



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

COVID-19 PNÖMONİSİ Eř ZAMANLI İSKEMİK İNMEDE
İMMUNOTROMBOTİK BELİRTEÇLER

Dr. Muhammet Duran BAYAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİğİ

COVID-19 PNÖMONİSİ Eř ZAMANLI İSKEMİK İNMEDE
İMMUNOTROMBOTİK BELİRTEÇLER

Dr. Muhammet Duran BAYAR

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Birgöl BAşTAN TÜZÜN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID-19.....	3
2.1.1. Sars-Cov-2'nin Genomik Yapısı Ve Biyolojik Özellikleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Tanı	5
2.1.4. Klinik Özellikler.....	6
2.1.5. Sinir Sistemi Tutulumu	8
2.1.5.1. Periferik sinir sistemi ve kas hastalıkları semptomları.....	9
2.1.5.1.1 Tat ve Koku Bozuklukları.....	9
2.1.5.1.1 Guillain-Barré Sendromu.....	9
2.1.5.1.1 Miyopati.....	10
2.1.5.2. Merkezi sinir sistemi hastalıkları ve/veya semptomları.....	11
2.1.5.2.1. Baş Ağrısı.....	11
2.1.5.2.2. Menenjit/Ensefalit.....	11
2.1.5.2.3. Epileptik Nöbetler.....	12
2.1.5.2.4. Miyelit ve Ensefalomiyelit.....	13
2.1.5.2.5. Serebrovasküler Hastalıklar.....	14
2.1.5.2.5.1 COVID-19 Hastalarında inme insidansı.....	14
2.1.5.2.5.2 COVID-19 Hastalarında İnme Risk	
Faktörleri.....	14
2.1.5.2.5.3 İnme Gelişen COVID-19 Hastalarının	
Özellikleri	15
2.1.6. COVID-19 da İskemik İnme Patogenezi	16

2.1.6.1.Endotel Disfonksiyonu.....	16
2.1.6.2.Sitokinler.....	17
2.1.6.3.Kompleman Aktivasyonu	18
2.1.6.4.Nötrofil Ekstraselüler Tuzak (NET).....	19
2.1.6.5.Trombosit Aktivasyonu	21
2.1.6.6.Hipoksi.....	21
2.1.6.7.Kardiyoembolizm.....	22
2.1.6.8.Antifosfolipid Antikorlar.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. ETİK KURUL İZNİ.....	23
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	23
3.2.1. Dahil Etme Kriterleri.....	23
3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	23
3.3. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ.....	24
3.4. ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).....	27
3.5. İSTATİSTİK.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41
8. EKLER.....	50
9. ÖZGEÇMİŞ.....	54

TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Özlem Çokar'a,

Uzmanlık eğitim sürem içinde eğitimime desteğini her zaman hissettiğim, bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimliğimin yapıtaşlarını oluşturan, iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan ve tezimin son hali almasında yardımcı olan, değerli hocam Doç. Dr. Birgül BAŞTAN TÜZÜN'e,

Muazzam bilgi ve birikimiyle yol gösterici olan, tezimin başlığından tartışmasına kadar büyük emeği olan değerli hocam Prof.Dr. Erdem TÜZÜN'e

Dört yıllık bu süreçte tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarımıza,

Asistanlığım süresince benimle benzer yolculuları yaşamakta olan bir sürü arkadaş edinme şansım oldu ama bazıları dostluk kardeşlik oldu benim için yanımda hep var olan ve bundan sonra hep olmalarını isteyeceğim dostlarım Uzm. Dr. Mustafa EFE ve Uzm. Dr. Begüm Yıldırım başta olmak üzere asistanlığım boyunca tanıma şansı edindiğim tüm arkadaşlarıma;

Bu günlere gelmemde en büyük payı olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, ihtiyacım olduğu her an arkamda olduklarını bildiğim aileme;

Uzmanlık eğitimim süresince nazımı çeken, her zaman yanımda ve destekçim olan, anlayışı, sabrıyla varlığını ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Büşra Şişman'a

Sonsuz Sevgi ve Teşekkürlerimle...

Dr. Muhammet Duran Bayar,2022

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ACE2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomiyelitli
AF	: Atrial Fibrilasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Angiyografi
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus Disease 2019)
C5a	: Kompleman 5a
CoV	: Koronavirüs
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
cf-DNA	: Circulating free DNA
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DPI	: Difenil İyodonyum
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
E	: Envelope; Zarf Protein
EEG	: Elektroensefalografi
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBS	: Guillain-Barré sendromu
H3Cit	: Sitruiline histone 3
HIF	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
IL	: İnterlökin
LPS	: Lipopolisakkarit
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MERS-CoV	: Ortadoğu Respiratuar Sendromu Corona Virüs

M	: Membran Protein
mRS	: Modifiye Rankin Skalası
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MPO	: Miyeloperoksidaz
NET	: Nötrofil Ekstraselüler Tuzak
NIHSS	: ‘National Institutes Health Stroke Score’; Uluslararası Sağlık Enstitüleri İnme değerlendirme skoru
N	: Nükleokapsid Proteini
NE	: Nötrofil Elastaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NLR	: Nötrofil/Lenfosit oranı
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PFO	: Patent Foramen Ovale
PMA	: Forbol 12-miristat 13-asetat
PNS	: Periferik Sinir Sistemi
PS	: Fosfatidilserin
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom Corona Virüs
ssRNA	: Pozitif İplikli Ribonükleik asit
S	: Spike Glikoprotein
SEK	: Spontan Ekokontrast
TOAST	: Trial of Org 10172 in Akut Stroke Treatment
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TMPRSS2	: Transmembran Proteaz Serin 2
TF	: Doku Faktörü
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TEE	: Transözofagial Ekokardiyografi
vWF	: Von Willebrand Faktörü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüs Sınıflaması.....	3
Şekil 2: Koronavirüs yapısı.....	4
Şekil 3: Covid-19 ilişkili nörolojik komplikasyonlar.....	8
Şekil 4: Koagülasyon kaskadı.....	18
Şekil 5: Sytox Green DNA boyası ile boyanmış NET'in fluoresan görüntüsü.....	20
Şekil 6: Modifiye Rankin Skalası.....	26
Şekil 7: Hasta gruplarının serum sitrüline histon H3 (H3Cit), IL-8 ve C5a seviyeleri.....	32
Şekil 8: Hasta gruplarının serum IL-8 ve sitrüline histon H3 (H3Cit) seviyeleri arasındaki korelasyon	33
Şekil 9: Covid-19 pnömonisi+ akut iskemik inme ve Covid-19 pnömonisi olmayan akut iskemik inme hastalarında H3Cit, IL-8 ve C5a düzeylerinin TOAST kriterleri alt gruplarına dağılım.....	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.....	28
Tablo 2: Hastaların Vasküler Risk Faktörleri.....	28
Tablo 3: Hasta Gruplarının TOAST Sınıflaması.....	29
Tablo 4: İnme Şiddeti, YBÜ Kabul ve Ölüm Sayılarının Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 5: Hasta Gruplarının Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Parametreleri.....	31



ÖZET

COVID-19 PNÖMONİSİ EŞ ZAMANLI İSKEMİK İNMEDE İMMUNOTROMBOTİK BELİRTEÇLER

Amaç: Covid-19 pnömonisinin iskemik inme riskini arttırdığı bilinmektedir. Etyopatogenezinde endotel disfonksiyonu, vaskülit, inflamasyon ve immunotromboz gibi mekanizmaların sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Önerilen bir hipotezde, virüs kaynaklı hiperkoagulopati nedeniyle arteriyel tromboz oluşmasıdır. Bizim bu çalışmada amacımız; Covid-19 hastalarında ortaya çıkan akut iskemik inmenin özelliklerine dair elde ettiğimiz verileri ortaya koymak ve virüs kaynaklı hiperkoagulopatinin etyolojisinde nötrofil ekstraselüler tuzak (NET) formasyonunun (NETosis) yer aldığına kanıt sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi gören covid 19-pnömonisi ile eş zamanlı iskemik inme olan hastalar (1. grup; n= 26, 7K, 67,5±13) çalışmamıza alındı. Kontrol grubu olarak covid 19 olmayan iskemik inmesi olan (2. grup; n= 32, 13K, 62,6±17,9) ve covid-19 pnömonisi (3. grup; n=24, 7K, 63,6±15,6) olan hastalar alındı. Hastaların klinik özellikleri, nörogörüntüleme ve toraks BT bulguları, laboratuvar bulguları ile inme özellikleri olarak NIHSS skoru, mRS, TOAST sınıflaması kaydedildi. Hastaların yatışının ilk haftasında alınan serum örneklerinde IL-8, sitrüline histon 3 (H3Cit) ve C5a düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: H3Cit düzeyi Covid-19 pnömonisi olan akut iskemik inme grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek belirlendi (sırasıyla, p=0,05 ve p=0,02). Diğer çalışma grupları karşılaştırılabilir IL-8 ve C5a seviyeleri gösterdi Covid-19 enfeksiyonu olan veya olmayan akut iskemik inmeli hastalarının inme etiyolojik alt grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. COVID-19 enfeksiyonu olan akut iskemik inme hastaları, kontrol gruplarına göre nispeten yüksek beyaz kan hücresi, lenfosit, nötrofil, D-dimer, C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyeleri gösterdi. H3Cit seviyeleri klinik/prognostik özellikler ve inflamasyon parametreleri ile korele değildi. H3Cit ve IL-8 seviyeleri, inme olmayan COVID-19 hastalarında korelasyon gösterdi, ancak COVID-19 pozitif veya negatif akut iskemik inmeli hastalarda korelasyon göstermedi.

Sonuç: COVID-19 ile ilgili akut iskemik inmeli hastalarda artan inflamasyon parametreleri ve H3Cit seviyeleri, NETosis’ in arteriyel tromboza duyarlılıęa neden olabileceęini dűşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19; iskemik inme; sitruline histon H3; NETosis; IL-8



ABSTRACT

IMMUNOTHROMBOTIC MARKERS IN ISCHEMIC STROKE WITH COVID-19 PNEUMONIA

Background: Prevalence of acute ischemic stroke (AIS) is increased in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. It is thought that mechanisms such as endothelial dysfunction, vasculitis, inflammation and immunothrombosis may be responsible in its etiopathogenesis. A proposed hypothesis is increased virus-induced propensity to hypercoagulation resulting in arterial thrombosis. Our aim was to reveal the data we have obtained on the characteristics of acute ischemic stroke in Covid-19 patients and provide evidence regarding the involvement of neutrophil extracellular trap (NET) formation (NETosis) in COVID-19 related AIS.

Methods: Patients with covid 19-pneumonia and acute ischemic stroke (1st group; n= 26, 7F, 67.5±13) who were hospitalized in our hospital between April 2020 and August 2021 were included in our study. As the control group, non-covid 19 ischemic stroke (2nd group; n= 32, 13F, 62.6±17.9) and only covid-19 pneumonia (3rd group; n=24, 7F, 63.6±15, 6) patients were included. The clinical features of the patients, neuroimaging and thorax CT findings, laboratory findings, and stroke characteristics were recorded as The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified rankin scale(mRS), and TOAST classification. Citrulline histone 3 (H3Cit) (marker of NETosis), IL-8 and C5a levels (mediators associated with NETosis) were determined by ELISA method in serum samples taken in the first week of hospitalization.

Results: H3Cit levels were significantly higher in COVID-19+ AIS patients, whereas all study groups showed comparable IL-8 and C5a levels. There were no significant differences among etiological subgroups of AIS patients with or without COVID-19 infection. AIS patients with COVID-19 infection showed relatively increased white blood cell, lymphocyte, neutrophil, D-dimer, C-reactive protein and procalcitonin levels than control groups. H3Cit levels did not correlate with clinical/prognostic features and inflammation parameters. H3Cit and IL-8 levels were correlated in COVID-19 patients without stroke but not in COVID-19 positive or negative AIS patients.

Conclusion: Increased levels of inflammation parameters and H3Cit in COVID-19 related AIS suggest that NETosis may cause susceptibility to arterial thrombosis. However, H3Cit levels do not correlate with clinical severity measures and inflammation parameters diminishing the prognostic biomarker value of NETosis factors. Moreover, the link between IL-8 and NETosis appears to be abolished in AIS.

Key words: COVID-19; ischemic stroke; citrullinated histone H3; NETosis; IL-8



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı semptomlarıyla başvuran bir grup insana atipik pnömoni teşhisi konuldu (1). Bu hastalardan alınan bronkoalveoler lavaj örneklerinden yapılan genomik dizileme sonucunda; yarasa kaynaklı şiddetli akut respiratuar sendrom β -corona virüs (bat-SL-CoVZXC21) ile 85% genomik benzerlik gösteren bir β -coronavirüs varyantı tespit edildi. Bu virüsün 2002 yılında Guangdong, Çin'de tespit edilen SARS-CoV (Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom Corona Virüs) ile 79%, 2012 yılında Suudi Arabistan'da tespit edilen MERS-CoV (Ortadoğu Respiratuar Sendromu Corona Virüs) ile 50% genomik benzerliği olduğu gösterildi (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu tablo SARS-CoV-2 nedeni coronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) olarak isimlendirildi

Covid-19 ile enfekte olan kişilerde ortaya çıkan klinik tablo asemptomatik klinikle seyredebileceği gibi, hipoksik solunum yetmezliği, septik şok ve multiorgan yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda görülebilir. Hastalık evreleri hafif, orta, şiddetli, kritik olmak üzere sınıflandırılabilir. Covid-19 vakalarının büyük çoğunluğu (81%) hafif tabloda yer almaktadır. Bu tabloda öksürük, subfebril ateş, nazal konjesyon, baş ağrısı, dizziness, kas ağrıları ve diyare gibi semptomlar görülmektedir. Orta düzeyli evre de solunumsal semptomlar daha belirgindir, bu tabloda takipne, nefes darlığı, öksürük ve dirençli ateş görülebilmekle birlikte şiddetli hastalık belirtileri ve semptomları mevcut değildir. Şiddetli hastalık evresinde ise hastalar şiddetli pnömoni ile başvurur. Klinik olarak ise şiddetli dispne, takipne (solunum hızı >30 /dakika), saturasyon düşüklüğü ($SpO_2 <93$) saptanması ve/veya toraks BT görüntülemesinde %50 den fazla akciğer infiltrasyonu saptanması şiddetli hastalık evresi özellikleri arasında sayılabilir. (4,5). Covid-19 enfeksiyonu ile enfekte olan kişilerde solunum sistemi dışında gastrointestinal sistem, üriner sistem, kardiyak sistem ve sinir sisteminin tutulumuna bağlı semptom ve bulgular görülebilmektedir. Solunum sistemi dışındaki tutulumlar çoğunlukla şiddetli hastalık evresinde izlenmektedir (6)

Dünya inme organizasyonunun (DSÖ) verilerine göre covid -19 hastalarında inme görülme ihtimali %5 olarak belirtilmiş. (7) İnme insidansının 55-60 yaş arasında %1-3 olduğu düşünüldüğünde hastalık inme riskini yaklaşık 1,5 kat oranında arttırıyor. Bu noktada nörolojinin morbidite ve mortalite açısından en önemli bölümünü oluşturan inmeli hasta grupları ve Covid-19 hastalığı arasındaki ilişkinin sorgulanmasının zorunlu olduğu görülüyor.

