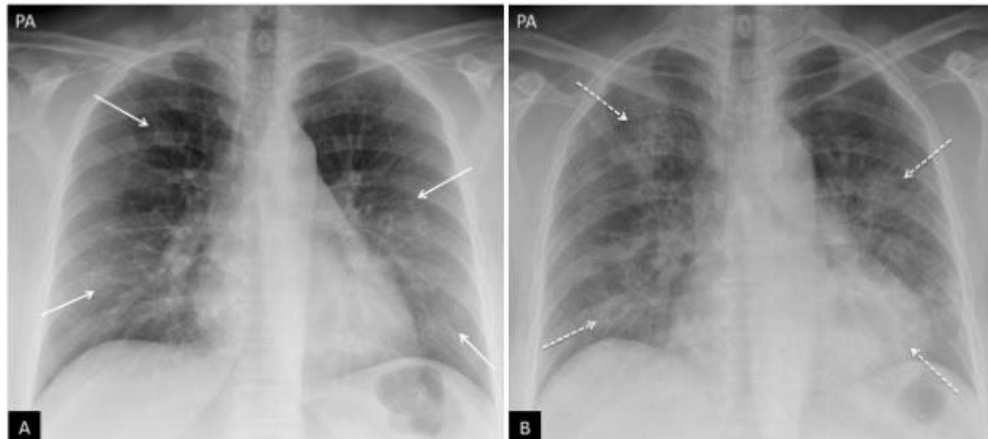
2.8.2. Laboratuvar

COVID-19 hastalığı ile uyumlu laboratuvar bulguları lenfopeni, artmış CRP (C-reaktif protein), LDH (Laktat dehidrogenaz) yüksekliği ve artmış ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı)'dır. Prokalsitonin genellikle artmış olarak görülür ve genelde koinfeksiyonlarla ilişkilidir. [59] Enfekte hastaların %63'ünde lenfopeni görülür. Lenfopeninin şiddeti ile hastalığın şiddeti koreledir. Kritik ve ciddi COVID-19 vakalarında D-dimer yükseliği saptanabilmektedir.[58]

2.8.3. Görüntüleme

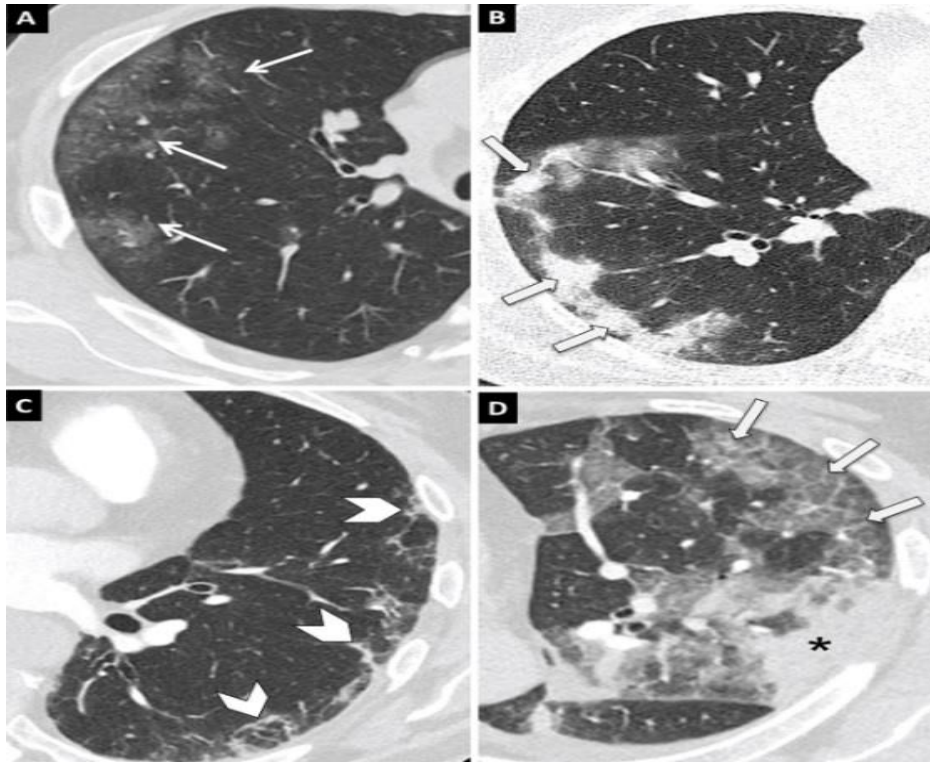
Yapılan çalışmalar ışığında, başlarda akciğer grafisinin COVID-19 pnömonilerini tanıma olasılığının toraks BT'ye göre daha düşük olduğunu göstermiş olsa da yenilenen bulgularla COVID-19 pnömonilerinin görüntülemelerinde ilk seçilmesi gereken görüntüleme çeşidi daha ulaşılabilir ve düşük maliyetli olması nedeniyle akciğer grafisi olmalıdır. [62]

Erken başvurularda ve hafif hastalarda akciğer grafisi normal olarak yorumlanabilir. En sık görülen grafi bulgular ise periferik alveolar opasiteler ve konsolidasyonlar iken daha az sıklıkla buzlu cam opasiteleri görülebilmektedir.[63]



Resim 2. COVID-19 Akciğer grafisi bulguları

Ciddi COVID-19 hastalarının ve ayırıcı tanı gereken hastaların görüntülemesinde toraks BT kullanılmaktadır. BT’de görülen tipik bulgular ise buzlu cam dansiteleri (Resim 3-A), konsolidasyonlar (Resim-3.B), periferik retiküler dansite artışları (Resim 3-C) ve kaldırım taşı manzarası olarak bilinen crazy-paving paterni (Resim 3-D)



Resim 3. COVID-19 Toraks BT bulguları

2.8.4. Tanı

COVID-19 tanısı temel olarak nazofarinks ya da orofarinks sürüntüleri kullanılarak çalışılan RT-PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile virüsün saptanmasına dayanır. Klinik semptomları ile şüphe edilen hastaların tanısı görüntüleme ile desteklenmeye çalışılır ve RT-PCR ile objektif COVID-19 tanısı konulmaya çalışılır.[59], [64]

34 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde COVID-19 hastalarının RT-PCR testlerinin yanlış negatifliklerine bakılmış ve hastalarının ortalama %0.13’ünün ilk testlerinin yanlış negatif olduğu bildirilmiş. Yanlış negatiflikler göz önüne alındığında semptomları olan ve görüntüleme bulguları saptanan hastaların ilk RT-PCR testleri negatif gelmiş olsa bile tekrar test yapılması gerekmektedir.[65]

2.8.5. Tedavi

Tedavi genel olarak destek tedavileri, komplikasyonlara yönelik tedavi ve antiviral tedaviden oluşmaktadır. Hospitalize edilen COVID-19 hastalarının %75'inden fazlası oksijen desteğine ihtiyaç duymaktadır. Konvansiyonel oksijen tedavisine yanıtızsız hipoksik hastalarda ise yüksek akımlı nazal oksijen ve noninvaziv mekanik ventilatör desteği uygulanabilir.[66] bu hastalarda oksijenizasyonu sağlamak için prone pozisyonu, yüksek pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) stratejisi ve kısa-etkili nöromüsküler blokan ajanlardan faydalanılabilir.[67] entübasyon eşiği ise hastaya göre değişiklik göstermektedir. Çünkü birçok hasta ciddi hipoksemiye rağmen normal solunum işlevini devam ettirebilmektedir.[68]

Yapılan bir çok retrospektif çalışmada COVID-19'un koagülopatilere sebep olduğu gösterilmiştir ve bu hastalarda profilaktik antikoagülan uygulanmasının faydalı olduğu belirtilmiştir.[69], [70] Başka bir çalışmaya göre sepsis ilişkili koagülopati (SIC) skoru <6 olan ve D-dimer seviyesi normalin 6 kat üstü olan hastalarda profilaktik heparin uygulanmasının mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir.[71]

İsveç ve Danimarka'da yapılmış başka bir çalışmada hospitalize edilmiş COVID-19 hastalarında, venöz tromboembolik olaylar açısından profilaktik antikoagülan uygulanan ve uygulanmayan hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır.[72]

COVID-19 tedavisinde steroidlerin yeri ile birçok çalışma yapılmıştır. RECOVERY çalışmasına göre 10 güne kadar deksametazon alan COVID-19 hastalarında 28 günlük mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir.[73] Otuz üç çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analizde metilprednizolon tedavisinin mortalitede azalma, yoğun bakım yatışı ve mekanik ventilatör ihtiyacında azalma ile ilişkisi olduğu belirtilmiş ve COVID-19 hastalarının kısa süreli düşük doz metilprednizolon tedavisinden (≤ 7 gün, 1-2 mg/kg/gün) fayda görebileceği belirtilmiştir.[74]

Hidroksiklorokin/klorokin antimalaryal ilaçlardır. Bu ilaçların in vitro SARS-CoV-2 gelişimi inhibe ettiği ve viral replikasyonu azalttığı gösterilmiştir.[75] Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kardiyak ve diğer ciddi yan etkileri göz önüne alındığında potansiyel olarak zararlı olabileceğini belirtilmiştir.[76]

