

T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**PANDEMİ YOĞUN BAKIM COVID-19
HASTALARINDA BEYİN
TOMOGRAFİLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

ARAŞ. GÖR. DR. LOKMAN DEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Canan BALCI

KÜTAHYA-2022

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TABLolar LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüsler.....	3
2.1.1. Viral Bileşim	4
2.1.2. Viral Serotipler	5
3. EPİDEMİYOLOJİ.....	7
3.1. Coğrafi Dağılım ve Vaka Sayıları	7
4. BULAŞ	8
4.1. Viral Yayılma ve Bulaşıcılık Dönemi	9
4.2. Bulaşmanın Maruz Kalma Riski	9
4.3. Asemptomatik veya Presemptomatik Bulaşma	10
4.4. Çevresel Kontaminasyon.....	11
4.5. Hayvanlarla Temas Riski	12
5. ENFEKSİYONU TAKİBEN BAĞIŞIKLIK TEPKİLERİ	13
5.1. Hüморal Bağışıklık	13
5.2. Hücre Aracılı Bağışıklık.....	14
5.3. Yeniden Enfeksiyon Riski	14
6. COVID-19 KLİNİK ÖZELLİKLER	16
6.1. Asemptomatik Enfeksiyonlar	16
6.2. Semptomatik Enfeksiyonun Şiddeti	16
6.3. Enfeksiyon Ölüm Oranları	17
6.4. Hastanede Yatan Hastalar Arasında Ölüm Oranları.....	18
6.5. Şiddetli Hastalık İçin Risk Faktörleri	18
6.5.1. Artan Yaş.....	18
6.5.2. Komorbiditeler	19

6.5.3. Sosyoekonomik Arka Plan ve Cinsiyet	20
6.5.4. Laboratuvar Anormallikleri.....	20
6.5.5. Viral Faktörler	21
6.5.6. Genetik Faktörler.....	21
7. KLİNİK BULGULAR	22
7.1. Kuluçka Dönemi.....	22
7.2. İlk Klinik Belirtiler	22
7.3. Akut Seyir ve Komplikasyonlar	22
7.3.1. Solunum Yetmezliği.....	23
7.3.2. Kardiyak ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar	23
7.3.3. Tromboembolik Komplikasyonlar	23
7.3.4. İnflamatuvar Komplikasyonlar	23
7.3.5. Sekonder Enfeksiyonlar	23
7.3.6. Nörolojik Komplikasyonlar.....	24
8. NÖROPATOGENEZ.....	25
8.1. Sistemik Organ Bozukluğundan Kaynaklanan Nörolojik Hasar.....	25
8.2. Renin-Anjiyotensin Sistemi Disfonksiyonu	25
8.3. Bağışıklık Disfonksiyonu ve Proinflamatuvar Durum	26
8.4. Sinir Sisteminin Doğrudan Viral İnvazyonu	26
8.5. Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikler	27
8.5.1. MRG Bulguları.....	27
8.5.2. Beyin Omurilik Sıvısı.....	27
8.5.3. Altta Yatan Nedenler ve Risk Faktörleri.....	28
9. SEREBROVASKÜLER HASTALIK	29
9.1. Epidemiyoloji	29
9.2. Genel Hasta Popülasyonunda İnme.....	29
9.3. Enfeksiyonla İlişkili Hiperkoagulopati ve Proinflamatuvar Durum	30
9.4. Koagülopati ve Antikoagülasyon	31
9.5. Teşhis Değerlendirmesi	31
9.5.1. COVID-19 Taraması	31
9.5.2. Etiyolojik Testler	31
10. GEREÇ VE YÖNTEM	33

10.1. Etik Kurul İzni ve Diğer İzinlerin Alınması.....	33
10.2. Hasta Seçim.....	33
10.3. Araştırma Tipi	33
10.4. Verilerin Toplanması.....	33
10.5. Çalışma Grupları ve Uygulanan Prosedür.....	34
10.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	34
11. BULGULAR.....	36
11.1. Hemoraji ve İnfarkt Oranları.....	38
11.2. Koagülasyon ve Platelet Değerleri	40
11.3. Hematolojik Değerler	41
11.4. Karaciğer ve Renal Sistem Değerleri	42
11.5. Elektrolit Değerleri.....	43
11.6. Solunum Sistemi ve Laktat Yanıtı.....	43
11.7. COVID-19’da Kullanılan Diğer Laboratuvar Değerleri	44
12. TARTIŞMA	45
13. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	71
Ek-1. Etik Kurul Kararı	71