Covid 19 ilişkili inme vakaları arasında hemorajik inme bildirilmiş olmakla birlikte büyük kısmını iskemik inmeler oluşturmaktadır. (8,9,10,11) İskemik inme etyolojisinde mevcut veriler ışığında en başta sorumlu tutulan mekanizma hiperkoagulopatidir. Hastalığın tetiklediği hiperkoagulopatinin moleküler düzeyde incelenmesi tedavi ve profilaksi açısından önem arz etmektedir. Yapılan araştırmalarda endotel ve nötrofil kaynaklı faktörlerin ve bunların tetiklediği yollar sonucunda üretilen moleküllerin düzeylerinin iskemik inmeye arteriyel trombüs oluşumuna sebep olarak ya da paradoksal emboli mekanizması ile sebep olabileceği düşünülmektedir. (12)

Biz bu çalışmada covid 19 tanısı ile eş zamanlı iskemik inmeli hastalar ile kontrol grubu olarak aldığımız covid 19 olmayan iskemik inmeli hastaların venöz kan örneklerinde IL-8(endotel kaynaklı nötrofil kemotaksisini uyarır), C5a(kompleman sistemi ürünü, proinflamatuvar ve protrombotik etkisi var) ve sitruline histon 3(nötrofilden sentezlenen Nötrofil ekstraselluler Traps(NETs)'ın biyo-belirteci,protrombotik molekül) kan düzeylerini kıyaslayarak hiperkoagulasyon ve artmış inflamasyon düzeyinin iskemik inmeyi tetikleyebileceğini ve bu bağlamda kullanılabilecek alternatif molekülleri ortaya koymayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1 Sars-Cov-2'nin Genomik Yapısı ve Biyolojik Özellikleri

Koronavirüsler (CoV'lar), zarfın üzerinde spike glikoproteinlerin bulunması nedeniyle elektron mikroskobu altında taç benzeri bir görünüme sahip pozitif iplikli RNA (+ssRNA) virüslerdir. Coronaviridae ailesinin orthocoronavirinae alt ailesi dört CoV cinsine sınıflandırır: (14,15,16)

- **Alfakoronavirüs** (alphaCoV)
- **Betakoronavirüs** (betaCoV)
- **Deltakoronavirüs** (deltaCoV)
- **Gamakoronavirüs** (gamaCoV)

Order: <i>Nidovirales</i>				
Family: <i>Coronaviridae</i>				
Sub-family	Genus	Sub-genus	Species	Sub-species
<i>Orthocoronaviridae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Duvinacoronavirus</i>	<i>HCoV-229</i>	
		<i>Setracovirus</i>	<i>HCoV-NL63</i>	
	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>	<i>HCoV-HKU1</i>	
			<i>Betacoronavirus 1</i>	<i>HCoV-OC43</i>
		<i>Merbecovirus</i>	<i>MERS-CoV</i>	
		<i>Sarbecovirus</i>	<i>SARS-CoV</i>	
			<i>SARS-CoV2</i>	
	<i>Deltacoronavirus</i>			
	<i>Gammacoronavirus</i>			

Şekil-1 Koronavirüs Sınıflaması

Kaynak: International Committee on taxonomy of viruses,2020

SARS-CoV-2, Orthocoronavirinea alt familyası, betakoronavirüs cinsi içindeki Sarbecovirus alt cinsinde yer alan, pozitif tek sarmallı yaklaşık 65-125 nm uzunluğunda zarflı bir RNA virüsüdür. (14,15,16) SARS – CoV-2; Spike (S) glikoproteini, küçük zarf glikoprotein (E), membran (M) glikoprotein ve nükleokapsid proteini (N) ‘den oluşan 4 ana yapısal proteinden oluşur. (Şekil 2). Bu virüs çift katlı

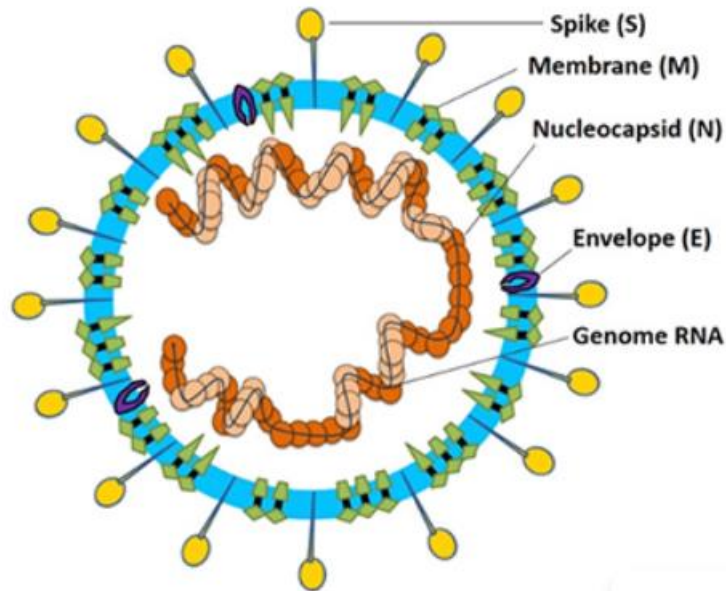
lipid yapıda zarfa sahiptir. Virüs zarf yüzeyinde transmembran bir protein olan, spike (S) adı verilen glikoprotein yapıda çubuksu çıkıntılar vardır.

Spike(S) proteini, virüsün konak hücreye tutunmasında ve girişinde görev alan bir zar proteinidir. S proteini S1 ve S2 den oluşan iki alt birimden oluşmaktadır. S1 alt birimi konak hücrenin Anjiotensin dönüştürücü enzim2(ACE2) reseptörüne bağlanmaktadır. S2 alt birimi ise viral genomların konak hücreye aktarılmasında rol oynar. (16,17,20)

Nükleokapsid (N) proteini ve RNA'nın viral membran (M) proteini ile çevrilmesi ile helikal yapıdaki nükleokapsid oluşur. Nükleokapsid(N) proteini, RNA genomuna bağlanma özelliği dışında virüslerin replikasyonunda ve transkripsiyonunda görev almaktadır. (16,17,20)

Membran(M) proteini, diğer viral yapısal proteinlerle etkileşimleri sonucunda viral zarfın şeklini oluşturur ve viral yapıda en fazla bulunan proteindir. Proteinin antijenik özellik kazanmasında ve virionların hücre içerisinde oluşmasında rol alır. (18,20)

Envelope(E) proteini ise en küçük yapısal proteindir. Viral olgunlaşma da ve virüsün konak hücreye girişinde rol almaktadır. (19,20)



Şekil-2: Koronavirüs yapısı (21)

2.1.2 Epidemiyoloji

Şubat 2022 itibari ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından açıklanan verilere göre 400 milyon dan fazla konfirme edilmiş Covid-19 vakası olup, toplam ölüm sayısı 5.7 milyonu aşmıştır. En çok vaka görülen ülkeler arasında birinci sırada 76 milyonu aşan vaka sayısı ile ABD (Amerika Birleşik Devletleri) olup onu Hindistan, Brezilya ve Fransa takip etmektedir. Türkiye ise 12.5 milyonu geçen vaka sayısı ile dünya genelinde 7. sıradadır. (22)

Hastalığın inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 5 gündür. Hastalık insandan insana esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bulaştırıcılık viral semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlamakta ve 7 gün içerisinde hızla düşmektedir. Semptomatik kişilerin yanı sıra asemptomatik kişilerin de solunum yollarından alınan örneklerde virüs tespit edilebildiğinden, asemptomatik kişiler de bulaştırıcı olabilmektedir. (23)

Viral yük hastalığın prognozu ve şiddeti açısından önemli bir belirteçtir. Ağır hastalarda, yaşlılarda ve etkenle karşılaşma yönünden en riskli meslek olan sağlık çalışanlarında viral yükün daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tüm insanlar covid-19'a duyarlı olmakla birlikte, sağlık çalışanları, yaşlılar, erkekler, komorbitesi olan kişiler, göçmen kamplarında yaşayanlar, bakım ve rehabilitasyon merkezlerindeki insanlar daha fazla risk altındadır. (23)

2.1.3 Tanı

Solunum örneklerinden RT-PCR (ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu) testi Covid-19 tanısı için standart yöntemdir. Kombine burun boğaz sürüntüsü alınarak yapılır. Sensitivitesi %50- 62 arasında değişmektedir. Testin duyarlılığı testin yapılma zamanına test alınma sırasındaki numune yeterliliğine göre değişmektedir. Ek olarak alt solunum yolu örnekleri (bronkoalveolar lavaj örnekleme), üst solunum yolu örneklerine göre daha sensitivitesi daha yüksektir. (28)

Diğer önemli tanı yöntemimiz ise radyolojik görüntülemedir. Direkt grafi ve toraks BT görüntülemeleri kullanılmaktadır. Direkt grafi daha az radyasyon içermesi, hasta başı uygulanabilirliği ve daha kısa sürede sonuçlanabilmesine rağmen erken dönemde hastaların %40'ında patoloji saptanmamıştır. Toraks BT ise çoğunlukla tanı

koymamıza yarayan esas yardımcı tetkiktir. Sensitivitesi %70-93 arasında değişmektedir. En sık bilateral ve periferik yerleşimli alt loblarda belirgin buzlu cam görünümü tanı koydurucudur. (29)

2.1.4 Klinik Özellikler

Covid-19 ile enfekte olan kişilerde ortaya çıkan klinik tablo asemptomatik klinikle seyredebileceği gibi, hipoksik solunum yetmezliği, septik şok ve multiorgan yetmezliğine kadar geniş bir spektrumda görülebilir.

En sık görülen semptomlar arasında ateş (%82), öksürük (%61), yorgunluk (%44), nefes darlığı (%41) yer almaktadır. Bunlarında yanında bulantı, kusma, ishal, miyalji, boğaz ağrısı da sık görülen semptomlar arasındadır. (24)

Bazı çalışmalarda, tat ve koku bozukluğu da sık görülen semptomlar arasında bildirilmiştir. Bu çalışmalarda tat ve koku anormalliklerinin sıklığı ise sırasıyla %52-44 olarak bildirilmiştir. Tat ve koku bozukluğu gibi bazı semptomlar, Covid-19'da diğer viral enfeksiyonlarından daha sık görülse de Covid-19'a spesifik semptomlar veya belirtiler bulunmamaktadır (25)

Hastalık evreleri hafif, orta, şiddetli, kritik olmak üzere sınıflandırılabilir. Covid-19 vakalarının büyük çoğunluğu (81%) hafif tabloda yer almaktadır. %14'ü şiddetli ve %5'i kritiktir (26).

Hafif Hastalık evresi

Hafif hastalık evresindeki hastalar daha çok üst solunum yolu viral enfeksiyonu belirtileri gösterir. Bunlar öksürük, subfebril ateş, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, baş ağrısı, miyalji ve halsizliktir. Ayrıca dispne gibi ciddi semptomların yokluğu ile karakterizedir. Covid-19 vakalarının çoğunluğunu (%81) bu evredeki hasta grubu oluşturmaktadır. (4,26,27). Ayrıca, bu gibi durumlarda radyografi özellikleri de yoktur. Hafif hastalığı olan hastalar hızla ağır veya kritik vakalara dönüşebilir.

Orta Şiddetli Hastalık evresi

Bu hastalar da solunumsal semptomlar daha belirgindir, bu tabloda takipne, nefes darlığı, öksürük ve dirençli ateş görülebilmekle birlikte şiddetli hastalık belirtileri ve semptomları mevcut değildir. (4,27)

Şiddetli Hastalık evresi

Şiddetli hastalık evresinde olan hastalar şiddetli pnömoni ile hastaneye başvurur ve takiplerinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis veya septik şok kliniği gelişebilir. (4,27) Tanı klinikdir ve klinik sunumlar arasında şiddetli dispne, takipne (solunum hızı > 30/dakika), solunum sıkıntısı, ($SpO_2 \leq 93$, $PaO_2/FiO_2 < 300$) ve/veya 24 ile 48 saat içinde %50'den fazla akciğer infiltrasyonu bulunur. (4,27)

Kritik Hastalık evresi

Hastaların %5'i bu evrede yer almaktadır. Bu grupta yer alan hastalarda, mekanik ventilasyon ihtiyacı, sepsis, kardiyak yaralanma, septik şok veya multipl organ disfonksiyonu özelliklerine sahip kritik bir hastalık geliştirebilir. (4,27)

****Covid-19 enfeksiyonu ile enfekte olan kişilerde solunum sistemi dışında gastrointestinal sistem, üriner sistem, kardiyak sistem ve sinir sisteminin tutulumuna bağlı semptom ve bulgular görülebilmektedir. Solunum sistemi dışındaki tutulumlar çoğunlukla şiddetli/kritik hastalık evresinde izlenmektedir (6)**

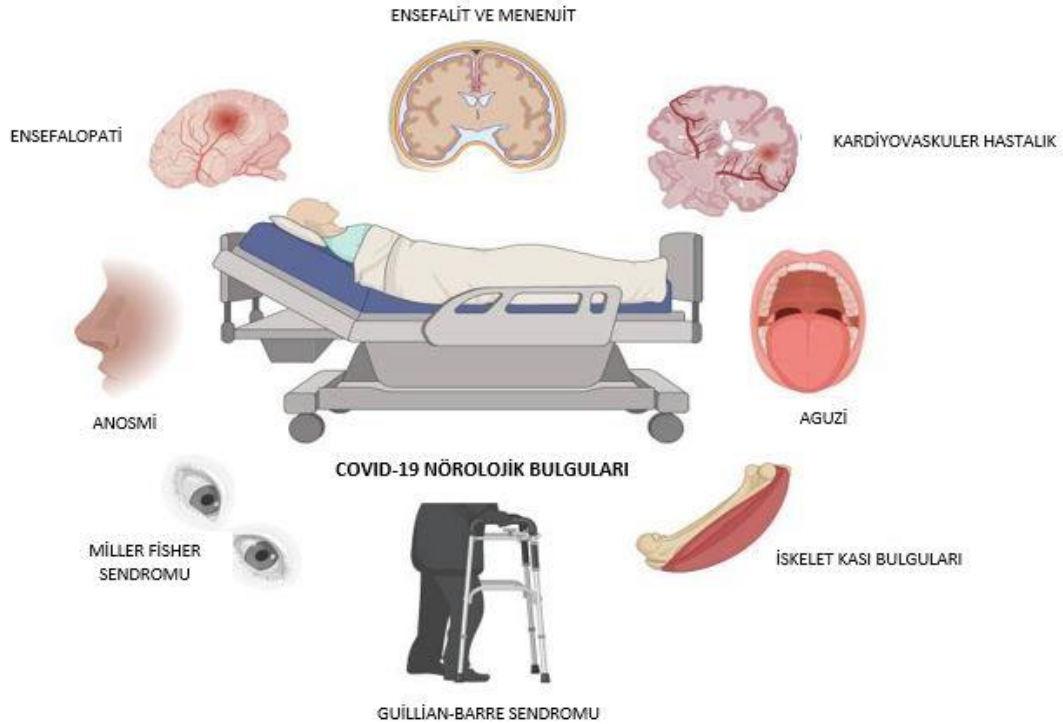
2.1.5 Sinir Sistemi Tutulumu

SARS-CoV-2'nin nörolojik komplikasyonları ve enfeksiyon mekanizması

SARS-CoV-2 esas olarak solunum yolu hastalıklarına neden olmasına rağmen, artan veriler SARS-CoV-2'nin merkezi sinir sistemini (CNS) ve periferik sinir sistemini (PNS) etkileyerek baş ağrısı, miyalji, hiposmi gibi spesifik olmayan hafif/orta dereceli semptomlardan serebrovasküler hastalık, intrakraniyal enfeksiyon, Guillain- Barré sendromu gibi ciddi nörolojik komplikasyonların insidanslarını arttırdığı bilinmesine rağmen, SARS-CoV-2'nin kesin nöroinvazyon mekanizmaları tam olarak belirlenmemiştir. (30)

Wuhan'daki COVID-19 pozitif hastaların erken araştırmalarında, %36,4 'ünün nörolojik belirtiler gösterdiği, %8,9'unun en yaygın olanı anosmi (%5,1) olan PNS semptomları gösterdiği gösterildi. (6)

Sonuç olarak, nörolojik belirtileri üç kategoriye ayırarak, COVID-19 ile ilgili çalışmaları gözden geçirdik: CNS semptomları, PNS semptomları ve göreceli iskelet, kas semptomları (6) (Şekil-3)



Şekil-3: Covid-19 ilişkili nörolojik komplikasyonlar (30)

2.1.5.1 Periferik sinir sistemi ve kas hastalıkları ve/veya semptomları

2.1.5.1.1 Tat ve Koku Bozuklukları

SARS-CoV-2 virüsü, anosmi, tat kaybı, hiposmi vb. dahil olmak üzere kemoreseptör bozukluklarına neden olabilir. Hastaların yaklaşık %50 si Covid-19 un erken evrelerinde anosmi ve tat kaybı yaşar. (32) Ayrıca, Covid-19 vakalarının yaklaşık %11,8'inin diğer semptomlar geliştirmeden önce bir koku alma bozukluğu gösterdiği ve bu da anosmi'nin erken hastalık tespiti için çok önemli olduğunu ima ettiği bildirilmektedir. (33)

27.492 hastayı içeren 83 çalışmanın meta-analizinde olfaktör disfonksiyonu prevalansı %47,85 olarak bildirilmiştir. Yaşlılarda tat ve koku bozukluğu prevalansı azalmakla birlikte, kadın hastada koku alma bozukluğu daha fazladır. (34)