Remdesivir, Lopinavir, Ritonavir gibi çeşitli mekanizmalarla etki gösteren birçok antiviral ilaç önerilmiştir. Ülkemizde de COVID-19 tedavisinde kullanılan Favipiravir, influenza tedavisinde de kullanılan bir RNA polimeraz inhibitörüdür. Favipiravir, RNA bağımlı RNA-

polimeraz enzimimi bloke ederek viral RNA replikasyonunu engeller.[77] Molnupiravir de Favipiravir gibi RNA bağımlı RNA polimeraz enzim blokajı yolu ile viral replikasyonu önlemektedir.[78] Yapılan çalışmalar Molnupiravir'in hospitalize edilmemiş hafif-orta COVID-19 hastalarında hastane yatışını ve mortaliteyi %50 azalttığını göstermiştir.[79]

2.8.6. Aşı

Dünya genelinde hızla yayılan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı aşı geliştirme çabaları ilk zamanlarda başlamış ve acil kullanım onayı almış olan aşılar 2020 sonlarından itibaren uygulanmaya başlanmıştır. Dünya nüfusunun %69.9'una en az tek doz aşı uygulanmıştır.[80] Ülkemizde en az tek doz aşı uygulanan nüfus oranı ise %93.3'tür.[81]

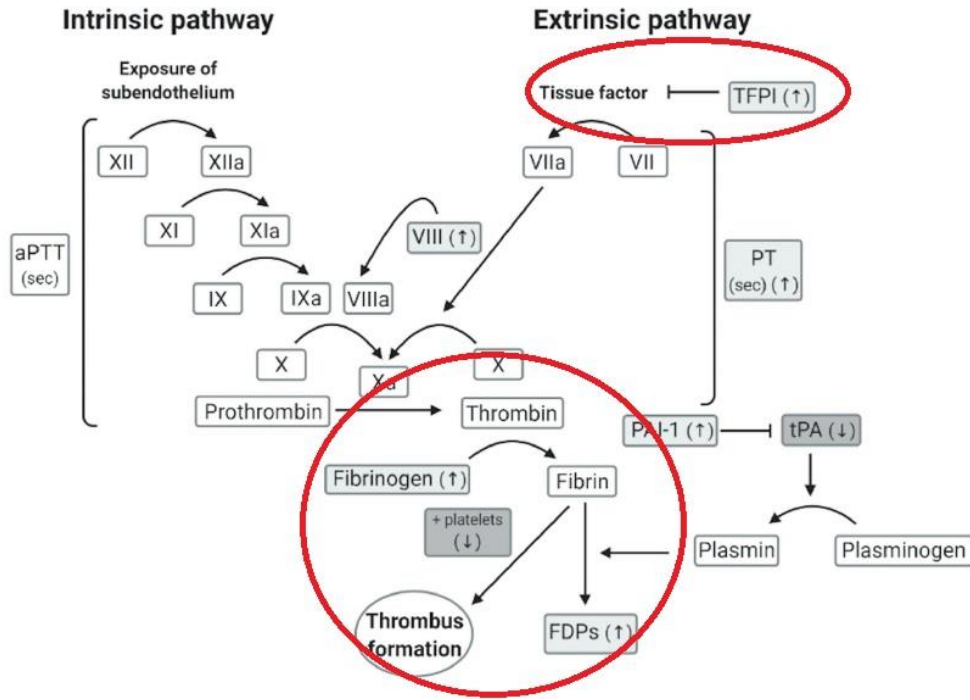
Acil kullanım onayı verilerin aşılarda birçoğunda 2 doz aşı uygulanmasının etkili olduğu bildirilmiştir. Pfizer/BionTech aşısı mRNA temelli bir aşıdır ve 2 doz aşının alfa varyantı için %93.7, delta varyantı için ise %88 etkili olduğu bildirilmiştir.[82] Sinovac(CoronaVac) aşısı inaktive edilmiş tam virüs aşısıdır ve 2 doz aşının etkinliğinin %83 olduğu belirtilmiştir.[83] Ülkemizde bu iki aşının dışında mRNA temelli Moderna ve inaktif virüs aşısı olan TurkoVac uygulanmıştır.[84]

2.9. COVID-19'da Koagülopati

COVID-19 hastalarının yaklaşık üçte birinde trombotik olaylar gelişir. Bu trombotik komplikasyonların başında pulmoner tromboemboli gelmektedir ve artmış mortalite ile ilişkilidir.[85], [86] VTE (Venöz tromboemboli) insidansı hospitalize edilen ve ciddi COVID-19 hastalarında daha yüksektir.[87]

COVID-19 hastalarında hafif trombositopeni, hafif uzamış protrombin zamanı, D-dimer artışı ve fibrinojen artışı görülür.[88] SARS-CoV-2, S proteini aracılığı ile konakçı ACE-2 reseptörlerine bağlanır. TMPRSS2 aktivasyonu ile endositoz gerçekleşir ve viral replikasyon başlar. Ardından hücre lizisi ve viral salınım gerçekleşir. Gelişen endotel hasarı COVID-19 ilişkili koagülopatide (CİK) primer rol oynamaktadır.[88] ACE-2 reseptörleri havayolu epiteli ve endoteli haricinde böbrek, karaciğer, beyin gibi ekstrapulmoner organların endotellerinde de bulunur. [89]

COVID-19'a bağlı endotelial hasar, subendotelial matriksin açığa çıkmasına sebep olur. Subendotelial matriks kollajen ve TF (Doku faktörü) içerir. Açığa çıkan TF koagülasyon kaskadını aktive eder. Koagülasyon kaskadı aktivasyonu sonucunda trombin aktivasyonu gerçekleşerek, fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar. Fibrin üzerine gerçekleşen platelet aggregasyonu ile pıhtı oluşur.[90-91] (Şekil-2)



Şekil 2. Koagülasyon Kaskadı[92]

COVID-19’da inflamasyon endotelden PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitörü) salınımını artırır. Fibrinolitik inhibitörü olan PAI-1 salınımı sonucu azalmış fibrinolizis görülür ve tromboembolik komplikasyonların gelişmesine katkı sağlar.[93], [94]

Aktive endotelyal hücreler platelet aktivasyonunu tetikler. Platelet aktivasyonu P-selektin ve CD40L gibi proteinlerin salınımını artırır. P-selektin monositlerde TF salınımını indükler ve prokoagülan etkiye katkı sağlar.[95], [96] Buna ek olarak hasarlanmış endotelyal hücrelerinden salınana vWF platelet adezyon ve agregasyonunu artırarak tromboza katkı sağlar.[97]

Orta ve ciddi COVID-19 hastalarında gelişen hipoksi, endotelyal disfonksiyon ve hiperkoagülabileiteye katkı sağlar.[98] Hipoksi sonucu artan P-selektin ve ICAM-1 (İntersellüler adezyon molekülü) upregülasyonu sonucu platelet aktivasyonu gerçekleşir ve tromboz artırır.[99] Ayrıca, hipoksiye sekonder olarak salınan HIFs (Hipoksiyle indüklenen faktör), PAI-1’in ve inflamatuvar sitokinler olan TNF (Tümör nekroz faktörü), IL-2 (İnterlökin 2) salınımını artırarak trombozu artırır.

Orta ve ciddi COVID-19 hastalarında gelişen hipoksi endotelyal disfonksiyona sebep olur ve siklooksijenaz (COX) yolunun aktivasyonunu sağlar. COX aktivasyonu Tromboksan A₂ ve B₂ prostanoid reseptörlerine bağlanarak vazokonstrüksiyona sebep olur. Vazokonstrüksiyon endotelde başlamış olan trombüsün artmasına sebep olur.[100]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 03.05.2023 tarih ve 2023/14-26 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamıza 11.03.2018- 01.03.2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran, iskemik inme ve geçici iskemik atak tanısı alan 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Belirlenen tarihler olan 11.03.2018-11.03.2020 arasında yaklaşık 263 bin hasta, 12.03.2020-12.03.2022 arasında yaklaşık 161 bin hasta acil servisimize başvurdu. Bunlar arasından Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Acil Servise inme semptomları ile başvuran ve nöroloji kliniğine konsülte edilen tüm hastalar hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden tarandı. Bu hastalar içerisinde akut iskemik inme ve geçici iskemik inme tanısı alan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Bu hastalar pandemi öncesi grup ve pandemi grubu olarak ikiye ayrıldı. Her iki grubun demografik ve klinik verileri karşılaştırıldı.