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Ciddi COVID 19 enfeksiyonu ile ilişkili laboratuvar parametreleri.....	20
Tablo 2: Grup 1 ve Grup 2 yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.....	36
Tablo 3: Grup 1 komorbidite dağılımları	37
Tablo 4: Grup 2 komorbidite dağılımları	37
Tablo 5: Grupların yatış gün ve 28 günlük mortalite oranları (%)......	38
Tablo 6: 28 Günlük mortalite oranları.....	38
Tablo 7a: Gruplar arasında kranial hemoraji özellikleri	39
Tablo 7b: Gruplar arasında kranial infarkt özellikleri	39
Tablo 7: Hemoraji ve infarkt oranları	40
Tablo 8: Yatış anındaki koagülasyon ve platelet değerleri	41
Tablo 9: 7.Gün koagülasyon ve platelet değerleri.....	41
Tablo 10: Yatış anındaki hemogram değerleri.....	41
Tablo 11: 7.Gün hemogram değerleri	42
Tablo 12: Yatış anındaki karaciğer ve renal fonksiyon sonuçları.....	42
Tablo 13: 7. Gün karaciğer ve renal fonksiyon sonuçları	42
Tablo 14: Yatış anındaki elektrolit değerleri.....	43
Tablo 15: 7. Gün elektrolit değerleri.....	43
Tablo 16: Yatış anındaki PaO ₂ /FiO ₂ ve laktat sonuçları.....	44
Tablo 17: 7. Gün PaO ₂ /FiO ₂ ve laktat sonuçları	44
Tablo 18: Yatış anındaki CRP ve ferritin sonuçları	44
Tablo 19: 7. Gün CRP ve ferritin sonuçları	44

KISALTMALAR

ACE-2: Angiotensin Converting Enzyme II

ALB: Albümin

ALT: Alanin Transaminaz

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

AST: Aspartat Transaminaz

BOS: beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

CARDS: COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome

CBC: Tam Kan Sayımı

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine

Cl: Klor

COVID-19: Korona Virüs Hastalığı-19 (CoronaVirus Disease-19)

CREA: Kreatin

CRP: C-Reaktif Protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EOS: Eosinofil

FiO2: İnspire Edilen Havadaki Oksijen Fraksiyonu (%)

GLU: Glukoz

Hb: Hemoglobin

HCov: İnsan Korona virüsleri

Hct: Hemotokrit

IFN-γ: İnterferon Gama

IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio

İKK: İntra Kranial Kanama

K: Potasyum

Lym: Lenfosit

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

Mg: Magnezyum

mRNA: Messenger RNA

Na: Sodyum

NEU: Nötrofil

PaO₂/FiO₂: Arteriyel Kandaki Kısmi Oksijen Basıncı/İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

PLT: Trombosit/ Platelet

PT: protrombin zamanı

RNA: Ribobükleikasit

RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

WBC: Beyaz Hücre Sayısı

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesine

TEŞEKKÜR

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesinde, ihtisasım boyunca eğitimimdeki yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli tez hocam ve ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Canan BALCI' ya;

Eğitimime büyük katkısı olan, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Tayfun AYDIN'a ve Doç. Dr. Onur BALABAN'a;

Bilgileriyle hep yol gösteren, emeğini ve güler yüzünü eksik etmeyen, samimiyeti ve sıcak kanlılığıyla hep yanımda olan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Emel YILDIZ'A, Dr. Öğr. Üyesi Canan İNAL'a ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Emre TOKUR'a;

Asistanlığım süresince iyi, kötü, güzel ve mutlu günlerimi paylaştığım ve hep birlikte olduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni destekleyen, bana yardımcı olan, fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan güzel aileme ve bilhassa saygıdeğer anneciğim Hamdiye DEMİR'e, saygıdeğer babacığım Orhan DEMİR'e;

Her zaman yanımda olan, asistanlık sürecinin yorucu, yoğun zamanlarında desteğini, güler yüzünü esirgemeyen, mutluluk kaynağım ve başarılarımın mimarı sevgili eşim Nur'a

Hayatımın güzellikleri oğlum Yahya'ya ve kızım Hilal'e;

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

PANDEMİ YOĞUN BAKIM COVID-19 HASTALARINDA BEYİN TOMOGRAFİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmada amacımız yoğun bakım ünitesinde yatışı yapılmış COVID-19 ve Non COVID-19 hastaların yoğun bakıma kabul anında veya yoğun bakım takibindeki ilk 72 saat içinde çekilmiş olan beyin tomografilerinin incelenerek COVID-19'un neden olduğu beyin hasarlarını tespit etmektir. Bununla birlikte yatış anındaki ve yatışının yedinci günündeki laboratuvar verilerinin incelenerek prediktif bir özellik olup olmadığını saptamaktır.