Covid-19 enfeksiyonunda koku alma disfonksiyonu, olfaktör bulbusun tutulumu veya nazal nöroepitelyumdaki olfaktör reseptör hücrelerinin periferik hasarı ile ilişkili olabilir. Bu iddia SARS-CoV-2 'in potansiyel nörotropizm özelliğine dayanmaktadır. Virüsün, olfaktör sinirin PNS terminallerinden ve SARS-CoV-2'nin gelişmiş bağlanma bölgesi olan nazal olfaktör epitelden sinir sistemine girebileceği öne sürülmüştür. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2(ACE2) ve transmembran proteaz serin 2(TMPRSS2)'nin olfaktör epitelyumun sustentaküler hücrelerinde eksprese edildiğini göstererek, bu hücrelerin SARS-CoV-2 virüs girişinde ve koku bozukluğunda rol oynayabileceğini düşündürdü. (35)

2.1.5.1.2 Guillain-Barré sendromu (GBS)

Bir PNS durumu olan Guillain-Barré sendromu (GBS), viral proteinler ve periferik sinirlerdeki proteinler (örneğin gangliosidler) arasındaki moleküler benzerlik sonucunda bir bağışıklık sistemi düzensizliğine ve sonuçta miyelin veya periferik sinirlerin aksonlarında otoantikor aracılı bir hasar sonucu ortaya çıkar. Covid-19 dışında influenza virüsü, Zika virüsü, dang virüsü, H1N1 ve Epstein-Barr virüsünün ardından gelen GBS vakaları bildirilmiştir. (36) GBS'nin klinik spektrumu; klasik bir sensorimotor formu, Miller Fisher sendromunu, saf motor, saf duysal, paraparezi, faringeal-servikal-brakiyal varyantları, polinöritis kraniyalis'i (GBS-Miller Fisher sendromu örtüşmesi) ve Bickerstaff beyin sapı ensefalitini kapsar. (37)

COVID-19 ile ilgili ilk GBS vakası, Çin'in Vuhan kentinden 61 yaşında bir kadındı. İlk semptom nörolojik muayene ile uyumlu olarak alt ekstremitelerde zayıflıktı: her iki alt ekstremitede arefleksi ve simetrik güçsüzlük. Çeşitli muayene sonuçlarında GBS'yi düşündüren lenfositopeni, trombositopeni, BOS'ta yüksek protein seviyeleri ve motor ve duyuşal sinir demiyelinizasyonu saptandı. (38) COVID-19 ile ilişkili yayınlanmış 37 GBS vakasının bir incelemesinde Caress ve ark. Ortalama yaşı 59 olarak bildirdi ve %65'i erkekti. (39) Bir sistematik inceleme GBS'li COVID-19 hastalarında, COVID-19 semptomlarının başlangıcı ile GBS'nin ilk semptomları arasındaki sürenin 8 ila 24 gün arasında olduğunu buldu. (40)

Bununla birlikte GBS'ye neden olan ajanın SARS-COV-2 virüsünün kendisi mi yoksa Covid-19 ile ilişkili, ikincil diğer enfeksiyonların mı olduğu belirsizdir, bu nedenle bu fenomeni aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.5.1.3 Miyopati

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili iskelet kası hasarının (miyopati), kreatin kinaz ve laktat dehidrojenazdaki asemptomatik artışlardan rabdomiyolize kadar değiştiği gözlemlenmiştir. Miyalji, halsizlik ve yorgunluk, COVID-19 hastalarının %11-70'inde bildirilen diğer viral hastalıklarda olduğu gibi SARS-CoV-2'nin yaygın semptomlarıdır. (41)

Nadir olsa da bu pandemide biri viral enfeksiyonun geç bir komplikasyonu ve diğeri de bir belirti olarak rabdomiyoliz vakaları da bildirilmiştir. Her iki hastada da miyogloblin, laktat dehidrojenaz ve kreatin kinaz seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir. (42,43)

Miyopati mekanizmaları multifaktöriyeldir. Bunlar arasında ACE-2 reseptörleri yoluyla doğrudan viral invazyon, dolaşımdaki viral toksinler yoluyla kas hücre zarlarına hasar ve güçlü bir sitokin aracılı bağışıklık tepkisi ("sitokin fırtınası") yer almaktadır. (42,43)

*Literatürde ayrıca kraniyal nöropatiler, nöromusküler kavşak hastalıkları, sensörinöral işitme kaybı, nörooftalmolojik bozukluklar ile ilgili bildirilmiş vaka örnekleri mevcuttur.

2.1.5.2 Merkezi sinir sistemi hastalıkları ve/veya semptomları

2.1.5.2.1 Baş Ağrısı

Baş ağrısı ve dizziiness, SARS-CoV-2'den etkilenen hastalar tarafından bildirilen en yaygın nörolojik semptomlardır. 40.000'den fazla hastayı içeren ve 60 çalışmadan oluşan bir meta-analiz de baş ağrısı sıklığı ortalaması %12 (%4-%23) olarak belirtilmiş. Baş ağrısı; ateş, öksürük, miyalji/yorgunluk ve nefes darlığından sonra en sık görülen 5. COVID-19 semptomudur. (44)

Covid-19 hastaları ile yapılan anket çalışmalarında daha çok temporoparietal bölgede ya da periorbital bölge ve alında lokalize olan baskı, gerilim tarzında orta veya şiddetli ağrı gözlemlenmiştir. Baş ağrısının genellikle ateşle birlikte olmakla birlikte Covid-19 enfeksiyonunun tek semptomu olarak da ortaya çıkabilir. (45)

COVID-19'un semptomatik aşamasında ortaya çıkan baş ağrısı “sistemik viral enfeksiyona bağlı baş ağrısı” olarak sınıflandırılabilir. (46)

COVID-19 ile ilişkili baş ağrısının olası mekanizmaları arasında, trigeminovasküler aktivasyon, doğrudan viral invazyon ve dolaşımdaki artan proinflamatuvar sitokinler ve hipoksi yer almaktadır. (47)

Bununla birlikte, baş ağrısının viral menenjit, ensefalit ya da bir serebrovasküler olayın haberci semptomu olabileceği unutulmamalıdır.

2.1.5.2.2 Menenjit/Ensefalit

Ensefalit; baş ağrısı, ateş, ense sertliğinden bilinç bozukluğu, ajitasyon, nöbet, koma hatta fokal nörolojik defisit benzeri semptomlarla birlikte beyin parankiminde patojen kaynaklı inflamatuvar lezyonları ifade eder. Virüsün CNS'yi infiltre etmesi zor gibi görünse de CoV'ler kendi nörotropizmlerine sahip olarak CNS'yi istila edebilir. SARS-COV-2'de, herpes simplex ailesi, varicella zoster veya West Nil virüsü gibi diğer nörotropik virüslerle birlikte ensefalitin ayırıcı tanısında yer almalıdır. (48)

COVID-19'da menenjit/ensefalite ilişkin ilk kanıt, bilinç bozukluğu ve jeneralize nöbetler ile başvuran bir Japon hasta da bildirilmiştir. Bu hastanın kraniyal MR görüntülemesinin, hipokampusun sağ lateral ventrikül duvarında ve sağ mezial

temporal lobda hiperintensite gösterdiği belirtilmiş. Nazofaringeal sürüntüde SARS-CoV-2 ribonükleik asit (RNA) saptanmamış olmasına rağmen; bununla birlikte, BOS'ta RNA pozitif saptanması göz önüne alındığında bunun potansiyel bir enfeksiyöz meningoensefalit vakası olabileceği düşünülmüş. (49). Bernard-Valnet ve ark. (50) meningoensefalitli iki COVID-19 hastası bildirdi. İlk hasta tonik-klonik nöbet ile başvuran 64 yaşında bir kadındı. EEG'de konvülsif olmayan, fokal status epileptikus görüldüğü belirtilmiş. Hastanın beyin MRG'sinde özellik saptanmamış, ancak BOS analizinde aseptik viral meningoensefalit saptanmış. İkinci hasta, uyuşukluk ve kafa karışıklığı olan 67 yaşında bir kadındı. Motor fonksiyonu korunurken nörolojik değerlendirmede saldırganlık, sol hemianopi ve duyuşal hemineglect ile oryantasyonu bozuk olduğu ifade edilen hastanın MRG'sinde özellik olmadığı ve lomber ponksiyonun lenfositik pleositoz gösterdiği belirtilmiş. BOS'unda SARS-CoV-2 RNA saptanmamış.

Covid-19 hastalarında menenjit veya ensefalit semptomlarının, solunum semptomlarının yanı sıra ilk semptomlar olabileceği akılda tutulması gerekir.

2.1.5.2.3 Epileptik Nöbetler

Epilepsi ve COVID-19 arasında kesin bir ilişki bildirilmemiştir. COVID-19'lu kişilerde meydana gelebilecek nöbetler; hipoksi, metabolik bozukluklar, organ yetmezliği, ilaçlar veya beyin hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, ateşin nöbet eşliğini düşürdüğü bilinmektedir ve bu nedenle epilepsi tanılı hastalarda nöbetleri tetikleyebilir. (51)

1537 hastadan oluşan bir çalışmada epilepsili hastalarda COVID-19 kümülatif insidansının, olmayan popülasyona kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. (%1,2'ye karşı %0,5). Ayrıca, epilepsili hastaların, aktif epilepsisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında toplam vaka ölüm oranı daha yüksekti (%23,8'e karşı %3,6; $p < 0,001$) (56) Bir diğer önemli konu da COVID-19'lu kişilerde yeni başlayan nöbetlerin ortaya çıkmasıdır. Literatürde yeni başlayan fokal, jeneralize nöbetler ve status epileptikus olan vakalar bildirilmiştir. (52,53,54,55). Bildirilen hastalarda nöbetlerin etiyolojisinde, mevcut komorbiditeleri (örneğin, diyabet ve böbrek hastalığı), çoklu organ yetmezliği, metabolik düzensizlikler, hipoksemi vb. olduğu görülmüştür.

COVID-19 hastalarında sıklıkla bilinç durumunda değişiklik bildirilirken, personelin virüse maruz kalmasını azaltmak için EEG çalışmaları bu hastalarda dünya çapında önemli ölçüde göz ardı edilmiş ve yeterince kullanılamamıştır. Literatürde bilinç değişikliği ile başvuran hastalarda; klinik ve subklinik nöbetler ve status epileptikus ile ilgili birçok rapor mevcuttur. (57,58,59,60) Son olarak EEG özelliklerinin COVID-19'lu kritik hastalarda nörolojik durumun teşhisi ve prognozu için faydalı olabileceğini aklımızda tutulmalıdır.

2.1.5.2.4 Miyelit ve Ensefalomiyelit

Post-enfeksiyöz miyelitler arasında en yaygın olanı Mycoplasma pneumoniae olmakla birlikte Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, kızamık virüsü veya rinovirüs ile bir enfeksiyonu takiben miyelit bildirilmiştir. SARS-CoV-2 ile ilgili şimdiye kadar Wuhan'dan COVID-19 enfeksiyonunu takiben yalnızca bir akut miyelit vakası tanımlanmıştır. Virüsün, omurilik nöronlarında da bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanarak omuriliğe girdiğini varsayılmıştır. (61)

Zhang ve ark. (62) akut dissemine Ensefalomiyelitli (ADEM) bir COVID-19 hastasını sundu. Hasta disfaji, dizatri ve ensefalopati olan 40'lı yaşların başında bir kadındı. Kraniyal MRI görüntülemesinde, anterior temporal loblarda, bilateral frontoparietal beyaz cevherde, talamusta, bazal ganglionlarda hafif kontrastlanmayı gösteren bir hiperintensite gösterdiği ifade edilmiş. Parsons ve ark (63) sunduğu Covid-19'lu 51 yaşında bir kadın hastaya koma ve bozulmuş okülosefalik yanıt sonrasında yapılan kraniyal MR görüntülemesinde derin hemisferik ve jukstakortikal beyaz cevherde FLAIR sekansta dağınık hiperintens lezyonlar ve mevcut lezyonlarda hafif kontrastlanma olduğu görülmüş ve yapılan bos tetkikinde oligoklonal bant pozitif saptanan hasta ADEM olarak değerlendirilmiş.

2.1.5.2.5 Serebrovasküler Hastalıklar

COVID-19 primer solunum sistemini etkilese de serebrovasküler hastalık da COVID-19'un yüksek ölüm oranıyla ilişkili primer nörolojik komplikasyonudur. Dünya inme organizasyonunun (DSÖ) verilerine göre covid -19 hastalarında inme görülme ihtimali %5 olarak belirtilmiş. (7).

Covid 19 ilişkili inme vakaları arasında hemorajik inme bildirilmiş olmakla birlikte büyük kısmını iskemik inmeler oluşturmaktadır. (8,9,10,11)

2.1.5.2.5.1 COVID-19 Hastalarında İnme İnsidansı

COVID-19 ve inme arasındaki ilişkiyi araştırmak için literatürdeki çalışmalar incelendiğinde COVID-19 hastalarında akut serebrovasküler hastalık insidansını %0,4 ila %8,1 arasında saptanmıştır.

108.571 COVID-19 hastasının incelendiği bir meta-analizde ve 1106 hastada iskemik veya hemorajik inme bildirilmiş ve çalışmaların meta-analizinde %1,4 akut serebrovasküler hastalık insidansı verilmiştir. (64) Bu çalışmalar farklı ülkelerde farklı etnik demografiye sahip olarak yapılmış ve Asya'da bildirilen insidansın daha yüksek olduğu (%3,1), Avrupa (%1,2) ve Kuzey Amerika'da (%1,1) ise çalışmaların ortalama insidansına yakın olduğu bildirilmiştir. (66,67)

2.1.5.2.5.2 COVID-19 Hastalarında İnme İçin Risk Faktörleri

COVID-19 hastalarının klinik özelliklerini araştırmak için literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, serebrovasküler hastalığı olan COVID-19 hastaları ile serebrovasküler hastalığı olmayan COVID-19 hastaları ile karşılaştırıldığında, akut serebrovasküler hastalık gelişen COVID-19 hastaları daha yaşlıydı ve cinsiyetler arasında fark yoktu.

Serebrovasküler hastalık geçiren grupta hipertansiyon görülme sıklığı daha yüksekti, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre oranlarında önemli bir fark yoktu.

COVID-19 hastalarında inme riski, daha şiddetli hastalık grubunda daha yüksekti. Her iki grup da ortalama değerlerde önemli farklılıklar olmadan d-dimer düzeyi daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (64,65)

2.1.5.2.5.3 İnme Gelişen COVID-19 Hastaların Özellikleri

Akut serebrovasküler hastalığı olan Covid-19 hastalarının klinik özellikleri demografik özellikleri, vasküler risk faktörleri, Covid-19 özellikleri ve kan tetkikleri karşılaştıran çalışmalarda hastaların ileri yaşta ve çoğunluğu erkek cinsiyette olduğu ve vasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipidemi) yaygın olduğu bildirilmiştir. COVID-19 semptomlarının başlangıcından itibaren inmenin ortalama gecikmesi 8.8 (5-16.5) gün olarak bildirilmiştir. Hastaneye başvuru nedeni hastaların ~%40 sinde, inme ile ilgili nörolojik semptomların olduğunu ifade edilmişti. Hastaların ~%60'i ağır bir Covid-19 formuna maruz kaldığı ve laboratuvar incelemelerinde D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Akut iskemik inme gelişen hastalarda ortalama NIHSS skoru 15 (13-18) idi. En sık görülen inme mekanizması kriptojenik (%44,7) olurken, onu kardiyembolizm (%21,9,) ve büyük damar ateroskleroza (%10,6) izlenmiş. Küçük damar inme seyrek olarak rapor edilmişti. (%3,3) (64,65,68,70)

İnme geçiren COVID-19 hastaları ile inme geçiren COVID-19 olmayan hastalarla karşılaştırılan çalışmalarda COVID-19 ve inme geçiren hastaların daha genç olduğu ve kadın cinsiyetin daha az etkilendiği görüldü. COVID-19 ve inme geçiren hastalarda hipertansiyon görülme olasılığı daha düşük olmakla birlikte diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde (diabetes mellitus, dislipidemi, sigara, koroner arter hastalığı ve atriyal fibrilasyon) anlamlı bir fark saptanmamıştı. Büyük damar tıkanıklığı nedeniyle inme, Covid-19 vakalarında daha yaygındı. Covid-19 ve inme geçiren hastalarda inme şiddeti (NIHSS skoru) daha yüksekti ve kriptojenik inme daha yaygındı. Benzer oranlarda akut inme tedavileri (intravenöz trombolitik tedavi ve trombektomi) almasına rağmen, inme ve Covid-19 enfeksiyonu olan bireylerde hastanede mortalite daha yüksek saptandığı ifade edilmişti. (64,65,69,70)

2.1.6 COVID-19'DA İSKEMİK İNME PATOGENEZİ

Akut iskemik inme patogenezi tromboz, arterden artere embolizasyon ve hipoperfüzyonu içerir. Bununla birlikte, Covid-19'a sekonder akut iskemik inme patogenezinin araştırılması devam etmektedir.