Demografik veriler olarak yaş, cinsiyet, komorbidite ve geçirilmiş hastalıklar, ilaç kullanımı, iskemik inme risk faktörleri kaydedildi. Hastaların başvuru tarihleri, semptom başlangıcından itibaren başvuru süreleri, nörolojik muayene bulguları, NIHSS skorları, radyolojik bulguları, uygulanan tedaviler, hastaların 28 günlük mortaliteleri kaydedildi. Mortalite verilerine HBYS üzerinden ulaşıldı. Hastaların NIHSS skoru çalışma araştırmacıları tarafından hesaplandı. GİA olan hastaların başvuru NIHSS skorları "0" olarak kaydedildi, iskemik inmeler içerisinde başvuru NIHSS skorları <5 olan hastalar minör inme olarak, 5 ve üzeri olan hastalar majör inme olarak tanımlandı. Hastalar, semptom başlangıcından acil servise başvuru anına kadar geçen süreye göre 6 gruba ayrılarak kategorize edildi (0-3 saat, 3-4.5 saat, 4.5-12 saat, 12-24 saat, >24 saat ve semptom başvuru zamanı bilinmeyenler). Başvuru süreleri karşılaştırmasında trombolitik zaman hedefi olan 4,5 saat esas alınarak erken ve geç başvuran olarak 2 grupta karşılaştırma yapıldı. Hastalar primer sonlanımlarına göre acil servisten taburcu olanlar, nöroloji servisine yatan hastalar, nöroloji yoğun bakıma (inme ünitesi) yatan hastalar ve ölen hastalar olarak 4 kategoriye ayrıldı.

Dahil Etme Kriterleri:

- DEÜTF Acil Servis'ine Mart 2018-Mart 2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üzerindeki iskemik inme ve geçici iskemik atak hastaları çalışmaya dahil edildi.

Dışlama Kriterleri:

- Demografik, klinik verilerine veya mortalite bilgisine ulaşılamayan hastalar.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM®) versiyon 29 programına kaydedildi ve bu program ile analizler gerçekleştirildi. Değişkenlerin homojenitesi için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Bu test sonucuna göre normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayan veriler ise ortanca ve çeyreklikler arası genişlik ile gösterildi. Devamlı veriler için Student-t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verileri %95 güven aralığında değerlendirildi. p değeri 0.05'in altı anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı Mart 2018-Mart 2022 tarihleri arasında acil servisimize toplam 424.000 hasta başvurdu. Bunlardan 263.000 hasta pandemi öncesi dönemde, 161.000 hasta pandemi döneminde acil servisimize başvurdu. Bu hastaların 2.006'sında inme ön tanısı ile nöroloji konsültasyonu istendiği saptandı. Toplam 228 hasta hemorajik inme olması, 146 hastanın da verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Bin altı yüz otuz iki (1.632) hasta iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) tanısı konularak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 915'i (%56,1) pandemi öncesi, 717'si (%43,9) pandemi sonrası iskemik inme veya geçici iskemik atak tanısı alan hastalardır.

Pandemi öncesi dönemde acil servise başvuran tüm hastalar arasında inme veya geçici iskemik atak tanısı alan hasta oranı %0,34 iken, pandemi döneminde bu oran %0,44 olarak hesaplanmıştır. İki dönem arasında acil servise başvuran inme oranlarında fark saptandı ($p<0.001$).

4.1. Geçici İskemik Atak, Minör İnme ve Majör İnme Oranları

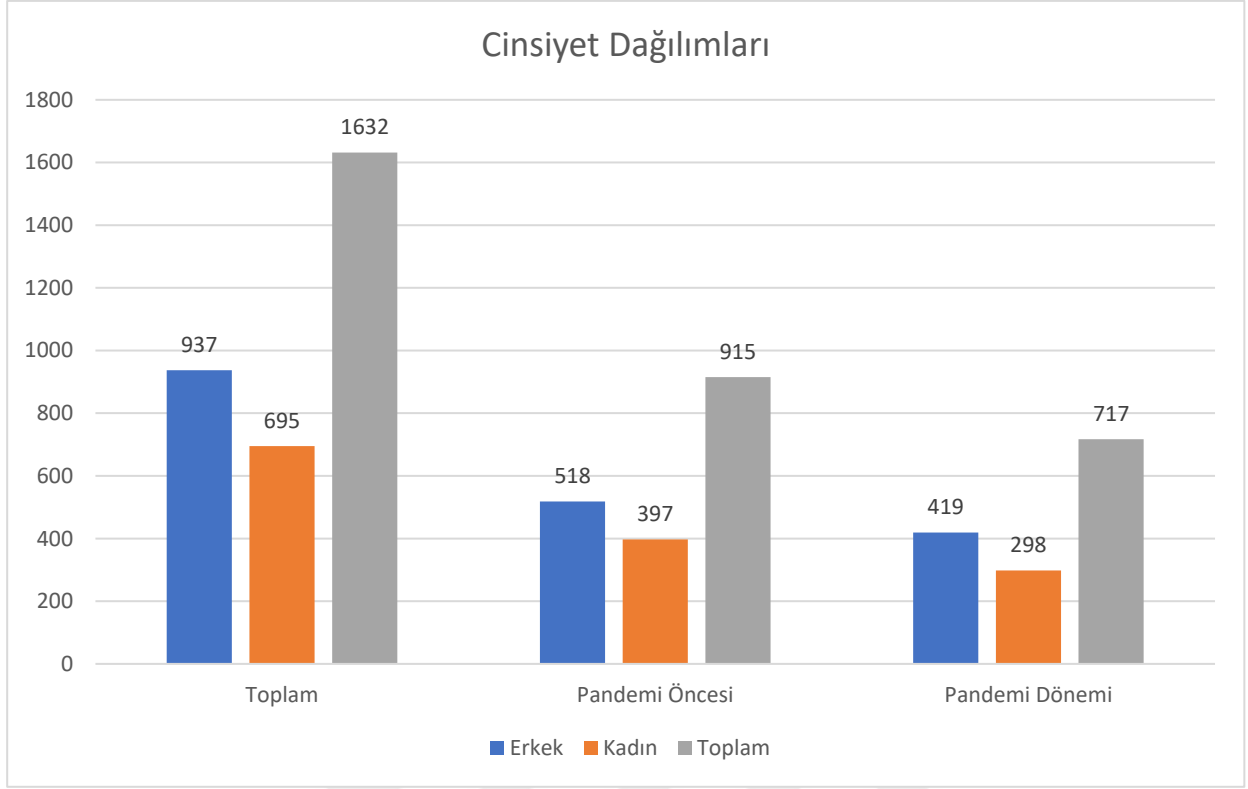
Araştırmaya dahil edilen 1632 hastadan 168'i GİA, 751 hasta minör inme ve 713 hasta da majör inme olarak saptandı. Hastaların dağılımları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 9). Grupların pandemi öncesi ve pandemi dönemi dağılımlarında fark saptanmadı.

Tablo 9. Geçici İskemik Atak, Minör İnme ve Majör İnme Oranlarının Karşılaştırılması

Gruplar	Pandemi Öncesi n, (%)	Pandemi Sonrası n, (%)	p değeri
GİA	95 (10,4)	73 (10,2)	0,186
Minör İnme	438 (47,9)	313 (43,7)	
Majör İnme	382 (41,7)	331 (46,2)	
Toplam	915	717	

4.2. Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Hastaların 937'si (%57,4) erkekti. Hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında, pandemi öncesi başvuranların 518'i (%56,6) erkek iken, pandemi döneminde başvuranların 419'u (%58,4) erkekti. ($p=0.459$)

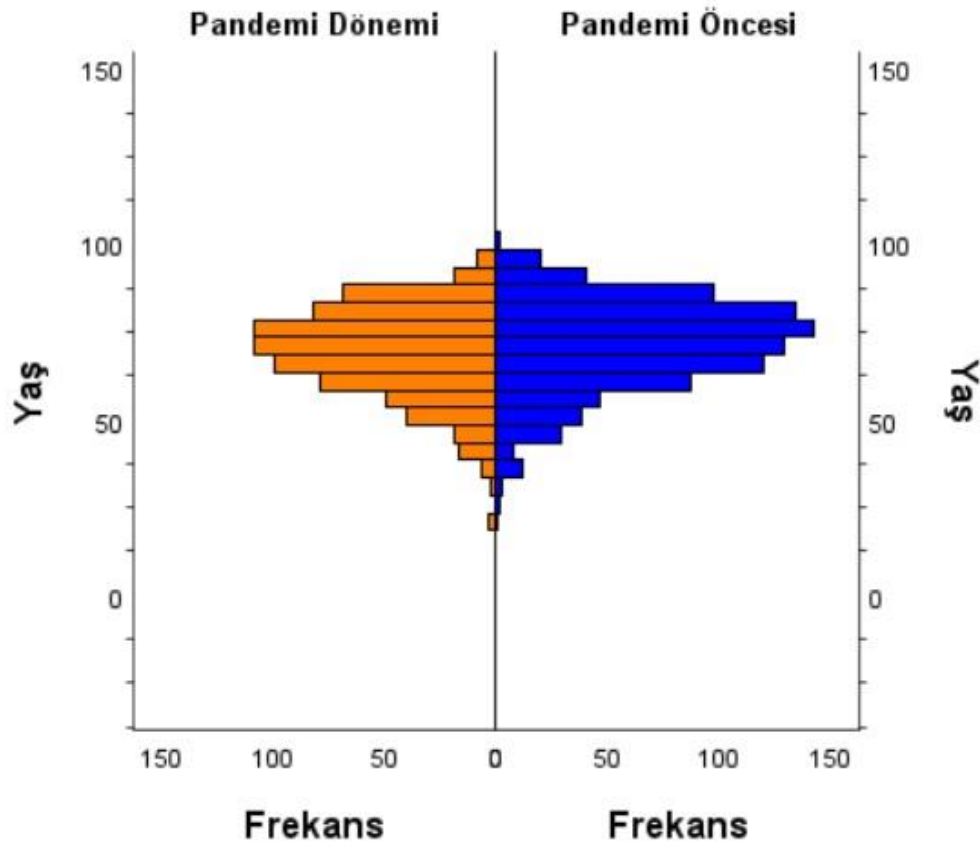


Şekil 4. Olguların Cinsiyet Dağılımları

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortancası 72/yıl (IQR 62-80). Pandemi öncesi dönemde başvuran hastaların yaş ortancası 73/yıl (IQR 64-81) iken, pandemi dönemindeki hastaların yaş ortanca değeri 71/yıl (IQR 61-78,5) ($p<0.001$)