Materyal ve Metot: 01.10.2020-01.03.2021 tarihlerinde KSBÜ Tıp Fakültesi YBÜ'lerine COVID-19 pnömonisi ve akut stroke tanısı almış olan 30 hasta Grup-1 olarak kaydedildi. COVID-19 ekarte edilmiş ve akut stroke nedeniyle yatırılan 30 hasta Grup-2 olarak kaydedildi. Hastaların ilk 72 saat içinde çekilmiş olan beyin tomografi raporları incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kalış süresi, mortalite durumu, hemogram parametreleri, total biyokimya parametreleri ve koagülasyon parametreleri incelendi. İki grup arasındaki verileri karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada hastaların demografik verilerinin, mortalite oranlarının, toplam yatış gün sayısının istatistiksel açıdan anlamlı farklı olmadığı sonuçlandı. İncelenen beyin tomografilerinde hem COVID-19 hasta grubunda hem de Non-COVID-19 hasta grubunda hemoraji görülme oranları daha sık sonuçlandı. COVID 19 hastalarının 21 (%70) hasta da intrakranial hemoraji, 9 (%30) hastada serebral infarkt saptandı. İntrakranial hemoraji geçirmiş olan hasta grubunda en sık sağ hemisferde ve en sık frontal lob tutulumu olduğunu bulduk. Kanama tipi ise %90 oranla en sık intraparakimal kanama bulduk. Hastaların %42'sinde şift olduğu saptandı. Non-COVID hasta grubunda 22 (%73,3) hastada serebral hemoraji, 8 (%26,7) hastada ise serebral infarkt saptadık. İntrakranial hemoraji geçirmiş olan hasta grubunda en sık sol hemisferde ve en sık frontal lob tutulumu olduğunu bulduk. Kanama tipi ise %90 oranda intraparakimal kanama bulduk. Hastaların %31,8'sinde şift olduğunu bulduk. Akut infarkt saptanan COVID-19 hastalarının %77'sinde sağ hemisferde ve %33'ünde sol hemisferde infarkt gözlemlendi. En sık tutulum yeri %55

oranda paryetal bölge oldu. Serebellar infarkt ise hastaların %22'sinde gözlendi. NON COVID-19 hastalarının %75'inde sağ hemisferde %25'inde sol hemisferde infarkt gözlendi. Hastaların %50'sinde paryetal lob tutulum olduğu gözlendi. Serebellar infarkt ise %12,5 oranda gözlendi. Hastaların laboratuvar verileri arasında yatış anında COVID-19 hasta grubunda D-DİMER, PLT, nötrofil, AST, ALT, BUN, ÜRE istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. PaO₂/FiO₂ oranları COVID-19 hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

Tartışma ve Sonuç: COVID-19'un viral patojenitesi ile birlikte koruyucu tedavi yaklaşımlarının nörolojik komplikasyonları etkilemekle birlikte iskemik veya hemorajik tipinin oransal olarak değiştirdiğinin ve prognoza kötü etkisinin olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, akut stroke, hemoraji, inme, mortalite

ABSTRACT

TITLE: RETROSPECTIVE EXAMINATION OF BRAIN TOMOGRAPHS IN PANDEMIC INTENSIVE CARE COVID-19 PATIENTS

Aim: In this study, our aim is to determine the brain damage caused by COVID-19 by examining the brain tomographies taken at the time of admission to the intensive care unit or within the first 72 hours of the intensive care follow-up of COVID-19 and Non-COVID-19 patients hospitalized in the intensive care unit. In addition, it is to determine whether there is a predictive feature by examining the laboratory data at the time of hospitalization and on the seventh day of hospitalization.