2.1.6.1 Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu arteriyel ve venöz tromboz oluşumuna yatkınlık yaratır. Normal vasküler endotel, kanamayı veya pıhtı oluşumunu önlemek için normalde denge durumunda olan pro-ve antitrombotik faktörlere sahiptir.

COVID-19'lu hastalarda endotel disfonksiyonunun olası bir mekanizması, vasküler endotel hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörlerinin tükenmesidir. (71) ACE2 ve ACE1 homologu renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ayrılmaz bir parçasıdır. Renin renal jukstaglomerüler hücreler tarafından üretilir ve karaciğer tarafından üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I e dönüştürür. ACE1 ise anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştürür. Reseptörleri aracılığıyla hareket eden Anjiyotensin II vazopresör, proinflamatuvar ve prokoagülan etkilere sahiptir (71). Anjiyotensin II reseptör inhibitörlerinin antihipertansif olduğu kadar nöroprotektif etkileri de olduğu gösterilmiştir. ACE2, anjiyotensin II'yi bir vazodilatör ve antienflamatuvar molekül olan anjiyotensin'e (1-7) dönüştürerek ve anjiyotensin I'i anjiyotensin'e (1-9) dönüştürerek ACE1'in etkisine karşı koyar. (72) SARS-CoV-2, ACE2'ye bağlanarak reseptör endositozu indükler, böylece "koruyucu" endotel ACE2'nin tükenmesine ve dengeyi ACE1 ve anjiyotensin II lehine eğmesine yol açar ve proinflamatuvar eğilim ve endotel yaralanması artmıştır (71)

Ek olarak, COVID-19 da sitokin fırtınası endotel hücre hasarına neden olabilir. Endotel hücreleri sitokinlerin veya NET'lerin uyarılması altında doku faktörü (TF) ve fosfatidilserin (PS) ifade eder (73). TF koagülasyonun ekstrinsik yolunu başlatırken, PS pıhtılaşma faktörleri için katalitik bir yüzey sağlayabilir sonuç olarak içsel ve dışsal FXa ve trombin üretimini teşvik edebilir. Ek olarak, hasarlı endotel hücreleri trombozu teşvik etmek için trombositlerle etkileşime giren vWF'yi ifade edebilir. Hasarlı endotel hücreleri ayrıca fibrinolitik sistemi inhibe eden ve trombozla sonuçlanan PAI-1'i serbest bırakır.

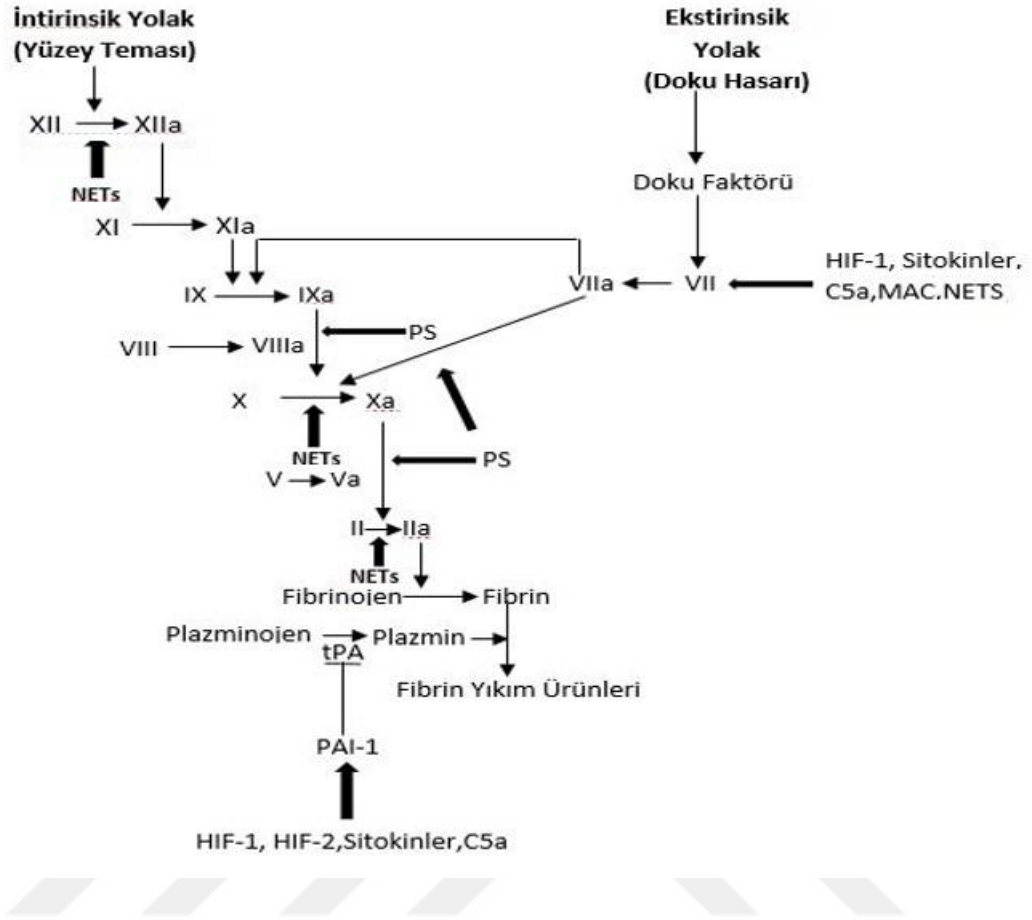
Önceki çalışmalar (73,74) hasarlı endotel hücrelerinin akut iskemik ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha da önemlisi, beyin nöronları, endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri, SARS-CoV-2'nin kan-beyin bariyerini geçmesini sağlayan ve merkezi sinir sisteminin hasar görmesine yol açan ACE2 reseptörü ifade eder (73,74).

Özetle, SARS-CoV-2 beyin endotel hücrelerinde hasara ikincil olarak serebral trombozu tetikleyen lokal hiperkoagülabilitateye neden olabilir.

2.1.6.2 Sitokinler

Ağır şiddetli Covid-19 tanısı olan hastalar üzerinde yapılan önceki çalışmalarda pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 ve TNF- α) yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (77,78). Yüksek sitokin seviyeleri, Covid-19 hastalarında inflamasyon ve hiperkoagülabilitateye neden olur ve bu da çeşitli nedenlere atfedilebilir. İlk olarak, sitokinler pıhtılaşma sistemi ile etkileşime girer. IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, ekstrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eden doku faktörünün (TF) salınımını kolaylaştırır. Ayrıca, fibrinoliz sisteminin inhibisyonu ile sonuçlanan PAI-1 ekspresyonunu teşvik ederler (Şekil-4) (79). Bunun ötesinde, koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olan enflamatuar bir ortamda TF yol inhibitörleri ve antitrombin seviyeleri azalır (80). İkincisi, sitokinler NET'lerle etkileşime girer. Önceki çalışmalar sitokinlerin, ekstrinsik ve intrinsik pıhtılaşma yollarını tetikleyen ve trombin üretimine neden olan NET oluşumunu teşvik ettiğini belirtmiştir. Buna bağlı olarak, NET'ler ayrıca sitokin fırtınalarına neden olmak için enflamatuar sitokinlerin salınımını teşvik eder (81). Üçüncüsü, IL-1 β , IL-8 ve TNF- α tarafından uyarıldığında, kan hücreleri (eritrositler, lökositler ve lenfositler) fosfatidilserini (PS) ortaya çıkarır ve bu da hiperkoagüle edilebilir bir duruma yol açar (82).

Özetle, COVID-19 hastalarında sitokin seviyelerinin yükselmesi pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna sebep olarak akut iskemik inme'ye yol açtığı sonucuna varılır.



Şekil-4 Koagülasyon kaskadı (76)

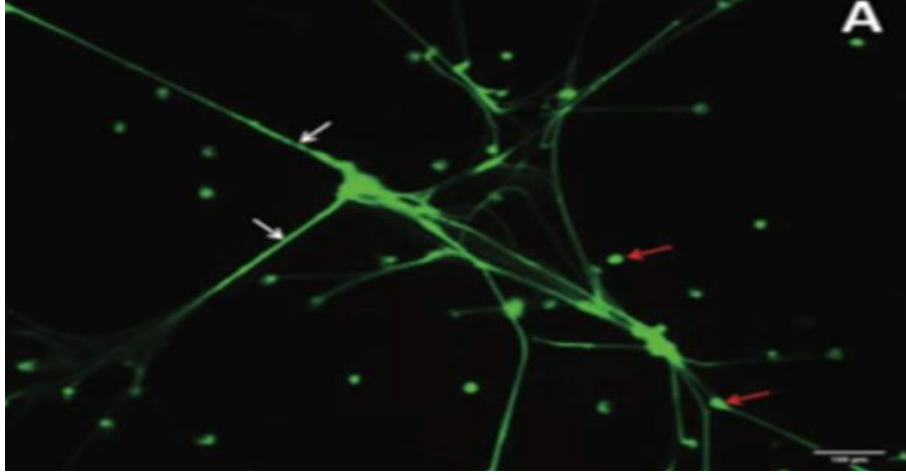
2.1.6.3 Kompleman Aktivasyonu

Kompleman sistemi, virüslere karşı korunmak için immün sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, yetersiz kompleman aktivasyonu, doku hasarına yol açan sistemik bir inflamatuvar yanıtı da neden olabilir. Ek olarak kompleman aktivasyonu koagülasyon ve mikrotromboz ile de ilişkilidir (Şekil 4). Kompleman aktivasyonu; nötrofil aktivasyonunu ve endotelial hasarı harekete geçiren membran atak kompleksi oluşumuna katkıda bulunur (83). Cugno ve arkadaşları, COVID-19'lu hastalarda plazma C5a ve sC5b-9 seviyelerinin sağlıklı deneklerle kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstererek, COVID-19'lu hastalarda kompleman sisteminin aktivasyonunu düşündürmüştür (84). Magro ve arkadaşları, şiddetli COVID-19 hastalarında kompleman sistem aktivasyonunun tromboz ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (85). Kompleman aktivasyonuna

aşağıdaki 2 mekanizma neden olabilir (86) Viral antijenlerle birleştirilen antikorlar tarafından oluşturulan antijen-antikor kompleksleri kompleman aktivasyonunu başlatır ve ii) viral invazyon endotel hücrelerinde hasara neden olur ve bu da kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açar. Kompleman sistemini hedef alan stratejiler, beyin iske-mi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkiler göstermekte olup, dolaylı olarak kompleman aktivasyonunun akut iskemik inme gelişiminde önemli bir rol oynadığını yansıtmaktadır (87). Bu nedenle, COVID-19'da kompleman sisteminin aktivasyonunun, akut iskemik inmeyi indükleyen hiperkoagülasyona katkıda bulunduğuna inanmak mümkündür.

2.1.6.4 Nötrofil Ekstraselüler Tuzak (NET)

2004 yılında Brinkmann tarafından, nötrofillerin hücre dışı savunma mekanizması olan NET keşfedilmiştir (133). NET; IL-8, PMA (Forbol 12-miristat 13-asetat) veya lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan nötrofiller tarafından üretilmektedir. NET, majör yapısal komponenti DNA olan ve üzerinde histonlar, nötrofil elastaz (NE), miyeloperoksidaz (MPO), katepsin G, lizozim gibi antimikrobiyal proteinler içeren ağsı yapıdır (şekil-5). İnflamatuar koşullar altında, nötrofiller, DNA, histonlar ve diğer aktif proteinlerden oluşan nötrofil ekstraselüler tuzakları (NET'ler) ekstrüde ederek bakterileri yakalar (88) ve üzerindeki antimikrobiyal proteinler ile öldürmektedir (134,135) (şekil 5). Bu süreci başlatan, hücrenin NADPH oksidaz tarafından üretilen reaktif oksijen türevleri (ROT) ile aktivasyonudur (136,137,138). Fuchs ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmada, NADPH oksidaz aktivasyonu ve ROT üretiminin NET oluşumu (NETosis) için temel olduğu öne sürülmüş ve NADPH oksidaz, difenil iyodonyum (DPI) ile inhibe edildiğinde NET oluşumunun gerçekleşmediği gösterilmiştir (136). ROT, NET oluşumu sırasında ikinci haberci gibi davranarak nükleer membranın kademeli olarak ayrılmasına ve tamamen kaybolmasına neden olmaktadır. Daha sonra kromatin, sitoplazmaya geçerek burada hücre içi proteinler ve granüler enzimler ile karışmakta ve son olarak hücre membranında oluşan deliklerden geçerek hücre dışına salınmaktadır (135)



Şekil-5 Sytox Green DNA boyası ile boyanmış NET'in fluoresan görüntüsü (138)

Bununla birlikte, NET'ler hiperkoagülasyonla ilişkilidir ve trombozu teşvik eder (Şekil 4) (89). COVID-19'lu hastaların zaten yüksek nötrofil sayıları olduğundan bu hastalar NET'lerin oluşumu için avantajlı durumundadır. (90) Ayrıca aşırı NET oluşumunun tetiklediği inflamatuvar yanıt, çevre dokuların yıkımı ve mikrotromboz ile doğrudan ilişkilidir ve organ hasarında önemli rol oynar. (91). Zuo ve arkadaşları, hücre dışı DNA (cf-DNA), miyeloperoksidaz (MPO)-DNA ve sitriline histon H3'ün (CitH3) plazma seviyelerinin Covid-19 hastalarında önemli ölçüde yükseldiğini ve böylece bu hastalarda NET'lerin varlığını doğruladığını buldu. Çalışmaları ayrıca plazma cf-DNA seviyelerinin plazma D-dimer seviyeleri ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bulmuştur, bu da NET'lerin hastalarda hiperkoagülasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (92). Önceki araştırmalar, akut iskemik inme hastalarının trombüslerinde ve periferik kanında NET'lerin varlığını göstermiştir ve periferik kandaki NET içeriği, akut inme hastalarının hiperkoagülasyonla ilişkisini göstermektedir. (93). Yukarıda belirtilen çalışmalara dayanarak, COVID-19 hastalarındaki NET'lerin akut iskemik inmeyi indükleyen hiperkoagülasyon durumuna yol açtığı varsayılabilir.

2.1.6.5 Trombosit Aktivasyonu

Ağır Covid-19 hastalarının çoğunda, düşük trombosit ve lenfosit sayıları ile yüksek nötrofil, D-dimer ve C-reaktif protein seviyeleri olmak üzere anormal laboratuvar verileri vardır (94). Bunlar arasında, düşük trombosit sayısı giderek daha fazla dikkat çekmiştir. Xu ve arkadaşları trombosit düşüklüğünün 3 ana nedeni olduğunu varsaydılar: İlk olarak, virüsler trombosit sentezinin azalmasına neden olabilir; ikinci olarak, virüsler trombosit yıkımının artmasına neden olabilir ve üçüncüsü, virüsler trombosit tüketimine neden olan tromboza katkıda bulunabilir. (95). COVID-19 hastalarında trombosit sayıları azaltılsa da trombositler virüs tarafından hasar gören kan damarlarının endoteline yapışabilen mikrotrombüs oluşturmak için azaltılmış trombositler kullanıldığından aslında aktive olur (96). Bir yandan aktive trombositler, pıhtılaşmayı teşvik etmek için mikropartiküller (MP'ler), VWF ve PAI salgılar ve hiperkoagülabilité oluşumuna katılan NET'lerin oluşumunu teşvik eder (97). Ayrıca trombosit aktivasyonu, akut iskemik inmenin öne çıkan bir özelliğidir. Bu nedenle, COVID-19'lu hastalarda trombosit aktivasyonu, hiperkoagülopatiyi teşvik edebilir ve akut iskemik inmeyi indükleyebilir.