Tablo 10. Yaş ortalaması ve ortancalarının karşılaştırılması

Yaş	Ortalama $\pm$ SS	Median (IQR 25-75)
Tüm Hastalar	70,34 $\pm$ 13,14	72 (62- 80)
Pandemi Öncesi	71,32 $\pm$ 12,99	73 (64- 81)
Pandemi Sonrası	64,08 $\pm$ 13,24	71 (61- 78,5)
p	<0.001	



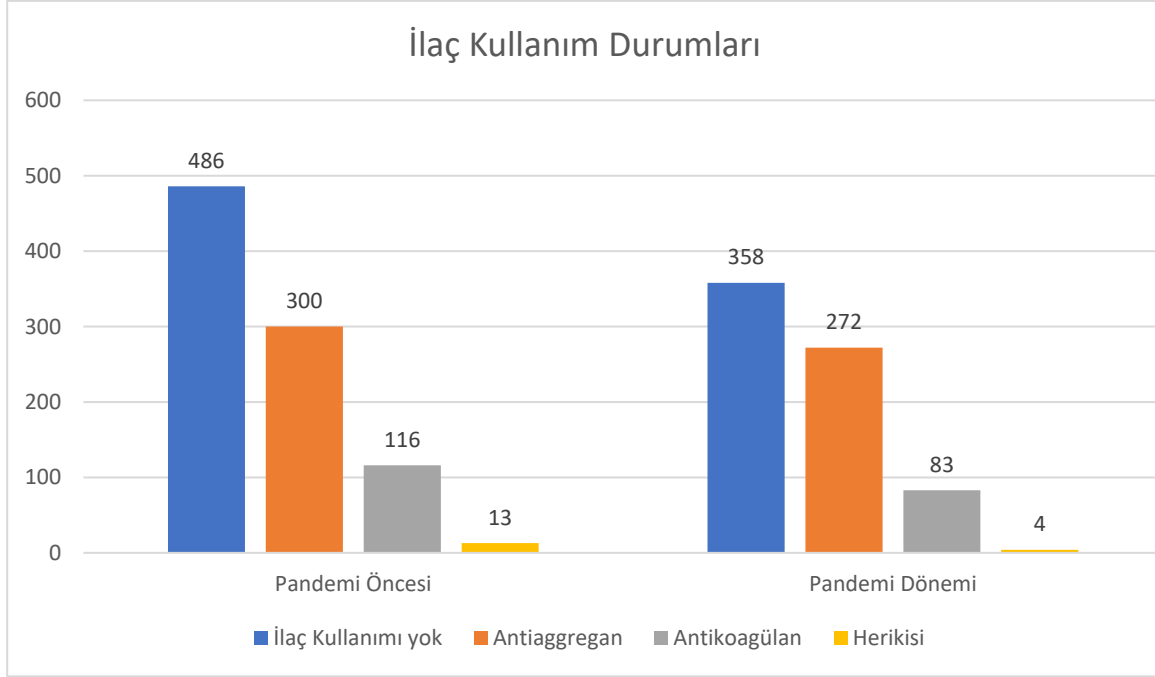
Şekil 5. Hastaların yaşa göre dağılımları

4.3. Risk Faktörleri

Hastaların iskemik inme veya geçici iskemik atak açısından risk faktörleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 11). Pandemi öncesi ve pandemi gruplarının her ikisinde de en sık risk faktörü hipertansiyon olarak görüldü. Sonrasında sırası ile kardiyovasküler hastalık ve diyabet geldi. Pandemi grubunda risk faktörü olarak diyabet, kardiyovasküler hastalık, sigara kullanımı oranı ve yaş yüksek saptandı. Pandemi grubunda antiagregan kullanımı daha fazla olarak görüldü.

Tablo 11. Risk Faktörleri, Antiagregan ve Antikoagülan Kullanımlarının Karşılaştırılması

Risk faktörleri	Tüm Hastalar n, (%)	Pandemi Öncesi n, (%)	Pandemi Dönemi n, (%)	p
Demografik Veriler				
Yaş (Ortanca, IQR)	72 (62-80)	73 (64-81)	71 (61-78,5)	<0.001
Erkek cinsiyet	937 (57,4)	518 (56,6)	419 (58,4)	0.459
Risk Faktörleri				
Hipertansiyon	1002 (61,4)	551 (60,2)	451 (62,9)	0.269
Diyabet	496 (30,4)	239 (26,1)	257 (35,8)	<0.001
Hiperlipidemi	121 (7,4)	71 (7,8)	50 (7)	0.547
Malignite	91 (5,6)	45 (4,9)	46 (6,4)	0.191
Sigara	221 (13,5)	86 (9,4)	135 (18,8)	<0.001
Atriyal Fibrilasyon	269 (16,5)	158 (17,3)	111 (15,5)	0.334
Kardiyovasküler Hastalık	515 (31,6)	256 (4,9)	259 (6,4)	<0.001
Geçirilmiş inme	286 (17,5)	168 (18,4)	118 (16,5)	0.316
Kullandığı İlaçlar				
Antiagregan Kullanımı	572 (35)	300 (32,8)	272 (37,9)	0.030
Antikoagülan Kullanımı	199 (12,2)	116 (12,7)	83 (11,6)	0.500
Antiagregan + Antikoagülan Alan Hastalar	17 (1)	13 (1,4)	4 (0,6)	0.138



Şekil 6. Olguların İlaç Kullanım Durumları

4.4. Görüntüleme

Tanı aşamasında her iki grupta da tüm hastalara ilk tetkik olarak kontrastsız beyin BT çekilmiştir. Difüzyon MRG kullanımında pandemi öncesi ve pandemi grupları arasında fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması

Görüntüleme	Tüm Hastalar n, (%)	Pandemi Öncesi n, (%)	Pandemi Dönemi n, (%)	p
Bilgisayarlı Tomografi	1632 (100)	915 (100)	717 (100)	0.877
Difüzyon MRG	1225 (75,1)	699 (76,4)	526 (73,4)	0.160

4.5. NIHSS Skoru

Araştırmaya dahil edilmiş tüm hastaların başvuru NIHSS skorları belli iken, 24. saatte pandemi öncesi grupta 792 (%86,6), pandemi grubunda 528'inin (%73,6) NIHSS skorları belirlenmiştir. Hastaların 7.gün/taburculuk NIHSS skorlarına bakıldığında ise pandemi öncesi grupta 789 (%86,2), pandemi grubunda ise 527 (%73.5) hastanın NIHSS skorları araştırmacılar tarafından hesaplanabilmiştir. Pandemi öncesi ve pandemi grubu hastaların 0. saat, 24. saat ve 7. gün/taburculuk NIHSS skorları karşılaştırmaları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 13) Pandemi sonrası grupta 24. Saat ve 7.gün/taburculuk NIHSS skorları yüksek saptanmıştır.

Tablo 13. Tüm Hastalarda NIHSS Skorlarının Karşılaştırılması

Gruplar	Pandemi Öncesi	Pandemi Dönemi	p
	Median (IQR 25-75)	Median (IQR 25-75)	
NIHSS 0. saat	4 (2-7)	4 (2-8)	0,071
NIHSS 24. saat	3 (1-6)	5 (2-9)	<0,001
NIHSS 7. Gün/taburculuk	3 (1-5)	4 (2-8)	<0,001

Tablo 14. İnmelerde NIHSS Skorlarının Karşılaştırılması (Geçici İskemik Ataklar Çıkartıldı)

Gruplar	Pandemi Öncesi	Pandemi Dönemi	p
	Median (IQR 25-75)	Median (IQR 25-75)	
NIHSS 0. saat	4 (2-8)	5 (2-9)	0,041
NIHSS 24. saat	4 (2-6)	5 (3-10)	<0,001
NIHSS 7. Gün/taburculuk	3 (1-6)	4 (2-8)	<0,001

4.6. İnme başvuru zamanı

Hastaların semptom başlangıcından itibaren acile başvuru anına kadar geçen sürelerle göre karşılaştırması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 15). Pandemi grubunda erken başvuru daha fazla saptandı. Başvuru süreleri incelendiğinde 24 saatten geç başvuran hastaların oranı pandemi öncesi grupta daha fazla olarak saptandı.

Tablo 15. Erken başvuran hastaların dağılımı

Saat	Tüm Hastalar n, (%)	Pandemi Öncesi n, (%)	Pandemi Dönemi n, (%)	p
Tüm hastalar (GİA+ İskemik İnme)				
Erken Başvuru (İlk 4,5 Saat)	630 (38,6)	333 (36,4)	297 (41,4)	0.115
Geç Başvuru	899 (55,1)	523 (57,2)	376 (52,4)	
Başvuru zamanı bilinmeyen	103 (6,3)	59 (6,4)	44 (6,1)	
Sadece İskemik İnmeler				
Erken Başvuru (İlk 4,5 Saat)	561 (38,3)	302 (36,8)	259 (40,2)	0,438
Geç Başvuru	807 (55,1)	462 (56,3)	345 (53,6)	
Başvuru zamanı bilinmeyen	96 (6,6)	56 (6,8)	40 (6,2)	

Tablo 16. Semptom başlangıcından başvuru anına geçen süre

Saat	Tüm Hastalar	Pandemi Öncesi	Pandemi Dönemi	p
0-3 saat	449 (27,5)	240 (26,2)	209 (29,1)	0.096
3-4.5 saat	181 (11,1)	93 (10,2)	88 (12,3)	
4,5-12 saat	358 (21,9)	198 (21,6)	160 (22,3)	
12-24 saat	180 (11)	99 (10,8)	81 (11,3)	
>24 saat	361 (22,1)	226 (24,7)	135 (18,8)	
Başvuru zamanı bilinmeyenler	103 (6,3)	59 (6,4)	44 (6,1)	

Başvuru zamanlarına göre bakıldığında pandemi öncesi ve pandemi döneminde minör inme ve majör inmeler arasında fark saptanmazken, pandemi döneminde GİA olan hastalar daha erken başvurmuş. (p=0.019)

Tablo 17. İnme Tiplerinde Erken Başvurunun Karşılaştırılması

Gruplar		Pandemi Öncesi n, (%)	Pandemi Dönemi n, (%)	p değeri
Geçici İskemik Atak	Erken	31 (32,6)	38 (52,1)	0.019
	Geç	61 (64,2)	31 (42,5)	
Minör İnme	Erken	128 (29,2)	90 (28,8)	0.987
	Geç	283 (64,6)	204 (65,2)	
Majör İnme	Erken	174 (45,5)	169 (51,1)	0.328
	Geç	179 (46,9)	141 (46,4)	

4.7. Verilen Tedaviler

Tablo 18. Verilen Tedavilerin Karşılaştırılması

Tedavi	Tüm Hastalar n, (%)	Pandemi Öncesi n, (%)	Pandemi Dönemi n, (%)	p değeri
Trombolitik	266 (16,3)	139 (15,2)	127 (17,7)	0.171
Mekanik Trombektomi	120 (7,4)	49 (5,4)	71 (9,9)	<0.001
Antiaggregan	1543 (94,5)	847 (92,6)	696 (97,1)	<0.001
Antikoagülan	422 (25,9)	233 (25,5)	189 (26,4)	0.682

Pandemi döneminde mekanik trombektomi ve antiaggregan tedavi pandemi öncesine göre yüksek saptandı.

4.8. Hastaların Sonlanımları

Hastaların 245'i (%15) acil servisten taburcu edilmiştir. Bunların 85'i (%34.7)'si pandemi öncesi grupta iken, 160'ı (%65.3) pandemi grubunda yer almaktaydı. Pandemi grubunda acil servisten taburculuk oranı daha yüksek olarak bulundu. (p<0,001)

Servise yatışı yapılan 935 hastanın 546'sı (%58,4) pandemi öncesi grupta iken, 389 (%41,6) hasta pandemi grubuna dahildi. Pandemi öncesi dönemde servis yatırılan hastaların daha fazla olduğu saptandı.

Yoğun bakıma (inme ünitesi) yatışı yapılan 434 hastanın 276'sı (%63,6) pandemi öncesi grupta iken, 158 (%36,4) hasta pandemi grubuna dahildi. Pandemi öncesi dönemde yoğun bakıma yatırılan hastaların daha fazla olduğu saptandı. ($p<0.001$)

Henüz yatış planlamaları yapılmadan acil servis izlem sırasında ölen hastaların sayısı 18 (%1,1)'di. Bunların 8'i (%44,4) pandemi öncesi grupta yer alırken, 10'u (%55,6) pandemi grubunda yer alıyordu. Aralarında fark bulunmadı. ($p= 0,318$)

Tablo 19. Hasta sonlanımlarının karşılaştırılması

Sonlanım	Pandemi Öncesi n, (%)	Pandemi Dönemi n, (%)	p
Taburculuk	85 (9,3)	160 (22,3)	<0.001
Servis	546 (59,7)	389 (54,3)	
Yoğun bakım	276 (30,2)	158 (22)	
Acil Servis içi mortalite	8 (0,9)	10 (1,4)	

4.9. Mortalite Oranları

Pandemi öncesi grubun 28 günlük mortalitesi %4,9 (n:45), pandemi sonrası grubun mortalitesi %6,8 (n:49) ($p=0.099$). Pandemi öncesi ve pandemi sonrası inme hastalarında 28 günlük mortalite açısından fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada COVID-19 pandemisinin başlamasıyla beraber hastanelere başvuru sayılarında ciddi bir düşüş görülmüştür. COVID-19'a yakalanma korkusu birçok hastalıkta olduğu gibi inme semptomları gelişen hastaların da semptomlarını göz ardı etmesine ve hastane başvurmamalarına neden olması beklenmekteydi. Bu nedenle COVID-19 pandemisinin inme üzerine etkilerinin incelendiği birçok araştırma yapılmıştır. Mevcut literatürdeki bu araştırmaların birçoğunda pandemi döneminde inme sayısı ve sıklığının azaldığı bulunmuş.[101-107] Bhatia ve ark.'nın Hindistan'da yaptıkları çok merkezli bir araştırmada incelenen dönemler arasında inme sayılarında fark saptanmamış.[108] Literatür ile benzer olarak bizim çalışmamızda da pandemi dönemde acil servise başvuran toplam inme sayısı azalmış olmasına rağmen her iki dönemin hasta oranları karşılaştırıldığında pandemi döneminde inme sıklığı artmış olarak bulundu. COVID-19 semptomlarına sahip olan hastaların pandemi kliniklerinde tetkik ve tedavilerinin yapılması, COVID-19 nedenli kapanma süreçleri ve COVID-19 hastalığına yakalanma korkusunun inme dışı acil servis başvurularını görece olarak daha fazla azalması inme sıklığının artmasında temel etkenler olarak düşünülmektedir. Ayrıca çeşitli merkezlerin pandemi hastanesi olarak belirlenmesi nedeniyle inme hastalarının hastanemize sevk edilmesi de inme sıklığının artmasına etken olarak gösterilebilir.

Birçok araştırma inme başvurularındaki azalmanın GİA ve hafif inme semptomları olan hastalardan oluştuğunu belirtmektedir. Diegoli ve ark.'nın yaptığı araştırmada inme oranlarındaki azalmanın büyük oranda GİA ve minör inme başvurularındaki azalma olduğu belirtilmiş.[106] Benzer olarak Balucani ve ark.'nın yaptığı araştırmada da GİA başvurularının azaldığı bildirilmiş.[105] Bizim çalışmamızda belirtilen araştırmaların aksine GİA ve inme alt grupları olarak tanımladığımız minör ve majör inme başvuruları oranları arasında fark saptanmamıştır.

Bhatia ve ark.'nın yaptığı araştırmada ve Rinkel ve ark.'nın yaptığı araştırmalarda hastaların başvuru NIHSS skorları pandemi öncesi ve pandemi döneminde benzer olarak saptanmış.[108], [109] Benzer şekilde bizim araştırmamızda da hastaların başvuru NIHSS skorları ortancasında fark saptanmamışken, taburculuk NIHSS skorları pandemi döneminde daha yüksek olarak saptandı. Hastaların yaklaşık %20'sinin taburculuk muayene verilerine ulaşamaması ve pandemi döneminde COVID-19 bulaş korkusu nedeniyle hastane yatış sürelerinin daha kısa tutulması taburculuk NIHSS skorlarının yüksekliğinin sebebi olabilir. Bunlara ek olarak minör inme ve GİA olan hastaların ayaktan tedavi edilme oranlarının artmış olması da taburculuk NIHSS skorlarının pandemi döneminde yüksek saptanmasına neden olmuş olabilir.