2.1.6.6 Hipoksi

Şiddetli COVID-19 hastalarının en sık görülen klinik tablo olan ARDS, bir dizi moleküler sinyal yolunu tetikleyerek trombozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayarak tüm vücutta hipoksiye katkıda bulunur (98). Trombositlerin düşük oksijenli ortamlarda aktive olma olasılığı daha yüksektir (99). Ayrıca, hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)-1 ve HIF-2'nin oluşumunu teşvik ederek pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna ve fibrinoliz sisteminin bozulmasına yol açar. Daha kesin olarak, HIF-1 α , ekstrinsik pıhtılaşma yolunu aktive eden doku faktörünün ekspresyonunu arttırırken, HIF-1 ve HIF-2, fibrinolizi bozan PAI-1'in ekspresyonunu destekler (Şekil 4) (100). Ek olarak, HIF-1 α , NET'lerin oluşumunu indükler (101). Aktive nötrofiller tarafından salınan NET oluşumu, dolaşımda hiperkoagülasyon durumunu destekler.

2.1.6.7 Kardiyoembolizm

Kardiyak yaralanma, solunum fonksiyon bozukluğundan sonra Covid-19'da önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında bildirilen troponin I&T ve kreatinin kinaz-MB gibi yüksek kardiyak yaralanma belirteçlerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (102). Covid-19'da doğrudan virüs aracılı yaralanma ve sitokin fırtınasının etkisi kardiyak yaralanmadan sorumlu olarak önerilmiştir. Bu akut miyokardit, perikardit, aritmi, şok ve kardiyak yetmezlik ile kendini gösterir (103). Kardiyak endotel disfonksiyonu ve aritmi kardiyak tromboembolizm ve inme riskini artırır. COVID-19'da iskemik inmede bunun rolü bu noktada hala varsayımsaldır.

2.1.6.8 Antifosfolipid Antikorlar

Bakterilerin veya virüslerin antifosfolipid antikorlarını indükleyebileceği daha önce bildirilmişti. Yakın zamanda yayınlanan bir makale, COVID-19 hastalarında antifosfolipid antikorunun hiperkoagulasyon ve akut iskemik inme başlangıcı ile ilişkili olduğunu 3 vaka ile ileri sürülmüştür. (104). Daha sonra Beyrouti ve arkadaşları, akut iskemik inmeli COVID-19'lu hastaların inme başlangıcı ile ilişkili olduğundan şüphelenilen pozitif antifosfolipid antikorlarına sahip olduğunu da bulmuşlardır (90). Antifosfolipid antikorların, TF sinyal yolunu aktive ederek pıhtılaşmayı başlattığı gösterilmiştir (105). Pozitif antifosfolipid antikorlarının akut iskemik inme için bir risk faktörü olduğu da kanıtlanmıştır (106). Bu nedenle Covid-19'daki antifosfolipid antikorunun pıhtılaşma sistemini aktive ettiği ve akut iskemik inmenin başlamasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzni

Çalışmamız, T.C Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu ‘2021-02-01T23_28_59’ formunun onayı sonrasında S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 19.03.2021 tarih ve 2779 no’lu karar numarasıyla onaylanmıştır.

3.2 Hasta Seçimi

Çalışmamıza, Sağlık Bilimler Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nisan 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gören Covid-19 pnömonisi ile birlikte iskemik inmesi olan hastalar (Covid-19+inme; n= 26) ile birlikte kontrol grubu olarak Covid-19 olmayan iskemik inmesi olan (İnme; n= 24) ve Covid-19 pnömonisi olup inmesi olmayan (Covid-19; n=32) hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışmamıza dahil edilen hastalar için dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

3.2.1 Dahil Etme Kriterleri

- Covid 19 tanısı ile eş zamanlı iskemik inme tanısı olan ve hastaneye yatışı yapılan hastalar
- Kontrol grubu olarak Covid-19 eşlik etmeyen iskemik inme tanısı ile hastanede yatan hastalar
- Kontrol grubu olarak Covid-19 tanısı alıp inmesi olmayan ve hastaneye yatan hastalar
- Covid-19 hastalarının tanı sırasında sadece anti-viral tedavi (Favipiravir) almış olması ve immunsupresif tedavi almaması
- Hastalarda vasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, kalp kapak replasmanı) dışında sistemik ve nörolojik ek hastalığı olmaması

3.2.2 Dışlama Kriterleri

- Hemorajik inme ve sinüs ven trombozu tanısı olanlar
- İmmunsupresif tedavi alan hastalar

- Hastalarda vasküler risk faktörleri dışında sistemik ve nörolojik ek hastalığı olması
- Yeterli klinik bilgi, laboratuvar verileri ve görüntüleme tetkiklerinde eksiklik olan hastalar

3.3 Çalışmanın Özellikleri

Çalışmaya Covid-19 pnömonisi olan ve akut iskemik inme nedeniyle hastanemize başvurmuş olan 26 hasta dahil edildi. Hastaların hastaneye yatışı sırasında yapılan National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS), ve inflamasyon ile ilişkili kan sayımı (lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR)) ve biyokimya parametrelerinin (C-reaktif protein(CRP),D-dimer, prokalsitonin) yanı sıra demografik özellikleri ve vasküler risk faktörleri ile birlikte takiplerinde Trial of Org 10172 in Akut Stroke Treatment (TOAST) , Modifiye Rankin Skalası (mRS),yoğun bakım ünitesi(YBÜ) sevk sıklığı ve YBÜ ölüm oranları kaydedildi. Kontrol grubu olarak, akut iskemik inmesi olmayan Covid-19 pnömonisi olguları(n=32) ve Covid-19 pnömonisi olmayan akut iskemik inme olguları(n=24) alındı.

Vasküler risk faktörleri olarak; hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve kalp hastalığı varlığı (koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı (romatizmal, kapak 42 replasmanı vb), kardiyomiyopati ve görece nadir görülen diğerleri (mitral valv prolapsusu, atriyal septal defekt, aort diseksiyonu, kardiyomegali, vb) araştırıldı.

Hipertansiyon tanısı için öyküde hipertansiyon/antihipertansif ilaç kullanımı veya klinik takiplerde tekrarlanan ölçümlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'dan yüksek olması kabul edildi. Hipotansiyon, sistolik kan basıncı 90 ve altı, diyastolik kan basıncı 60 ve altı olarak kabul edildi.

Diabetes mellitus tanısı için öyküde DM tanısının varlığı ya da antidiyabetik ilaç veya insülin tedavisinin olması veya klinik takipte açlık kan şekerinin 126 mg/dl'den fazla olması kabul edildi.

Hiperkolesterolemi tanısı total kolesterol düzeyinin 200 mg/dl'den, LDL kolesterol düzeyinin 130 mg/dl'den yüksek olması ile konuldu.

Olgularda AF varlığı EKG veya 24 saatlik ritm holter incelemesi ile, paroksizmal atrial fibrilasyon (PAF) varlığı 24 saatlik ritm holter incelemesi ile saptandı. Transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemelerinde ve bazı olgularda yapılabilen transözofagial ekokardiyografi (TEE) incelemelerinde saptanan ejeksiyon fraksiyonunun %50 altında olması, hipokinetik veya akinetik segment, romatizmal mitral ve/veya aort kapak, dilate kardiyomiyopati, trombüs (sol atriyum, sol ventrikül veya mekanik kapakta), spontan ekokontrast (SEK), PFO, atriyal septal defekt, sol ventrikülde anevrizma, interatriyal anevrizma, aort kapakta vejetasyon varlığı patolojik olarak kabul edildi.

Akut iskemik inme olguları; nörolojik muayene, kraniyal MRG (T1, T2, Flair, SWI ve difüzyon ağırlıklı) bulgularına göre tanı aldı.

İnme etiyolojileri TOAST kalsifikasyonuna göre sınıflandırıldı. (107).

- a) Geniş Arter Ateroskleroza
- b) Kardiyoembolizm
- c) Küçük Damar Hastalığı
- d) Belirlenebilen Diğer Etiyolojiler
- e) Kriptojenik İnme

Tüm akut iskemik inme olgularına takipleri sırasında; transtorasik ekokardiyografi, kraniyal ve servikal Bilgisayarlı tomografi angiografi (BTA) ya da karotis ve vertebral arter ultrasonografi, holter monitorizasyonu uygulandı.

Geniş arter ateroskleroza tanısı için, uygun bir intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterin, doppler USG veya arteriyografi (BTA veya MRA veya DSA) ile kanıtlanmış %50 veya daha fazla oranda stenozu ve potansiyel kardiyak emboli sebeplerinin ekarte edilmiş olması; kardiyoembolizm tanısı için, en az bir tane kardiyak emboli kaynağı tespit edilmiş olması ve geniş arter aterosklerozuna bağlı tromboz veya emboli nedenlerinin ekarte edilmiş olması; küçük damar oklüzyonu tanısı için, klasik laküner inme sendromları olan hastalarda radyolojik yöntemlerle ya hiç lezyon görülmemesi ya da klinikle uyumlu, BT/MR'da saptanan enfarkt çapının 15 mm'den küçük olması, emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığının veya aynı taraf arterde %50 veya %50'den fazla darlığa yol açan geniş damar hastalıklarının saptanmamış olması; belirlenebilen diğer etiyolojilerin tanısı için geniş arter ateroskleroza veya

kardiyoembolik nedenler olmaksızın görülen diğer nedenler arandı; inme etiyojisine yönelik tetkikleri tamamlanamayan veya tetkiklerden elde edilen bulguların etiyojik nedenler için kriterleri tam karşılamadığı veya birden fazla etiyojik faktör ile açıklanabilen inmeli hastalar kriptojenik inme grubunda yer aldı (107)

Çalışmaya dahil edilen hastalarda vasküler risk faktörleri dışında sistemik ya da nörolojik ek hastalık yoktu.

Çalışmadaki olguların taburculuk sırasındaki disabiliteleri mRS (Şekil-6) ile skorlandı

- | |
|--|
| <p>0) Semptom yok</p> <p>1) Semptom varlığına rağmen, anlamlı işgörmezlik yok (Günlük yaşamın tüm olağan işlerini yapabiliyor)</p> <p>2) Ilımlı işgörmezlik (Eskiden yaptığı bazı aktiviteleri yapamıyor fakat kendi işlerini yardımsız yürütebiliyor)</p> <p>3) Orta derecede işgörmezlik (Bazı yardımlara ihtiyaç duysa da yardımsız yürüyebiliyor)</p> <p>4) Orta - şiddetli işgörmezlik (Yardımsız yürüyemiyor, kendi bedensel gereksinimlerini yardımsız yapamıyor)</p> <p>5) Şiddetli işgörmezlik (Yatağa bağımlı, inkontinansı var, sürekli bakıma gereksiniyor)</p> <p>6) Ölüm</p> |
|--|

Şekil-6: Modifiye Rankin Skalası

Covid-19 tanısı nazofarengeal ve nazal sürüntü örneklerinin ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu(rRT-PCR) yöntemiyle viral RNA tespiti sonucu belirlendi ve kontrol grubundaki akut iskemik inme olguları rRT-PCR negatifti.Covid-19 hastalarının çalışmaya dahil edilebilmesi için tanı sırasında sadece anti-viral tedavi almış olması kriteri belirlendi ve immunsupresif tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.Covid-19 ilişkili pnömoni tanısı klinik ve görüntüleme bulguları ile konuldu.Covid-19 ve eş zamanlı iskemik inme kohortlarında; pnömoni başlangıcı ve akut iskemik inme arasında geçen süre 0 ile 18 gün (ort;4,5±3 gün) arasında değişiklik gösterdi. Tüm hastalara; Covid-19 tedavisi için ulusal olarak belirlenen güncel tedavi protokolü (108) ve akut iskemik inme tedavisi için uluslararası yönergelere uygun protokoller uygulandı. (109)

3.4 Elisa (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

Serum örnekleri, anti-koagulan, immunsupresif ve immünomodülator tedaviler dahil olmak üzere herhangi bir ilaca başlanmadan önce inme başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içinde başvurudan hemen sonra alındı. İnflamasyon ve NETosis-ilişkili faktörler de aynı serum örneklerinden çalışıldı. H3Cit (sensitivitesi=0.3ng/ml; 0.15-10ng/mg; Cayman Chemical, AnnArbor, MI, USA), IL-8(sensitivitesi=5.9pg/ml;15.6-1000 pg/ml; Cloud Clone, Katy, TX, USA), İL-8(sensitivitesi=5.9 pg/ml;15.6-1000pg/ml; Cloud Clone) düzeyleri her sağlayıcı firmanın belirttiği yönergelerle uygun olarak ELISA kitleri ile bakıldı. Elde edilen sonuçlar standart değerlerinden oluşturulan eğrilerin rehberliğinde ng/ml veya pg/ml'ye dönüştürüldü.

Genel olarak ELISA çalışma planı için şu basamaklar takip edildi:

1. 96 kuyucuklu spesifik antijen ile kaplı plaklara uygun şekilde hazırlanan standart (50 mikrolitre) ve örnekler (40 mikrolitre dilüent ve 10 mikrolitre serum örneği) eklenir.
2. 45 dakika 37°C'de inkübe edildi.
3. Plaklar 5 defa 250 mikrolitre yıkama tamponu ile yıkandı.
4. Her kuyuya 50 mikrolitre HRP konjuge belirleyici (detection) antikor eklendi
5. 30-60 dakika 37°C'de inkübe edildi..
6. Plaklar 5 defa 250 mikrolitre yıkama tamponu ile yıkandı.
7. Her kuyuya 50 mikrolitre kromojen eklendi.
8. Yaklaşık 15 dakika (özellikle standartların bulunduğu kuyulardaki renk değişimi olunca) oda ısısında inkübe edildi.
9. Her kuyuya 50 mikrolitre durdurma solüsyonu eklenir. Renk değişimi spektrofotometre cihazında 450 nm'de ölçüldü.

3.5 İstatistik

İstatistiksel analiz, GraphPad Prism yazılımı (Sürüm 5.01) ile yapılmıştır.

Verilerin düzensiz dağılımı nedeniyle hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılmasında parametrik olmayan testler kullanıldı. Böylece değişkenler gerektiğinde Kruskal-Wallis, ki kare ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında post-hoc analiz için Dunn post-hoc testi kullanıldı. Korelasyon analizi Spearman korelasyon testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, S.B.Ü Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nisan 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gören Covid-19 pnömonisi ile birlikte iskemik inmesi olan hastalar (Covid-19+inme; n= 26) ile birlikte kontrol grubu olarak Covid-19 olmayan iskemik inmesi olan (İnme; n= 24) ve Covid-19 pnömonisi olup inmesi olmayan (Covid-19; n=32) toplam 82 hasta dahil edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

	Covid-19+inme(C+İ) n=26	Covid-19(C) n=32	İnme(İ) n=24	p değeri
Yaş	67.5 ± 13.0	62.6 ± 17.9	63.6 ±15.6	0.427
Cinsiyet (erkek/kadın)	19/7	19/13	17/7	0.488

Covid-19 pnömonisi ile eş zamanlı iskemik inmesi olan hastaların yaş ortalaması 67.5 ± 13.0 idi. Bu hastaların 19 'u (%73) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Kontrol grubu olarak alınan Covid pnömonisi olup inmesi olmayan grubun yaş ortalaması 62.6 ± 17.9 olup 19'u(%59) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Diğer bir kontrol grubumuz olan Covid-19 pnömonisi olmayıp inmesi olan grupta ise yaş ortalaması 63.6 ±15.6 olup 17'si (%70) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Üç grupta yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırılabilir dağılıma sahipti. (p=0.427 ve p=0.428)(Tablo-1)

Tablo 2.Hastaların Vasküler Risk Faktörleri

	Covid-19+inme(C+İ) n=26	Covid-19(C) n=32	İnme(İ) n=24	p değeri
Hipertansiyon	16	13	12	0.855
Diyabetes Mellitus	12	8	7	
Hiperlipidemi	14	12	17	
Koroner Arter Hast.	10	9	6	
Atriyal Fibrilasyon	6	5	7	
Kalp Kapak değişimi	0	2	1	

Hastalar vasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi. Covid-19 pnömonisi ve eş zamanlı iskemik inmesi olan hastaların 16 'sında hipertansiyon (%61), 12'sinde diabetes mellitus (%46),14'ünde Hiperlipidemi (%53), 10'unda koroner arter hastalığı (%38), 6'sında Atriyal fibrilasyon (%23) vardı. Kontrol grubu olan Covid-19 pnömonisi olup inmesi olmayan hastaların 13 'ünde hipertansiyon (%40), 8'inde diabetes mellitus (%25),12'sinde Hiperlipidemi (%37), 9'inde koroner arter hastalığı (%28), 5'inde Atriyal fibrilasyon (%15) ve 2'sinde kalp kapak değişimi (%6) vardı. Diğer kontrol grubu olan Covid-19 pnömonisi olmayıp inmesi olan hastaların 12 'sinde hipertansiyon (%50), 7'sinde diabetes mellitus (%29),17'sinde Hiperlipidemi (%70), 6'sinde koroner arter hastalığı (%25) , 1'inde kalp kapak değişimi (%4), 7'sinde Atriyal fibrilasyon (%29) vardı.