En son iyi görülen zaman olarak tanımlanan, semptom başlangıcından itibaren hastaneye başvuru süresi iskemik inmede tedavi planlanması açısından hayati rol oynamaktadır. Geç başvuru, hastanın alacağı tedaviye engel olarak iskemik inmede mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebeplerinden biri haline gelmektedir. Pandeminin başlamasıyla birlikte COVID-19'a yakalanma korkusu, sokağa çıkma yasakları nedeniyle sağlık hizmetine ulaşım zorluğu gibi sebeplerden dolayı hastaların geç başvurmaları beklenmekteydi. Balucani ve ark.'nın yaptığı araştırmadan beklentiyi destekleyen sonuçlar elde edilmiş ve pandemi döneminde hastaların daha geç başvurduğu belirtilmişti. [105] Ancak literatürde yer alan birçok çalışmada bu durum aksini kanıtlar nitelikte sonuçlar elde edilerek, pandemi öncesi ve pandemi döneminde hastaların başvuru zamanlarının benzer olduğu belirtilmiştir. [106], [108-110] Araştırmamızda da literatürün geneli ile benzer sonuçlar elde edildi. Pandemi öncesi ve pandemi sonrasında hastaların başvurularında farklılık saptanmadı. GİA, minör inme ve majör inmeler ayrı olarak incelendiğinde ise GİA olan hastaların beklenenin aksine pandemi döneminde daha erken başvurdıkları saptandı.

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde verilen tedaviler incelendiğinde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. İncelenen 3 farklı çalışmada IV trombolitik verilme oranı azalmış olarak saptanmıştır.[104], [105], [108] Bu araştırmaların aksine IV trombolitik verilme oranlarının değişmediğini gösteren çalışmalar da literatürde yer almaktadır.[106], [109], [110] Yaptığımız araştırmada da ikinci sırada belirtilen araştırmaları destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir ve her iki dönem arasında IV trombolitik verilme oranlarında değişiklik saptanmamıştır. IV trombolitik verilen mutlak hasta sayısı majör inme sayıları ile orantılı olarak azalmasına rağmen, inme başvurularında da olduğu gibi oransal bir fark saptanmamıştır. İnme hastalarında uygulanan prosedürel işlemler incelendiğinde Bhatia ve ark.'nın yaptığı çalışmada IV trombolitik ile beraber mekanik trombektomi oranlarında da azalma olduğu belirtilmiştir.[108] İncelenen diğer çalışmalarda ise her iki dönemde de benzer oranlarda mekanik trombektomi işlemi uygulandığı belirtilmiştir.[104], [110] Yaptığımız araştırmada hastanemizde uygulanan mekanik trombektomi işlemi hem mutlak sayı olarak hem de oran olarak artmış saptandı. Güncellen literatür bilgileri ile inme hastalarında prosedürel işlemlerin tüm dünyada daha fazla uygulanmaya başlanması bu artışa sebep olabileceği gibi, özellikle pandeminin ilk dönemlerinde birçok merkezin pandemi hastanesi olarak belirlenmesiyle mekanik trombektomi ihtiyacı olan hastaların tarafımıza yönlendirilmesi de bu artışa sebep olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan araştırmaların hemen hepsi inme hastalarında yatış oranlarının azaldığını göstermektedir. Araştırmaların birçoğunda da yatış oranlarındaki azalma GİA ve minör inmelerin hospitalize edilme oranlarındaki azalma olarak belirtilmektedir.[103], [104], [106], [107]

Araştırmamızdan da literatürdeki bilgileri destekleyen sonuçlar elde edildi. Pandemi döneminde hasta yatışı oranlarında ciddi bir azalma görüldü. Servise ve yoğun bakıma yatırılan hastaların da önemli bir kısmını majör inmeler oluşturmaktaydı. COVID-19 bulaşı ve pandeminin yayılması korkusu nedeniyle, kar-zarar oranı gözetilerek ayaktan tedavi alabileceği düşünülen GİA ve minör inme hastalarının acil servisten tedavi önerileriyle taburculuğunun bu azalmada önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Mortalite verilerine bakıldığında, her iki dönemde de hastaların acil servis içi mortalitelerinde ve 28 günlük mortalitelerinde farklılık gözlenmemiştir.



6. KISITLILIKLAR

Araştırmamızın tek merkezli ve sınırlı örnekleme sahip olması nedeniyle, literatür ile benzer ya da farklı olan sonuçların genelleştirilememesi en önemli kısıtlılıklarımızdan biriydi. Ayrıca araştırma merkezimizin lokasyonu sebebiyle popülasyonun yaş ortalaması oldukça yüksektir ve popülasyon içerisinde birçok insan iskemik inme için çoklu risk faktörlerine sahiptir. Bu durum diğer araştırma merkezlerinin aksine pandemi sürecinde iskemik inme ile hastaneye başvuruların azalmamasına sebep olmuş olabilir.

Farklı zamanlarda tekrarlayan başvurular analize dahil edilememiştir. Kırk sekiz aylık süreç içerisinde tekrarlı iskemik inmeleri olan hastaların sadece ilk başvuruları analize dahil edilmiştir.

Araştırmamız retrospektif araştırmaların kısıtlılıklarına sahiptir. Hastaların NIHSS skorlarının kaydedilmiş muayene verilerine göre araştırmacılar tarafından hesaplanmış olması da hastaların klinik verileri hakkında önemli bir kısıtlılıktır. Hastaların muayene verileri eksik ya da hatalı kaydedilmiş olması hesaplanan başvuru ve taburculuk NIHSS skorlarını değiştirebilmektedir.

7. SONUÇ

Pandemi dönemi boyunca mutlak sayıların azaldığını saptadık ancak literatürdeki genel kanının aksine çalışmamızda pandemi döneminde inme sıklığını artmış olarak bulduk. Her iki dönemdeki inmeler alt gruplar halinde karşılaştırıldığında oranlarda ve başvurularda hastalık ciddiyeti arasında fark saptanmamıştır. Ancak mekanik trombektomi artmış olarak saptandı. Bu oranlardaki değişimlere rağmen hastaların 28 günlük mortalitelerinde değişiklik bulunmadı.

İnme başvuruları sıklığı, pandemi döneminde sayılar azalmış olmasına rağmen toplam acil servis başvurularının da azalması nedeniyle artmış olarak görülmektedir. Ayrıca verilerimizin kısıtlı bir örneklem içerisinde yapılmış olması ve popülasyonun yaş ortalaması göz önünde bulundurulduğunda genelleştirilebilir bir yorumda bulunmak güçleşmektedir. Bu nedenle daha farklı popülasyonları kapsayan, çok merkezli çalışmalar oluşturularak bu konu hakkında genel bir kaniye ulaşılabilir.

8. KAYNAKÇA

- [1] R. L. Sacco *vd.*, “An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association”, *Stroke*, c. 44, sy 7, ss. 2064-2089, Tem. 2013, doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.
- [2] V. L. Feigin *vd.*, “Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010”, *Lancet*, c. 383, sy 9913, ss. 245-254, Oca. 2014, doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.
- [3] GBD 2016 Neurology Collaborators, “Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016”, *Lancet Neurol*, c. 18, sy 5, ss. 459-480, May. 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- [4] P. Huang *vd.*, “Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion”, *Radiology*, c. 295, sy 1, ss. 22-23, Nis. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200330.
- [5] “WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard”. <https://covid19.who.int> (erişim 01 Nisan 2023).
- [6] B. Bikdeli *vd.*, “COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review”, *J Am Coll Cardiol*, c. 75, sy 23, ss. 2950-2973, Haz. 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- [7] M. B. Malas, I. N. Naazie, N. Elsayed, A. Mathlouthi, R. Marmor, ve B. Clary, “Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis”, *EClinicalMedicine*, c. 29, s. 100639, Ara. 2020, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
- [8] J. A. Hippensteel, E. L. Burnham, ve S. E. Jolley, “Prevalence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19”, *Br J Haematol*, c. 190, sy 3, ss. e134-e137, Ağu. 2020, doi: 10.1111/bjh.16908.
- [9] P. Demelo-Rodríguez *vd.*, “Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels”, *Thromb Res*, c. 192, ss. 23-26, Ağu. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.
- [10] J. R. Rey *vd.*, “[Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19]”, *Rev Esp Cardiol*, c. 73, sy 9, ss. 769-771, Eyl. 2020, doi: 10.1016/j.recesp.2020.05.013.
- [11] E. Cantador *vd.*, “Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients”, *J Thromb Thrombolysis*, c. 50, sy 3, ss. 543-547, Eki. 2020, doi: 10.1007/s11239-020-02176-7.
- [12] B. K. Tan *vd.*, “Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis”, *Thorax*, c. 76, sy 10, ss. 970-979, Eki. 2021, doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383.
- [13] A. M. Nia, V. M. Srinivasan, R. R. Lall, ve P. Kan, “COVID-19 and Stroke Recurrence by Subtypes: A Propensity-Score Matched Analyses of Stroke Subtypes in 44,994 Patients”, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, c. 31, sy 8, s. 106591, Ağu. 2022, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106591.
- [14] X. Qi, K. A. Keith, ve J. H. Huang, “COVID-19 and stroke: A review”, *Brain Hemorrhages*, c. 2, sy 2, ss. 76-83, Haz. 2021, doi: 10.1016/j.hest.2020.11.001.
- [15] U. Gorgulu, H. Bayındır, H. Bektas, A. E. Kayipmaz, ve I. San, “Coexistence of neurological diseases with Covid-19 pneumonia during the pandemic period”, *J Clin Neurosci*, c. 91, ss. 237-242, Eyl. 2021, doi: 10.1016/j.jocn.2021.06.041.
- [16] E. Altunışık ve A. Arık, “Decreased Stroke Applications During Pandemic: Collateral Effects of COVID-19”, *tnd*, c. 27, sy 2, ss. 171-175, Haz. 2021, doi: 10.4274/tnd.2021.50133.

- [17] K. Aho, P. Harmsen, S. Hatano, J. Marquardsen, V. E. Smirnov, ve T. Strasser, "Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study", *Bull World Health Organ*, c. 58, sy 1, ss. 113-130, 1980.
- [18] R. Lozano vd., "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010", *Lancet*, c. 380, sy 9859, ss. 2095-2128, Ara. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- [19] "World Stroke Day 2022". <https://www.who.int/srilanka/news/detail/29-10-2022-world-stroke-day-2022> (erişim 01 Nisan 2023).
- [20] Mehmet Akif Topçuoğlu, "Mehmet Akif Topçuoğlu. Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. *Turk J Neurol*. 2022; 28(4): 200-211".
- [21] G. A. Donnan, M. Fisher, M. Macleod, ve S. M. Davis, "Stroke", *Lancet*, c. 371, sy 9624, ss. 1612-1623, May. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7.
- [22] H. P. Adams vd., "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment", *Stroke*, c. 24, sy 1, ss. 35-41, Oca. 1993, doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [23] J. M. Wardlaw, M. S. Dennis, R. I. Lindley, R. J. Sellar, ve C. P. Warlow, "The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke", *J Neurol*, c. 243, sy 3, ss. 274-279, Mar. 1996, doi: 10.1007/BF00868526.
- [24] J. Hzecka ve Z. Stelmasiak, "[Practical significance of ischemic stroke OSCP (Oxfordshire Community Stroke Project) classification]", *Neurol Neurochir Pol*, c. 34, sy 1, ss. 11-22, 2000.
- [25] J. Bamford, P. Sandercock, M. Dennis, J. Burn, ve C. Warlow, "Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction", *Lancet*, c. 337, sy 8756, ss. 1521-1526, Haz. 1991, doi: 10.1016/0140-6736(91)93206-o.
- [26] S. K. Feske, "Ischemic Stroke", *Am J Med*, c. 134, sy 12, ss. 1457-1464, Ara. 2021, doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027.
- [27] S. Love, "Oxidative Stress in Brain Ischemia", *Brain Pathology*, c. 9, sy 1, ss. 119-131, 1999, doi: 10.1111/j.1750-3639.1999.tb00214.x.
- [28] D. J. Rossi, T. Oshima, ve D. Attwell, "Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake", *Nature*, c. 403, sy 6767, ss. 316-321, Oca. 2000, doi: 10.1038/35002090.
- [29] M. Szatkowski, B. Barbour, ve D. Attwell, "Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reversed electrogenic glutamate uptake", *Nature*, c. 348, sy 6300, ss. 443-446, Kas. 1990, doi: 10.1038/348443a0.
- [30] Özel, T., "İskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme", doi: Özel T. İskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme. Trd Sem 2021; 9: 189-203.
- [31] R. L. Sacco, "Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke", *Neurology*, c. 49, sy 5 Suppl 4, ss. S39-44, Kas. 1997, doi: 10.1212/wnl.49.5_suppl_4.s39.
- [32] D. O. Kleindorfer vd., "2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association", *Stroke*, c. 52, sy 7, ss. e364-e467, Tem. 2021, doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
- [33] T. D. Musuka, S. B. Wilton, M. Traboulsi, ve M. D. Hill, "Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical", *CMAJ*, c. 187, sy 12, ss. 887-893, Eyl. 2015, doi: 10.1503/cmaj.140355.
- [34] E. M. Arsava vd., "Diagnosis Of Ischemic Stroke: Guidelines Of Turkish Society Of Cerebrovascular Diseases – 2015", *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, c. 21, ss. 80-84, Ağu. 2015, doi: 10.5505/tbdhd.2015.77486.

- [35] W. J. Powers *vd.*, “2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association”, *Stroke*, c. 49, sy 3, ss. e46-e110, Mar. 2018, doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [36] B. Long ve A. Koyfman, “Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Stroke Mimics”, *J Emerg Med*, c. 52, sy 2, ss. 176-183, Şub. 2017, doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.021.
- [37] S. F. Zaidi *vd.*, “Stroke care: initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke”, *J Neurointerv Surg*, c. 9, sy 7, ss. 631-635, Tem. 2017, doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012476.
- [38] A. Aghaebrahim *vd.*, “Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy”, *J Neurointerv Surg*, c. 9, sy 4, ss. 340-345, Nis. 2017, doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012324.
- [39] G. Thomalla *vd.*, “MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset”, *N Engl J Med*, c. 379, sy 7, ss. 611-622, Ağu. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
- [40] D. S. Liebeskind *vd.*, “Collateral Circulation in Thrombectomy for Stroke After 6 to 24 Hours in the DAWN Trial”, *Stroke*, c. 53, sy 3, ss. 742-748, Mar. 2022, doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034471.
- [41] W. Wu *vd.*, “Relationship between Blood Pressure and Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Administered Lytic Medication in the TIMS-China Study”, *PLoS One*, c. 11, sy 2, s. e0144260, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0144260.
- [42] F. Perini, A. De Boni, M. Marcon, I. Bolgan, M. Pellizzari, ve L. D. Dionisio, “Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke”, *J Neurol Sci*, c. 297, sy 1-2, ss. 52-54, Eki. 2010, doi: 10.1016/j.jns.2010.06.025.
- [43] K. Butcher *vd.*, “Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation”, *Stroke*, c. 41, sy 1, ss. 72-77, Oca. 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563767.
- [44] J. C. Rose ve S. A. Mayer, “Optimizing blood pressure in neurological emergencies”, *Neurocrit Care*, c. 1, sy 3, ss. 287-299, 2004, doi: 10.1385/NCC:1:3:287.
- [45] Z. M. Chen *vd.*, “Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups”, *Stroke*, c. 31, sy 6, ss. 1240-1249, Haz. 2000, doi: 10.1161/01.str.31.6.1240.
- [46] R. Oza, K. Rundell, ve M. Garcellano, “Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention”, *Am Fam Physician*, c. 96, sy 7, ss. 436-440, Eki. 2017.
- [47] K. Bhatia *vd.*, “Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”, *Stroke*, c. 52, sy 6, ss. e217-e223, Haz. 2021, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033033.
- [48] A.-H. Cho *vd.*, “Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report”, *Cerebrovasc Dis*, c. 25, sy 6, ss. 572-579, 2008, doi: 10.1159/000132204.
- [49] M. Yüce, E. Filiztekin, ve K. G. Özkaya, “COVID-19 diagnosis -A review of current methods”, *Biosens Bioelectron*, c. 172, s. 112752, Oca. 2021, doi: 10.1016/j.bios.2020.112752.
- [50] “WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020”. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (erişim 09 Nisan 2023).
- [51] “WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard”. <https://covid19.who.int> (erişim 09 Nisan 2023).
- [52] “Covid19”. <https://covid19.saglik.gov.tr/> (erişim 09 Nisan 2023).

- [53] M. Hoffmann *vd.*, “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor”, *Cell*, c. 181, sy 2, ss. 271-280.e8, Nis. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [54] W. Sungnak *vd.*, “SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes”, *Nat Med*, c. 26, sy 5, Art. sy 5, May. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
- [55] E. L. Fosbøl *vd.*, “Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality”, *JAMA*, c. 324, sy 2, ss. 168-177, Tem. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.11301.
- [56] G. Mancía, F. Rea, M. Ludergrani, G. Apolone, ve G. Corrao, “Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19”, *N Engl J Med*, c. 382, sy 25, ss. 2431-2440, Haz. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
- [57] Z. Xu *vd.*, “Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome”, *The Lancet Respiratory Medicine*, c. 8, sy 4, ss. 420-422, Nis. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [58] C. Huang *vd.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China”, *Lancet*, c. 395, sy 10223, ss. 497-506, Şub. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [59] S. Umakanthan *vd.*, “Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)”, *Postgrad Med J*, c. 96, sy 1142, ss. 753-758, Ara. 2020, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
- [60] J. Sun *vd.*, “COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives”, *Trends Mol Med*, c. 26, sy 5, ss. 483-495, May. 2020, doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008.
- [61] *Therapeutics and COVID-19: living guideline*. içinde WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization, 2022. Erişim: 10 Nisan 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582436/>
- [62] D. Cozzi *vd.*, “Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome”, *Radiol Med*, c. 125, sy 8, ss. 730-737, Ağu. 2020, doi: 10.1007/s11547-020-01232-9.
- [63] E. Martínez Chamorro, A. Díez Tascón, L. Ibáñez Sanz, S. Ossaba Vélez, ve S. Borruel Nacenta, “Radiologic diagnosis of patients with COVID-19”, *Radiologia (Engl Ed)*, c. 63, sy 1, ss. 56-73, 2021, doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001.
- [64] L. Lan *vd.*, “Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19”, *JAMA*, c. 323, sy 15, ss. 1502-1503, Nis. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2783.
- [65] I. Arevalo-Rodriguez *vd.*, “False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review”, *PLoS One*, c. 15, sy 12, s. e0242958, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0242958.
- [66] W. Alhazzani *vd.*, “Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”, *Crit Care Med*, c. 48, sy 6, ss. e440-e469, Haz. 2020, doi: 10.1097/CCM.0000000000004363.
- [67] J. J. Marini ve L. Gattinoni, “Management of COVID-19 Respiratory Distress”, *JAMA*, c. 323, sy 22, ss. 2329-2330, Haz. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6825.
- [68] M. J. Tobin, “Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles”, *Am J Respir Crit Care Med*, c. 201, sy 11, ss. 1319-1320, Haz. 2020, doi: 10.1164/rccm.202004-1076ED.
- [69] F. Al-Ani, S. Chehade, ve A. Lazo-Langner, “Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review”, *Thromb Res*, c. 192, ss. 152-160, Ağu. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039.