Gruplar arasında vasküler risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p=0.855) Üç grupta vasküler risk faktörleri bakımından karşılaştırılabilir dağılıma sahipti.

Covid-19 hastalığının başlangıcı ile iskemik inmenin ortaya çıkma süresi; Covid-19 enfeksiyonu ve iskemik inme arasındaki ilişkiye dair değerlendirmenin yapılabilmesinde önem arz etmektedir. Çalışmamızda bu süre 0 ile 18 gün arasında değişiklik gösterdi (ort ;4,5±3 gün).

Tablo 3. Hasta Gruplarının TOAST Sınıflaması

	Covid-19+inme(C+i) n=26	Covid-19(C) n=32	inme(i) n=24	p değeri
Büyük arter ateroskleroza	8	-	8	0.829
Kardiyoembolik inme	6	-	6	
Küçük Damar Hastalığı	7	-	6	
Kriptojenik inme	5	-	3	
Belirlenen diğer etiyolojiler	0	-	1	

Covid-19 pnömonisi + akut iskemik inme ve covid-19 pnömonisi olmayan iskemik inme gruplarının, inme alt grupları TOAST sınıflamasıyla değerlendirilerek karşılaştırıldı. (Tablo 3)

Covid-19 pnömonisi ve iskemik inme olan grupta bulunan hastalarının 8'i büyük arter aterosklerozu (%30), 6'sı kardiyoembolik inme (%23), 7'si küçük damar hastalığı (%26) 5'i kriptojenik inme (%19) olarak değerlendirildi. Kontrol grubu olarak aldığımız Covid-19 olmayıp iskemik inmesi olan hastalardan 8'si büyük damar aterosklerozu (%33), 6'sı Kardiyoembolik inme (%25), 6'si küçük damar hastalığı (%25), 3'ü kriptojenik inme (%12) ve 1'i diğer nedenlere bağlı (%4) iskemik inme olarak değerlendirildi. Covid-19 pnömonisi olmayan inme grubundaki vakalardan biri internal karotid arter diseksiyonuydu. Her iki grupta da büyük arter aterosklerozu en sık olarak karşılaştığımız inme etiyojisi nedeni olmakla birlikte kardiyoembolizm ve küçük damar hastalığı da sık olarak karşılaştığımız diğer etiyojilerdendi.

Covid-19 pnömonisi olan ve olmayan akut iskemik inme hastaları da karşılaştırılabilir inme alt tipine sahipti. (p=0.829)

Tablo 4. İnme Şiddeti, YBÜ kabul ve Ölüm Sayılarının değerlendirilmesi

	Covid-19+inme(C+i) n=26	Covid-19(C) n=32	İNME(i) n=24	p değeri
NIHSS skoru	6.4 ± 4.2	-	5.8 ± 2.1	0.280
mRS skoru	2.3 ± 1.7	-	2.0 ± 1.1	0.285
YBÜ kabulü	7	8	0	0.868
Yoğun bakımda ölüm	2	1	0	0.435

İNME şiddeti ve taburculuk mRS skorları açısından değerlendirildiğinde Covid-19 pnömonisi ve akut iskemik inmesi olan hastaların NIHSS ortalaması 6.4 ± 4.2 ve mRS skoru ortalaması 2.3 ± 1.7 saptandı. Covid-19 pnömonisi olmayan iskemik inme hastalarının NIHSS skoru ortalaması 5.8 ± 2.1 ve mRS ortalaması 2.0 ± 1.1 olarak

değerlendirildi. Covid-19 olan ve olmayan akut iskemik inme hastaları benzer NIHSS ve mRS skorlarına sahipti. (Sırasıyla $p=0.280$; $p=0,285$) (Tablo 4)

Covid-19 pnömonisi ve akut iskemik inmesi olan grupta hastane takiplerinde hastaların 7'si(%26) genel durumu kötüleşip yoğun bakımda takip edilmiş ve bu hastaların 2 si (%7) si yoğun bakımda hayatını kaybetmiştir. Covid-19 pnömonisi olup iskemik inmesi olmayan grupta ise hastaların 8'i (%25) genel durumu kötüleşip yoğun bakımda takip edilmiş ve bu hastaların 1'i(%3) yoğun bakımda hayatını kaybetmiştir. (Tablo 4)

Hastaların YBÜ'ye kabul ve YBÜ'de ölüm prevalansı açısından akut iskemik inmesi olan ve olmayan hastalar arasında farklı değildi. (Sırasıyla $p=0.868$; $p=0.435$) (Tablo 4)

Tablo 5. Hasta Gruplarının Tam Kan sayımı ve Biyokimyasal Parametreleri

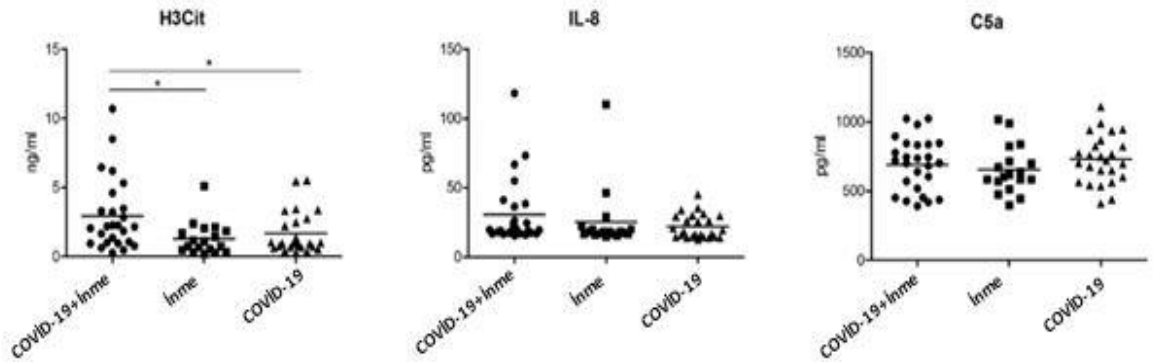
	Covid-19+inme(C+i) n=26	Covid-19(C) n=32	İnme(i) n=24	p değeri
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	10.8 ± 4.9	7.5 ± 2.4	8.5 ± 2.7	0.014*
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1.7 ± 1.1	1.1 ± 0.6	1.8 ± 1.1	0.003*
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	8.2 ± 4.7	5.9 ± 2.5	5.8 ± 2.5	0.094
NLR	7.4 ± 5.5	6.8 ± 5.7	4.8 ± 3.9	0.071
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	288.2 ± 122.9	243.3 ± 91.9	257.6 ± 84.8	0.172
D-dimer (mg/L)	1.7 ± 1.7	0.9 ± 0.6	0.9 ± 0.8	0.100
CRP (mg/L)	97.3 ± 98.2	73.6 ± 49.9	16.2 ± 37.5	<0.001*
Prokalsitonin(ng/L)	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.010*

Hasta gruplarımızın tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri birbirleriyle (WBC, lenfosit, nötrofil, NLR, trombosit, D-dimer, CRP, Prokalsitonin) karşılaştırıldığında;

Özellikle, Covid-19 pnömonisi + akut iskemik inme olan grubun lenfosit sayısı (1.7 ± 1.1) ile Covid-19 pnömonisi olmayan iskemik inme hastalarının lenfosit sayısı (1.8 ± 1.1) benzerlik gösterirken; Covid-19 pnömonisi olup iskemik inmesi olmayan hastalarının lenfosit düzeyleri (1.1 ± 0.6) düşük olarak tespit edildi. ($p=0.003$).

Covid-19 pnömonisi + akut iskemik inmesi olan hastalarının nötrofil ve D-dimer düzeyleri, kontrol gruplarına göre yüksek olma eğiliminde olmakla birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Sırasıyla; $p=0.094$, $p=0.100$)

Covid-19 pnömonisi eş zamanlı iskemik inmesi olan hastalarda NLR değerleri, CRP ve prokalsitonin seviyeleri kontrol gruplarına göre daha yüksekti. Bu farklılıklar sadece CRP ve prokalsitonin seviyeleri için istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı.(Sırasıyla; $p=0.071$, $p<0.001$, $p=0.010$)



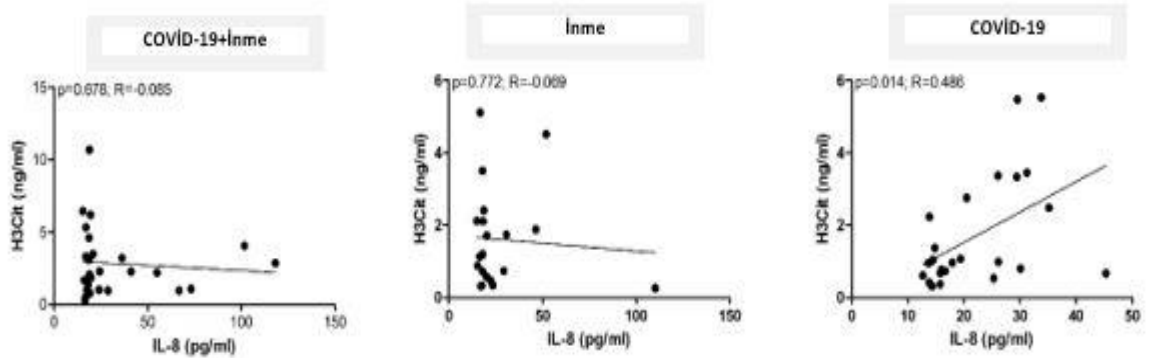
Şekil-7: Hasta gruplarının serum sitrülüne histon H3 (H3Cit), IL-8 ve C5a seviyeleri
Yatay çizgiler ortalama değerleri gösterir. *, Dunn'ın post-hoc analizine göre $p<0,05$ 'i gösterir.

Covid-19 pnömonisi + akut iskemik inme hastalarının serum H3Cit düzeyi (2.9 ± 2.6 ng/ml), Covid-19 pnömonisi olmayan akut iskemik inme (1.3 ± 1.2 ng/ml) ve Covid-19 pnömonisi olup iskemik inmesi olmayan hastaların H3Cit düzeyi (1.7 ± 1.5 ng/ml) ile karşılaştırıldığında, Covid-19 pnömonisi + akut iskemik inme hastalarında önemli ölçüde daha yüksek saptandı. ($p=0.015$). (Şekil 7)

Covid-19 pnömonisi + akut iskemik inme hastalarının serum İL-8 düzeyi (30.4 ± 23.9 pg/ml), Covid-19 pnömonisi olmayan akut iskemik inme (25.1 ± 22.5 pg/ml) ve Covid-19 pnömonisi olup iskemik inmesi olmayan hastaların İL-8 düzeyi (21.9 ± 8.7 pg/ml) ile karşılaştırıldığında, çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.145$).

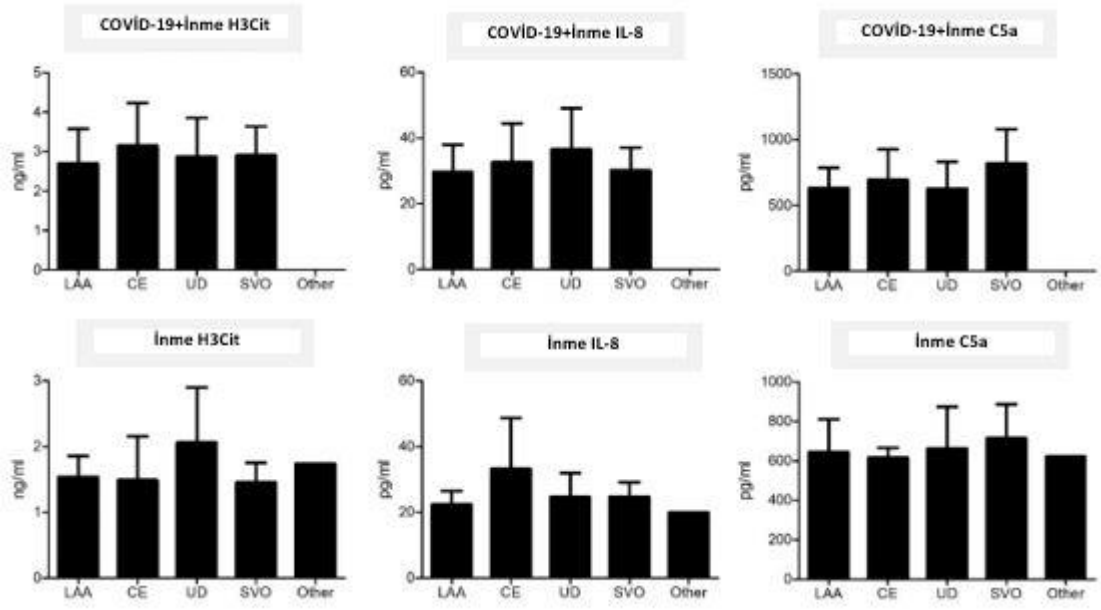
Covid-19 pnömonisi + akut iskemik inme hastalarının serum C5a düzeyi (692 ± 192 pg/ml), Covid-19 pnömonisi olmayan akut iskemik inme (723 ± 175 pg/ml) ve Covid-19 pnömonisi olup iskemik inmesi olmayan hastaların C5a düzeyi (654 ± 171 pg/ml) ile karşılaştırıldığında, çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.376$).

Her üç hasta grubunda da , H3Cit, IL-8 ve C5a düzeyleri ile klinik ve laboratuvar değişkenleri (Tablo 1-2-3-4-5 de belirtilen) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.



Şekil-8 Hasta gruplarının serum IL-8 ve sitriline histon H3 (H3Cit) seviyeleri arasındaki korelasyon. Kadrantların sol üst köşelerinde belirtilen p ve R (korelasyon katsayısı) değerleri Spearman korelasyon testi ile elde edildi.

Covid-19 pnömonisi olup akut iskemik inmesi olmayan grupta H3Cit ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon göstermekteydi. Ancak bu iki değişken; akut iskemik inme gruplarında (Covid-19+/-) anlamlı olarak korelasyon göstermemekteydi. (Şekil-8).



Şekil-9 Covid-19 pnömonisi+ akut iskemik inme ve Covid-19 pnömonisi olmayan akut iskemik inme hastalarında H3Cit, IL-8 ve C5a düzeylerinin TOAST kriterleri alt gruplarına dağılımı, büyük arter aterosklerozu (LAA); kardiyembolizm (CE); küçük damar tıkanıklığı((SVO); belirlenmemiş etioloji (UD), belirlenmiş diğer etioloji (Other). Dikey çubuklar standart hataları gösterir. Her bir TOAST alt grubu için hasta sayısı panellerin altında belirtilmiştir.

Hem Covid-19 pnömonisi+ akut iskemik inme grubu hem de Covid-19 pnömonisi olmayan akut iskemik inme grupları TOAST kalsifikasyonuna göre alt tiplerine ayrıldığında; H3Cit, IL-8 ve C5a seviyelerinin farklılık göstermediği görüldü. ($p>0.05$ tüm karşılaştırma gruplarında, şekil-7).

5.TARTIŞMA

Covid-19 ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi araştırmak için literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; Covid-19 hastalarında akut serebrovasküler hastalık insidansı %0,4 ila %8,1 arasında saptanmıştır. Bu noktada nörolojinin morbidite ve mortalite açısından en önemli bölümünü oluşturan inmeli hasta grupları ve Covid-19 hastalığı arasındaki ilişkinin sorgulanmasının zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, akut iskemik inme gelişen Covid-19 hastalarının özellikleri incelenmiş, Covid-19 olmayan iskemik inme grubuyla ve iskemik inmesi olmayan Covid-19 hasta grubuyla karşılaştırılmış bununla birlikte akut iskemik inme gelişen Covid-19 hastalarında immünotrombotik süreçlerin katkısı inflamasyon ve NETosis biyobelirteçleri açısından araştırılmıştır.

Çalışmamızdaki her üç hasta grubuna, yaşa bağlı inflamasyon ve NETosis biyobelirteçleri açısından karşılaştırılabilir değerler elde etmek amacıyla benzer yaşlarda hastalar alınmış olup; erkek cinsiyet dominansı mevcuttu. Vasküler risk faktörlerine bakıldığında ateroskleroza ciddi düzeyde zemin hazırlayan hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi varlığı her üç grupta da hastaların yaklaşık %50'sinde eşlik etmekteydi.