- [70] X. Zhang, X. Yang, H. Jiao, ve X. Liu, “Coagulopathy in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis”, *Aging (Albany NY)*, c. 12, sy 24, ss. 24535-24551, Kas. 2020, doi: 10.18632/aging.104138.
- [71] N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, ve Z. Sun, “Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy”, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, c. 18, sy 5, ss. 1094-1099, May. 2020, doi: 10.1111/jth.14817.
- [72] L. C. Lund vd., “Prophylactic anticoagulation with low molecular weight heparin in COVID-19: cohort studies in Denmark and Sweden”, *Clin Microbiol Infect*, c. 28, sy 9, s. 1291.e1-1291.e5, Eyl. 2022, doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.006.
- [73] “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 | NEJM”. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436> (erişim 11 Nisan 2023).
- [74] S. Hong, H. Wang, Z. Zhang, ve L. Qiao, “The roles of methylprednisolone treatment in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis”, *Steroids*, c. 183, s. 109022, Tem. 2022, doi: 10.1016/j.steroids.2022.109022.
- [75] X. Yao vd., “In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)”, *Clinical Infectious Diseases*, c. 71, sy 15, ss. 732-739, Tem. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- [76] O. of the Commissioner, “Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine”, *FDA*, 16 Haziran 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and> (erişim 11 Nisan 2023).
- [77] L. Dong, S. Hu, ve J. Gao, “Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)”, *Drug Discoveries & Therapeutics*, c. 14, sy 1, ss. 58-60, 2020, doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
- [78] M. Imran vd., “Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19”, *Molecules*, c. 26, sy 19, s. 5795, Eyl. 2021, doi: 10.3390/molecules26195795.
- [79] E. Mahase, “Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports”, *BMJ*, c. 375, s. n2422, Eki. 2021, doi: 10.1136/bmj.n2422.
- [80] E. Mathieu vd., “Coronavirus Pandemic (COVID-19)”, *Our World in Data*, Mar. 2020, Erişim: 13 Nisan 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- [81] “T.C. Sağlık Bakanlığı”. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/> (erişim 13 Nisan 2023).
- [82] J. Lopez Bernal vd., “Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant”, *N Engl J Med*, c. 385, sy 7, ss. 585-594, Ağu. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2108891.
- [83] M. D. Tanriover vd., “Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey”, *Lancet*, c. 398, sy 10296, ss. 213-222, Tem. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X.
- [84] S. T. I. Pavel vd., “Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2”, *Vaccines (Basel)*, c. 9, sy 11, s. 1266, Kas. 2021, doi: 10.3390/vaccines9111266.
- [85] F. A. Klok vd., “Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19”, *Thrombosis Research*, c. 191, ss. 145-147, Tem. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- [86] S. Middeldorp vd., “Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19”, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, c. 18, sy 8, ss. 1995-2002, Ağu. 2020, doi: 10.1111/jth.14888.

- [87] J. Helms *vd.*, “High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study”, *Intensive Care Med*, c. 46, sy 6, ss. 1089-1098, Haz. 2020, doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- [88] F. L. Wright *vd.*, “Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection”, *Journal of the American College of Surgeons*, c. 231, sy 2, s. 193, Ağu. 2020, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.
- [89] V. G. Puelles *vd.*, “Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2”, *N Engl J Med*, s. NEJMc2011400, May. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2011400.
- [90] A. J. Gale, “Continuing education course #2: current understanding of hemostasis”, *Toxicol Pathol*, c. 39, sy 1, ss. 273-280, Oca. 2011, doi: 10.1177/0192623310389474.
- [91] M. Ackermann *vd.*, “Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19”, *N Engl J Med*, c. 383, sy 2, ss. 120-128, Tem. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- [92] J. Loo, D. A. Spittle, ve M. Newnham, “COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms”, *Thorax*, c. 76, sy 4, ss. 412-420, Nis. 2021, doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
- [93] G. Goshua *vd.*, “Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study”, *The Lancet Haematology*, c. 7, sy 8, ss. e575-e582, Ağu. 2020, doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
- [94] C. S. Whyte, G. B. Morrow, J. L. Mitchell, P. Chowdary, ve N. J. Mutch, “Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19”, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, c. 18, sy 7, ss. 1548-1555, Tem. 2020, doi: 10.1111/jth.14872.
- [95] E. M. Golebiewska ve A. W. Poole, “Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond”, *Blood Reviews*, c. 29, sy 3, ss. 153-162, May. 2015, doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003.
- [96] E. D. Hottz *vd.*, “Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19”, *Blood*, c. 136, sy 11, ss. 1330-1341, Eyl. 2020, doi: 10.1182/blood.2020007252.
- [97] J. E. Sadler, “Biochemistry and Genetics of Von Willebrand Factor”, *Annual Review of Biochemistry*, c. 67, sy 1, ss. 395-424, 1998, doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.395.
- [98] L. C. Price, C. McCabe, B. Garfield, ve S. J. Wort, “Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens!”, *European Respiratory Journal*, c. 56, sy 1, Tem. 2020, doi: 10.1183/13993003.01608-2020.
- [99] C. K. Chan ve P. M. Vanhoutte, “Hypoxia, vascular smooth muscles and endothelium”, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, c. 3, sy 1, ss. 1-7, Şub. 2013, doi: 10.1016/j.apsb.2012.12.007.
- [100] C. K. Chan ve P. M. Vanhoutte, “Hypoxia, vascular smooth muscles and endothelium”, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, c. 3, sy 1, ss. 1-7, Şub. 2013, doi: 10.1016/j.apsb.2012.12.007.
- [101] C. Clodfelder *vd.*, “Delayed care in myocardial infarction and ischemic stroke patients during the COVID-19 pandemic”, *Am J Emerg Med*, c. 54, s. 326.e1-326.e4, Nis. 2022, doi: 10.1016/j.ajem.2021.10.023.
- [102] A. Bersano *vd.*, “Stroke care during the COVID-19 pandemic: experience from three large European countries”, *Eur J Neurol*, c. 27, sy 9, ss. 1794-1800, Eyl. 2020, doi: 10.1111/ene.14375.
- [103] R. G. Nogueira *vd.*, “Global impact of COVID-19 on stroke care”, *Int J Stroke*, c. 16, sy 5, ss. 573-584, Tem. 2021, doi: 10.1177/1747493021991652.
- [104] D. Richter *vd.*, “Analysis of Nationwide Stroke Patient Care in Times of COVID-19 Pandemic in Germany”, *Stroke*, c. 52, sy 2, ss. 716-721, Oca. 2021, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033160.

- [105] C. Balucani *vd.*, “Exploring the Collateral Damage of the COVID-19 Pandemic on Stroke Care: A Statewide Analysis”, *Stroke*, c. 52, sy 5, ss. 1822-1825, May. 2021, doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034150.
- [106] H. Diegoli *vd.*, “Decrease in Hospital Admissions for Transient Ischemic Attack, Mild, and Moderate Stroke During the COVID-19 Era”, *Stroke*, c. 51, sy 8, ss. 2315-2321, Ağu. 2020, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030481.
- [107] A. de Havenon *vd.*, “A Rapid Decrease in Stroke, Acute Coronary Syndrome, and Corresponding Interventions at 65 United States Hospitals Following Emergence of COVID-19”, *medRxiv*, s. 2020.05.07.20083386, May. 2020, doi: 10.1101/2020.05.07.20083386.
- [108] R. Bhatia *vd.*, “Clinical profile and outcome of non-COVID strokes during pandemic and the pre pandemic period: COVID-Stroke Study Group (CSSG) India”, *J Neurol Sci*, c. 428, s. 117583, Eyl. 2021, doi: 10.1016/j.jns.2021.117583.
- [109] L. A. Rinkel *vd.*, “Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke care”, *J Neurol*, c. 268, sy 2, ss. 403-408, Şub. 2021, doi: 10.1007/s00415-020-10069-1.
- [110] S. John *vd.*, “Clinical characteristics and admission patterns of stroke patients during the COVID 19 pandemic: A single center retrospective, observational study from the Abu Dhabi, United Arab Emirates”, *Clin Neurol Neurosurg*, c. 199, s. 106227, Ara. 2020, doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106227.