Literatürdeki çalışmalarda da Covid-19 ve akut iskemik inme hasta gruplarında erkek hastaların daha sık olduğu ve vasküler risk faktörlerinin yaygın olduğu görüldü. (65,111)

Covid-19 olan ve olmayan iskemik inmelerin demografik özelliklerini karşılaştıran çalışmalarda ise; Covid-19 pnömonisi olan iskemik inme hastalarının sadece iskemik inmeli hastalara göre daha genç olduğu ve erkek hastaların sıklığının daha fazla olduğu ifade edilmiş. (64,70,129) Bu durumda genç yaş iskemik inme etiyolojisinde Covid-19'un da akılda tutulması gerekmektedir. Buna karşın iskemik inmesi olan ve olmayan Covid-19 hastaları demografik özellikleri karşılaştırıldığında ise iskemik inme gelişen Covid-19 hastalarının daha yaşlı olduğu ve cinsiyet dağılımının eşit olduğu bildirilmiştir. (64,130) Bu durumda ise yaşla birlikte artan vasküler risk faktörlerinin etkisi olabileceği gibi yaşlı hastalarda Covid-19 enfeksiyonu şiddetinin daha yüksek olmasıyla da ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Covid-19 hastalığının başlangıcı ile iskemik inmenin ortaya çıkma süresi; Covid-19 enfeksiyonu ve iskemik inme arasındaki ilişkiye dair değerlendirmenin yapılabilmesinde önem taşımakla birlikte Covid-19 enfeksiyonu komplikasyonu olarak ortaya çıkan iskemik inmenin etyopatogenezinde fikir vermesi açısından da önem arz etmektedir.

Çalışmamızda bu süre 0 ile 18 gün arasında değişiklik gösterdi (ort ;4,5±3 gün). Literatürde incelenen birçok çalışma ve meta-analizde de Covid-19 semptom başlangıcından inme gelişmesine kadar geçen süre ortalama 8 ± 10 gün olarak ifade edilmiş olup bizim çalışmamızla benzerlik göstermekteydi.(64,65,70,131) Bu durum Covid-19 enfeksiyonunun; ilk 8 gün sonrasında sitokin fırtınası ortaya çıkarmasına(31,132), halen incelenen farklı mekanizmalar ile protrombotik süreçlerin de bu süre zarfında dominant hale gelmesine bağlı olabileceğini desteklemekle birlikte bu noktada daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda yer alan iskemik inme hastalarının, inme alt tiplerinin TOAST sınıflamasına göre değerlendirmesinde gördük ki, büyük arter ateroskleroza her iki inme grubunda da ilk sırada yer almaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar ve meta-analizler incelendiğinde, Covid-19 pnömonisi olan iskemik inme hastalarında en sık görülen inme alt tipinin ise kriptojenik inme olduğunu gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte (64,65,110,111) çalışmamıza benzer şekilde büyük damar aterosklerozunun da en sık bildirildiği çalışmalar (126,128) mevcuttur. Bu noktada gruplar arasında farklılıkların olması; ön planda çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına, farklı etnik yapıların olmasına, vasküler risk faktörlerinin yaygınlığına ya da pandemi şartlarında inme etiyolojisi için yapılan tetkiklerdeki (ritim holter, transtorasik ekokardiyografi, ileri görüntüleme tetkikleri vb.) eksiklere bağlı olabilir.

Covid-19 enfeksiyonu sürecinde ortaya çıkan inme etyopatogenezinin henüz kesin olarak tanımlanmamış olması, ilerleyen dönemde şuan için kriptojenik olarak değerlendirilmiş olan inme gruplarına farklı bir sınıflandırma oluşturulmasını yol açabilir.

Olası hipotezlerimiz arasında Covid-19 enfeksiyonu ile ortaya çıkan inme seyrinin daha ağır olabileceği ve NIHSS, mRS daha yüksek olabileceği yer almaktaydı. Covid-19 pnömonisi olan akut iskemik inme hastalarıyla benzer yaş grubu ve vasküler risk

faktörlerine sahip Covid-19 olmayan iskemik inme hastaları inme şiddeti açısından karşılaştırıldığında, Covid-19 pnömonisi olan hasta grubunda NIHSS skoru yüksek olma eğiliminde olmakla, gruplar arasında NIHSS ve mRS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Sırasıyla; $p=0,280$ $p=0,285$). Covid-19 pnömonisi olan grupta mortalite daha yüksekti.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Covid-19 enfeksiyonunun inmenin şiddetinde belirgin fark oluşturmadığını göstermekle birlikte, mortaliteyi arttırmış olabileceğini gösterdi.

Covid-19 olan akut iskemik inme hastalarıyla Covid-19 olmayan iskemik inme hastalarının karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Yaghi ve ark. yaptığı 32 Covid-19 pnömonisi olan iskemik inme hastasıyla, 46 Covid-19 pnömonisi olmayan inme hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, Covid-19 pnömonisi olan grupta NIHSS skoru ile birlikte mortalitenin daha yüksek olduğu ifade edilmiş. (70) Benussi ve ark. yaptığı 56 Covid-19 pnömonisi ve iskemik inme hastasıyla, 117 Covid-19 olmayan iskemik inme hastasının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise benzer NIHSS skoru saptanmasına rağmen taburculuk mRS ve mortalite Covid-19 olan grupta daha yüksek saptanmış. (127) Nannoni ve ark. yaptığı Covid-19 olan ve olmayan inme hastalarının karşılaştırıldığı bir meta-analizde, Covid-19 olan grupta NIHSS skoru ve mortalitenin daha yüksek olduğu ifade edilmiş. (64)

Literatürde ve kendi çalışmamızda yer alan bu farklı sonuçların altında, hastaların covid-19 enfeksiyonu şiddeti arasındaki farklılıklar, hasta sayısının istatistiksel olarak genelleme yapabilecek düzeyde olmaması, hastaların takipleri sırasında sağlanan fiziksel rehabilitasyon gibi destek tedavilerinin farklılık göstermesi olabilir.

Covid-19 tanısı olan akut iskemik inme hastalarıyla birlikte, Covid-19 olmayan akut iskemik inme ve Covid-19 olan iskemik inmesi olmayan hastalarda; NETosis için önemli bir element olan H3Cit serum düzeylerine, IL-8 ve C5a düzeylerine baktık. Bu sonuçları yaş, cinsiyet, covid ilişkili laboratuvar bulguları ve hastalık şiddeti ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda akut iskemik inmesi olan Covid-19 hastalarında serum H3Cit düzeylerini yüksek olarak bulduk. H3Cit, NET formasyonunda (112,113) kritik öneme

sahip olduğundan, bulgularımız akut iskemik inmesi olan Covid-19 hastalarında artmış NET formasyonu olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte NETosis ve arteriyel tromboz ilişkisi düşünüldüğünde; Covid-19 hastalarında kraniyal arter trombozlarının olası mekanizmalarından birinin de NETosis olabileceğini destekler niteliktedir.

H3Cit düzeyleri ile hastalık şiddeti ve inflamasyon faktörlerinin (IL-8, C5a ve prokalsitonin) düzeyleri karşılaştırıldığında korelasyon göstermemektedir. Bu bulgular NETosis faktörlerinin, prognostik biyomarker olarak kullanımının henüz anlamlı bir değeri olmadığını göstermektedir.

Olası bir hipotez, NETosis aracılı immunotrombozun, kriptojenik olarak kabul edilen akut iskemik inme hastalarında altta yatan etiyolojik faktör olabileceğiydi. Buna karşın akut iskemik inmesi olan Covid-19 hastaları ile Covid-19 olmayan akut iskemik inme hastalarının TOAST alt gruplarında H3Cit düzeylerinin benzer düzeyde olduğunu gördük.

NETosis birçok faktörle tetiklenebilen komplike bir süreçtir. Örnek olarak; nötrofiller, peptidilarginin deaminaz-4 aracılı histon sitrülasyonu ve gasdermin-g ilişkili hücre zarı rüptürü ile NET formasyonunu tetikleyebilirler (114). Bunun dışında miyeloperoksidaz ve nötrofil elastaz ile ilişkili faktörlerde NETosis ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. (115) Bu noktada NETosis faktörlerinin geniş bir spektrumda incelenmesi, akut iskemik inme oluşması ve prognozu ile ilişkili olabilecek immunotromboz mediatörlerinin bulunmasına ışık tutabilir.

Çalışmamızın en önemli sonuçlarından biri de literatürdeki diğer kohort çalışmalarında da belirtilmiş olduğu üzere (116,117), Covid-19 olan akut iskemik inme hastalarında inflamasyon ilişkili parametrelerin (lökosit, lenfosit, CRP, D-dimer ve prokalsitonin) yüksek olarak bulunmasıdır. Ancak, Covid-19 hastalık şiddetinin önemli bir belirteci olarak görülen (118) lenfopeni, Covid-19 olan akut iskemik inme hastalarında belirgin değildi. Covid-19 pnömonisi olan akut iskemik inmeli hastalarda, önceki yayınlarda bildirildiği gibi (116), artan nötrofil ve NLR değerleri sergilemeye yönelik eğilimler göstermiştir.

Bu bulgular genel olarak, nötrofil aracılıklı inflamasyon mekanizmasının Covid-19’da hastalık sürecinde akut iskemik inme ortaya çıkması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, NETosis ve inflamasyon parametreleri arasında anlamlı bir korelasyonun olmaması, bu iki faktör arasında doğrudan bir nedensel bağlantı olmadığını ve bu ilişkinin muhtemelen beklenenden daha karmaşık olduğunu düşündürmektedir.

IL-8’in, Covid-19 aracılı doku hasarının patogenezinde önemli bir rol aldığı ifade edilmiştir. Plazma IL-8 düzeylerinin hastalık ciddiyeti ve ölüm ile ilişkili olduğu, ayrıca IL-8 sinyal yolağının baskılanmasının akciğerde oluşan destriksüyonu ve mikrotrombozu azalttığı farelerde gösterilmiş (119).

Kompleman sisteminin komponenti olan C5a’nın ve reseptörlerinin Covid-19 ilişkili hiperkoagulopatide önemli rolü olduğu gösterilmiş olup; C5a reseptör sinyal yolağındaki bozulmanın Covid-19 enfeksiyonundaki trombojeniteyi arttırdığı ve C5-inhibitörü monoklonal antikor olan Eculizumab’ın şiddetli Covid-19 hastalık şiddetini düşürdüğü çalışmalarda belirtilmiştir (120,121,122).

IL-8 ve C5a’nın NETosis ile kritik bir ilişkiye sahip olduğu bilinmektedir (119,120)

Bu noktada bizde, bu iki faktör ve NETosis ilişkisini akut iskemik inme hastalarında inceledik. Önceki çalışmalarda belirtilmiş olan IL-8 ve NETosis arasındaki ilişkiyi akut iskemik inme olmayan Covid-19 hastalarında göstermiş olmakla birlikte, akut iskemik inme olan hasta gruplarında gösteremedik. Sonuçlarımız inmenin, IL-8’in NETosis indüksiyonu ile ilişkili regülatör yollarındaki etkilenmelere bağlı oluşabileceğini göstermektedir. Öte yandan elde ettiğimiz veriler, IL-8 ve C5a’nın Covid-19 ilişkili NETosis ve akut iskemik inme ile bağlantısını gösterememiştir.

NETosis ve ardından artan vasküler tromboz; IL-1 β ve IL-6 gibi birkaç farklı immünolojik faktörden kaynaklanabilir (123,124). Muhtemelen, SARS-CoV-2, başka herhangi bir inflamasyon aracısı kullanmadan ACE-2 reseptörünün aktivasyonu yoluyla doğrudan protrombotik kaskadı indüklüyor olabilir (125).

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının az olmasının, istatistiksel gücü ve sonuçların genellenebilirliğini azaltması yer almaktadır. Bunun yanında araştırılan NETosis parametre sayısının az olması da diğer kısıtlayıcı faktördür.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Özetle, sonuçlarımız COVID-19 ile ilişkili iskemik inmede NETosis 'in rolü için ilk kez, bir destek sağlıyor. COVID-19 ile ilgili akut iskemik inmede artan H3Cit seviyeleri, NETosis 'in arteriyel tromboza duyarlılığa neden olabileceğini düşündürmektedir. Buna rağmen, H3Cit düzeyleri; hastalık ciddiyetini gösteren parametrelerle ve inflamasyon parametreleri ile korelasyon göstermiyor olup; bu durum NETosis faktörlerinin prognostik biyobelirteç olarak kullanımını desteklemeyen niteliktedir.

İleri de yapılacak olan çalışmalarda, daha geniş bir NETosis faktör paneli incelemesi, Covid-19 hastalarının trombüs materyallerindeki nötrofil aktivitesinin fonksiyonel analizler ve histolojik incelemelerle detaylandırılması; NETosis-akut iskemik inme arasındaki ilişkiyi göstermede daha etkili olacaktır. Bu çabalar, ilerleyen dönemlerde enfeksiyonla ilişkili akut iskemik inme vakalarında ilaç geliştirme hedefleri olarak NETosis faktörlerinin kullanımını vurgulayabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Na Zhu, Dingyu Zhan, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med*. 2020;727–33.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H.et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395
3. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezech JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features , Diagnosis , and Treatment. *Cureus*. 2020;12(3).
5. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID- 19) in Taizhou , Zhejiang , China. *Infection*. 2020; April 28;1-9
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; published online
7. 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
8. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020
9. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, Hanggi D. Letter to editor: severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 infection: a neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020;87: 150–1.
10. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020;201187
11. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect*. 2020;35:100669
12. Spence J.D. ,de Freitas G.R. ,Pettigrew L.C.,Ay H. ,Liebeskind D.S. , Kase C.S. ,Del Brutto O.H. , Hankey G.J. , Venketasubramanian N. : Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis* 2020;49:451–458
13. Şimşekoğlu R. , Tombul T. Covid-19 Pandemic and Neurological Manifestations. *Anadolu Klin*. 2020; 25(Special Issue on COVID 19): 246-251.
14. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5:536.
15. King AMQ, Adams MJ, Cartens EB, Leiowitz EJ (eds.), *Virus Taxonomy*, the 9th report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, San Diego, CA.
16. Araf Y, Faruqui NA, Anwar S, Hosen MJ. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. Vol. 24, *International Microbiology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 19–24.

17. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174:69
18. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh FM et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology*. 2011; 174 (1): 1122.
19. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology Journal*. 2019; 16 (69): 2-22.
20. Arabacı C, Aydın T, Tatak G, Eroğlu Kesim B, Ertürk B, Ak K, Ağaç K : The Characteristics of SARS-CoV-2 Virus and Microbiological Diagnosis . *Eur Arc Med Res* 2020;36(1):10-20
21. Li G, Fan Y, Lia Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*
22. Organization, World Health. who. [Alıntı Tarihi: 14 02 2022] <https://covid19.who.int/>
23. T.C. Sağlık Bakanlığı 7 Aralık 2020, Ankara.COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani>.
24. 48. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127: 104357
25. Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cambarau, P., Mat, Q., et.al., & COVID-19 Task Force of YO-IFOS (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to- 127 moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*, 288(3), 335-344.
26. Z. Wu, J.M. McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 7 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
27. 4. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; [Mar;2020]. 2020. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)
28. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. Published online April 21, 2020.
29. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434
30. Wan D., et al. Neurological complications and infection mechanism of SARS-COV-2. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021;6(1):406.
31. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9

32. Beltrán-Corbellini Á, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur. J. Neurol.* 2020;27:1738–1741.
33. Lechien JR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2020;277: 2251–2261.
34. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence of olfactory dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis of 27,492 patients. *Laryngoscope.* 2021; 131:865–878. doi: 10.1002/lary.29286
35. Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(11):1555–1562
36. Watrin L, Ghawché F, Larre P, Neau JP, Mathis S, Fournier E. Guillain-Barré syndrome (42 cases) occurring during a Zika virus outbreak in French polynesia. *Med. (Baltimore).* 2016;95(14):e3257.
37. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré sendromu. *Lancet.* 2016; 388 (10045):717–727. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00339-1
38. Zhao H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19:383–384.
39. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020;62(4):485–491. doi: 10.1002/mus.27024
40. De Sanctis P, Doneddu PE, Viganò L, Selmi C, Nobile-Orazio E. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. A systematic review. *Eur J Neurol.* 2020. 10.1111/ene.14462
41. Roy D, Ghosh R, Dubey S et al (2020) Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci* 48(1):9–24. 10.1017/cjn.2020.173
42. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1618–20.
43. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus.* 2020;12(4):e7561
44. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9:E941
45. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache!. *Headache.* 2020;60:1415–21.

46. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1- 211.
47. Tolebeyan AS, Zhang N, Cooper V, Kuruvilla DE. Headache in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a narrative review. *Headache*. 2020;60(10):2131-2138. 10.1111/head.13980.
48. Serrano-Serrano B, et al. Multifocal encephalitis as a neurological manifestation of COVID-19 infection. *Revista de Neurologia*. 2020;71:351–352
49. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55–58
50. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, Demars Y, Russo E, Schmidhauser M et al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Neurol*. 2020;10.1111/ene.14298
51. Lu L, Xiong W, Liu D, et al. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona virus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2020;61(6):e49–e53
52. Bhatta S, Sayed A, Ranabhat B, Bhatta RK, Acharya Y. New-onset seizure as the only presentation in a child with COVID-19. *Cureus*. 2020;12:e8820.
53. Gómez-Enjuto S, Hernando-Requejo V, Lapeña-Motilva J, Ogando-Durán G, Fouz-Ruiz D, Domingo-García J, Rodríguez-García E, Cemillán-Fernández CA. Verapamil as treatment for refractory status epilepticus secondary to PRES syndrome on a SARS-Cov-2 infected patient. *Seizure*. 2020;80:157–158
54. Bolaji P, Kukoyi B, Ahmad N, Wharton C. Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e236820
55. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S (2020) De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 10.1002/acn3.51071
56. Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vázquez N, Pons-Pons G, Castro-Sánchez MV, Serrano-Castro PJ (2020) Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology*. 10.1212/WNL.0000000000010033
57. Lyons S, O’Kelly B, Woods S, Rowan C, Brady D, Sheehan G, et al. Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man. *Seizure*. 2020;80:113–114. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.010
58. Elgamasy S, Kamel MG, Ghozy S, Khalil A, Morra ME, Islam SMS (2020) First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *J Med Virol*. 10.1002/jmv.26113

59. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, Calabresi P. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure*. 2020;78:109–112. doi: 10.1016/j.seizure.2020.04.009.
60. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S (2020) De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 10.1002/acn3.51071
61. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv*. 2020.
62. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *medRxiv*. 2020:2020.04.16.20068148. doi:10.1101/2020.04.16.20068148.
63. Parsons T, Banks S, Bae C, Gelber J, Alahmadi H, Tichauer M. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) *J Neurol*. 2020;267:1–4. doi: 10.1007/s00415-020-09951-9.
64. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16:137–49.
65. Tan, YK., Goh, C., Leow, A.S.T. *et al.* COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 50, 587–595 (2020).
66. Li Y, Li M, Wang M, *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020; 5: 279–284.
67. Fan S, Xiao M, Han F, *et al.* Neurological manifestations in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Front Neurol* 2020; 11: 806
68. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature
69. Yaghi S, Ishida K, Torres J, *et al.* SARS-CoV-2 and stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020; 51: 2002–2011
70. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, *et al.* SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. (2020) 51:2002–11. 10.1161/STROKEAHA.120.030335
71. Hess D. C., Eldahshan W., Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Translational Stroke Research*. 2020;11(3):p. 322. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9.
72. Mecca A. P., Regenhardt R. W., O'Connor T. E., *et al.* Cerebroprotection by angiotensin-(1-7) in endothelin-1-induced ischaemic stroke. *Experimental Physiology*. 2011;96(10):p. 1084.
73. Li T, Wang C, Liu Y, Li B, Zhang W, Wang L, Yu M, Zhao X, Du J, Zhang J, *et al.* Neutrophil extracellular traps induce intestinal damage and thrombotic tendency in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14:240–253.
74. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol*. 2020;77:1018–1027.
75. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, Mouchtouris N, Philipp L, Peiper SC, Wang ZX, *et al.* Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:846–848.
76. Zhang S., Zhang J., Wang C., Chen X., Zhao X., Jing H., Liu H., Li Z., Wang L., Shi J. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) *Int. J. Mol. Med*. 2021;47:4854.

77. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: A case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol.* 2020;20:345–346.
78. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration UK COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033–1034
79. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and transforming growth factor- β . *J Clin Invest.* 1991;88:1346–1353
80. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992;101:816–823.
81. Hudock KM, Collins MS, Imbrogno M, Snowball J, Kramer EL, Brewington JJ, Gollomp K, McCarthy C, Ostmann AJ, Kopras EJ, et al. Neutrophil extracellular traps activate IL-8 and IL-1 expression in human bronchial epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319:L137–L147. doi: 10.1152/ajplung.00144.2019.
82. Pliyev BK, Menshikov M. Differential effects of the autophagy inhibitors 3-methyladenine and chloroquine on spontaneous and TNF- α -induced neutrophil apoptosis. *Apoptosis.* 2012;17:1050–1065.
83. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M, Noone DG, Jungraithmayr TC, Fremeaux-Bacchi V, Licht C. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: Pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:444–464.
84. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, Panigada M, Aliberti S, Blasi F, Tedesco F, Peyvandi F. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:215–217.
85. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13.
86. Stites E, Renner B, Laskowski J, Le Quintrec M, You Z, Freed B, Cooper J, Jalal D, Thurman JM. Complement fragments are biomarkers of antibody-mediated endothelial injury. *Mol Immunol.* 2020;118:142–152
87. Heydenreich N, Nolte MW, Göb E, Langhauser F, Hofmeister M, Kraft P, Albert-Weissenberger C, Brede M, Varallyay C, Göbel K, et al. C1-inhibitor protects from brain ischemia-reperfusion injury by combined antiinflammatory and antithrombotic mechanisms. *Stroke.* 2012;43:2457–2467.
88. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303:1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.
89. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood.* 2014;123:2768–2776. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646.
90. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, Humphries F, Jäger HR, Losseff NA, Perry RJ, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:889–891.
91. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, Dassler-Plenker J, Guerri P, Huynh C, Knight JS, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217:e20200652.

92. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, Barnes BJ, Egeblad M, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5:e138999.
93. Zhou P, Li T, Jin J, Liu Y, Li B, Sun Q, Tian J, Zhao H, Liu Z, Ma S, et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion. *EBioMedicine*. 2020;53:102671
94. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513.
95. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99:1205–1208.
96. Hottz ED, Bozza FA, Bozza PT. Platelets in immune response to virus and immunopathology of viral infections. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:121.
97. Zhou P, Li T, Jin J, Liu Y, Li B, Sun Q, Tian J, Zhao H, Liu Z, Ma S, et al. Interactions between neutrophil extracellular traps and activated platelets enhance procoagulant activity in acute stroke patients with ICA occlusion. *EBioMedicine*. 2020;53:102671
98. Pugh CW, Ratcliffe PJ. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Exp Cell Res*. 2017;356:116–121. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.008.
99. Cameron SJ, Mix DS, Ture SK, Schmidt RA, Mohan A, Pariser D, Stoner MC, Shah P, Chen L, Zhang H, et al. Hypoxia and ischemia promote a maladaptive platelet phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:1594–1606.
100. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019;181:77–83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
101. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, Kambas K, Arelaki S, Angelidou I, Arampatzioglou A, Gakiopoulou H, Bertsias GK, Verginis P, et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and inter-leukin-17A (IL-17A) *Ann Rheum Dis*. 2019;78:238–248.
102. 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 Medicine*. 2020;46(5):846–848.
103. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circulation Research*. 2020;126(10):p. 1443.
104. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e38.
105. Müller-Calleja N, Hollerbach A, Ritter S, Pedrosa DG, Strand D, Graf C, Reinhardt C, Strand S, Poncelet P, Griffin JH, et al. Tissue factor pathway inhibitor primes monocytes for antiphospholipid antibody-induced thrombosis. *Blood*. 2019;134:1119–1131.
106. Gašperšič N, Zaletel M, Kobal J, Žigon P, Čučnik S, Šemrl SS, Tomšič M, Ambrožič A. Stroke and antiphospholipid syndrome-antiphospholipid antibodies are a risk factor for an ischemic cerebrovascular event. *Clin Rheumatol*. 2019;38:379–384.
107. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 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*. 1993;24(1):35–41. doi:10.1161/01.str.24.1.35

108. General Directorate of Public Health. Guideline for management of severe pneumonia, ARDS, sepsis and septic shock in COVID-19 October 23, 2020 ed. Ankara: Republic of Turkey Ministry of Health; 2020.
109. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 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*. 2018 Mar;49(3):e46-e110.
110. Siegler J.E., Cardona P., Arenillas J.F., Talavera B., Guillen A.N., Chavarria-Miranda A., de Lera M., Khandelwal P., Bach I., Patel P., Singla A., Requena M., Ribo M., Jillella D.V., Rangaraju S., Nogueira R.G., Haussen D.C., Vazquez A.R., Urra X., Chamorro Á., Román L.S., Thon J.M., Then R., Sanborn E., de la Ossa N.P., Millán M., Ruiz I.N., Mansour O.Y., Megahed M., Tiu C., Terecoasa E.O., Radu R.A., Nguyen T.N., Curiale G., Kaliaev A., Czap A.L., Sebaugh J., Zha A.M., Liebeskind D.S., Ortega-Gutierrez S., Farooqui M., Hassan A.E., Preston L., Patterson M.S., Bushnaq S., Zaidat O., Jovin T.G. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *Int. J. Stroke*. 2020 doi: 10.1177/1747493020959216
111. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, et al.. Clinical characteristics of stroke with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 105288–105288.
112. Nomura K, Miyashita T, Yamamoto Y, et al. Citrullinated Histone H3: Early Biomarker of Neutrophil Extracellular Traps in Septic Liver Damage. *J Surg Res*. 2019;234:132-138. doi:10.1016/j.jss.2018.08.014
113. Leshner M, Wang S, Lewis C. et al., PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures. *Front Immunol*. 2012 Oct 4;3:307.
114. Yost CC, Schwertz H, Cody MJ, et al. Neonatal NET-inhibitory factor and related peptides inhibit neutrophil extracellular trap formation. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3783-3798. doi:10.1172/JCI83873
115. Gillot C, Favresse J, Mullier F, Lecompte T, Dogné JM, Douxflis J. NETosis and the Immune System in COVID-19: Mechanisms and Potential Treatments. *Front Pharmacol*. 2021;12:708302. Published 2021 Aug 5. doi:10.3389/fphar.2021.708302
116. Lin C, Arevalo YA, Nanavati HD, Lin DM. Racial differences and an increased systemic inflammatory response are seen in patients with COVID-19 and ischemic stroke. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Oct;8:100137. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100137.
117. Yassin A, Ghzawi A, Al-Mistarehi AH et al., Mortality rate and biomarker expression within COVID-19 patients who develop acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Future Sci OA*. 2021 May 11;7(7):FSO713
118. Ghizlane EA, Manal M, Abderrahim EK, et al. Lymphopenia in Covid-19: A single center retrospective study of 589 cases. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;69:102816. doi:10.1016/j.amsu.2021.102816
119. Kaiser R, Leunig A, Pekayvaz K, et al. Self-sustaining IL-8 loops drive a prothrombotic neutrophil phenotype in severe COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(18):e150862. Published 2021 Sep 22. doi:10.1172/jci.insight.150862
120. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020;130(11):6151-6157. doi:10.1172/JCI141374
121. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *J Autoimmun*. 2021;116:102560. doi:10.1016/j.jaut.2020.102560.

122. Annane D, Heming N, Grimaldi-Bensouda L, et al. Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: A proof-of-concept study. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100590. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100590
123. Mukhopadhyay S, Sinha S, Mohapatra SK. Analysis of transcriptomic data sets supports the role of IL-6 in NETosis and immunothrombosis in severe COVID-19. *BMC Genom Data*. 2021;22(1):49. Published 2021 Nov 14. doi:10.1186/s12863-021-01001-1.
124. Sil P, Wicklum H, Surell C, Rada B. Macrophage-derived IL-1 β enhances monosodium urate crystal-triggered NET formation. *Inflamm Res*. 2017;66(3):227-237. doi:10.1007/s00011-016-1008-0
125. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20201129. doi:10.1084/jem.20201129
126. Shahjouei S., Tsivgoulis G., Farahmand G., et al. SARS-CoV-2 and stroke characteristics: a report from the multinational COVID-19 stroke study group. *Stroke*. 2021;52:117–130
127. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, et al. . Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*. (2020)
128. Lee KW, Yusof Khan AHK, Ching SM, Chia PK, Loh WC, Abdul Rashid AM, et al. Stroke and novel coronavirus infection in humans: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020;11
129. John S, Hussain SI, Piechowski-Jozwiak B, et al. . 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* 2020;199:106227. 10.1016/j.clineuro.2020.106227
130. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, Lobanova I, Suri MFK, Naqvi SH, Fransız BR, vd. Akut iskemik inme ve COVID-19: 27.676 hastanın analizi. *Felç*. 2021; 52:905–912. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031786
131. Grewal P, Pinna P, Hall JP, Dafer RM, Tavarez T, Pellack DR, Garg R, Osteraas ND, Vargas A, John S, Da Silva I, Connors JJ. Akut iskemik inme ve COVID-19: Orta Batı ABD'deki kapsamlı bir inme merkezinden deneyim. *Ön Nörol*. 2020; 20(11):910. doi: 10.3389/fneur.2020.00910
132. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371.
133. BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, FAULER B, UHLEMANN Y, WEISS DS, WEINRAUCH Y, ZYCHLINSKY A (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 303(5663), 1532-5.
134. SCOTT DA, KRAUSS JL (2012) Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol*, 15, 56-83.
135. DELGADO-RIZO V, MARTÍNEZ-GUZMÁN MA, IÑGGUEZ-GUTIERREZ L, GARCÍAOROZCO A, ALVARADO-NAVARRO A, FAFUTIS-MORRIS M (2017) Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview. *Front Immunol*, 8, 81.
136. FUCHS TA, ABED U, GOOSMANN C, HURWITZ R, SCHULZE I, WAHN V, WEINRAUCH Y, BRINKMANN V, ZYCHLINSKY A (2007) Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*, 176(2), 231-41
137. WANG Y, LI M, STADLER S, CORELL S, LI P, WANG D, HAYAMA R, LEONELLI L, HAN H, GRIGORYEV SA, ALLIS CD, COONROD SA (2009). Histone hypercitullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J Cell Biol*, 184(2), 205-13.
138. WHITE PC, CHICCA IJ, COOPER PR, MILWARD MR, CHAPPLE IL (2016) Neutrophil extracellular traps in periodontitis: a web of intrigue. *J Dent Res*, 95(1), 26-34

8.EKLER

Ek1.NIHSS skoru ölçeği

	Uyanık	0
1a- Bilinç Düzeyi	Hafif uyarıya hemen cevap veriyor	1
	Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap veriyor	2
	Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	3
1b- Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın? hangi aydayız ?)	İki soruya doğru cevap	0
	Bir soruya doğru cevap (veya entübe, Dizatri, dilimizi bilmiyor)	1
	İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	2
1c- Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)	İkisini de yapıyor	0
	Birisini yapıyor	1
	Hiçbirisini yapamıyor	2
2- Bakış	Normal	0
	Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi	1
	Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi (Okülosefalik refleks ile düzelme yok)	2
3- Görme Alanı	Vizüel kayıp yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük (Kortikal körlük dahil)	3
4- Fasiyal Parezi (Bilinç kapalı ise ağırlı uyarana göre)	Yok, simetrik hareket ediyor	0
	Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimmetrik gülümseme	
	Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)	2
	Yüzün üst ve altında tek taraflı tam parezi veya çift taraflı veya koma	3
5- Motor (Kollar) Oturarak 90°, yatarak 45° (10 sn. havada tutulur) 5a: Motor sol kol 5b: Motor sağ kol	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa Çarpmaz	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Ampute	X

6- Motor (Bacaklar) Yatarak 30°'de 5 saniye havada Tutulur 6a: Motor sol bacak 6b: Motor sağ bacak	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa Çarpmaz)	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer Ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Ampute	X
7- Ataksi	Yok	0
	Tek ekstremitede var	1
	Üst ve alt ekstremitede var	2
	Değerlendirilemiyor	X
8-Duyu	Normal	0
	Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazik veya uyanıklık bozukluğu	1
	Tek taraflı tam kayıp (hasta dokunuşu bile algılamıyor) veya iki taraflı duyu kaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3	2
9- Konuşma	Normal	0
	Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)	1
	Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok)	2
	Sözel ifade ve anlama yok veya komada	3
10- Dizartri	Yok	0
	Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor	1
	Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya Mutizm	2
11- İhmal	Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı)	0
	Tek modalitede söndürme	1
	Birden fazla modalitede ihmal	2