Materials and Method: Between 01.10.2020 and 01.03.2021, 30 patients diagnosed with COVID-19 pneumonia and acute stroke in KSBU Faculty of Medicine ICUs were registered as Group-1. COVID-19 was excluded and 30 patients hospitalized for acute stroke were recorded as Group-2. Brain tomography reports of the patients taken within the first 72 hours were analyzed. Age, gender, presence of additional disease, intensive care unit (ICU) stay, mortality status, hemogram parameters, total biochemistry parameters and coagulation parameters of the patients were analyzed. The data between the two groups were compared. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: In the comparison between the groups, it was concluded that the demographic data of the patients, mortality rates, and the total number of hospitalization days were not statistically different. The rates of hemorrhage in both the COVID-19 patient group and the non COVID-19 patient group resulted more frequently in the brain tomographies examined. Intracranial hemorrhage was detected in 21 (70%) patients and cerebral infarction in 9 (30%) patients of COVID-19 patients. We found that the most common right hemisphere and frontal lobe involvement was the most common in the group of patients who had had intracranial hemorrhage. We found the most common intraparenchymal hemorrhage with a rate of 90% in the type of hemorrhage. Shifts were found in 42% of the patients. In the non COVID-19 patient group, we found cerebral hemorrhage in 22 (73.3%) patients and cerebral infarction in 8 (26.7%) patients. We found that the most common left hemisphere and frontal lobe involvement was the most common in the patient group who had intracranial

hemorrhage. We found the most common intraparenchymal hemorrhage with a rate of 90% in the type of hemorrhage. We found that 31.8% of the patients had shifts. In COVID-19 patients with acute infarction, 77% had right hemisphere and 33% left hemisphere infarcts. The most common site of involvement was the parietal region with a rate of 55%. Cerebellar infarction was observed in 22% of the patients. Infarcts were observed in the right hemisphere in 75% of NON COVID-19 patients and in the left hemisphere in 25%. Parietal lobe involvement was observed in 50% of the patients. Cerebellar infarction was observed with a rate of 12.5%. Among the laboratory data of the patients, D-DIMER, PLT, neutrophils, AST, ALT, BUN, and UREA were found to be statistically significantly higher in the COVID-19 patient group at the time of hospitalization. PaO₂/FiO₂ ratios were found to be statistically significantly lower in the COVID-19 patient group.

Conclusion: We concluded that while the viral pathogenicity of COVID-19 and preventive treatment approaches affect neurological complications, ischemic or hemorrhagic type proportionally changes and has a bad effect on prognosis.

Keywords: COVID-19, Acute Stroke, Hemorrhage, Stroke, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Korona virüsler, adını elektron mikroskopisindeki karakteristik taç benzeri görünümlerinden alan orta büyüklükte zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. 2019 yılında bir solunum yolu enfeksiyonu ile karakterize, ileri derecede bulaştırmacı olması ve yüksek mortalitede seyretmesi sonrası Korona Virüs Hastalığı-19/Corona Virus Disease-19(COVID-19) olarak tanımlanmıştır. COVID-19 hastalığı, ilk olarak Çin’de 2019 yılının aralık ayının sonlarına doğru ateş, öksürük, nefes darlığı gibi solunum yolu belirtileri olan bir grup hastada saptanmıştır. İlk olarak 13 Ocak 2020’de tanımlanan bu hastalık başlangıçta bu bölgedeki hayvan pazarlarında tespit edilmiş ve daha sonra salgın olarak tüm dünyaya bildirilmiştir. Hayvanlarda hastalık yapan korona virüs ailesinden olan bu virüs 2019 yılında saptandığı için COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. Hızla insandan insana bulaşarak Çin Halk Cumhuriyeti’nin diğer eyaletlerine ve tüm dünya ülkelerine yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 salgınını 30 Ocak 2020’de “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin Halk Cumhuriyeti dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020’de küresel salgın olarak tanımlamıştır.

COVID-19'un birincil semptomları arasında ateş, kuru öksürük ve yorgunluk vardır. Bununla birlikte çok sık olarak COVID-19 teşhisi konan bazı hastalarda nörolojik belirtiler ve nörolojik semptomlar da görülmektedir. Bu nörolojik semptomlar arasında tat kaybı, koku kaybı, baş ağrısı, dengesiz yürüme bildirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda daha nadir görülen nörolojik bulgular arasında beyin kanaması ve beyin enfarktüsü gibi ciddi belirtiler de rapor edilmiştir (1)

Korona virüs dahil olmak üzere birçok virüs, merkezi sinir sistemine nüfuz edebilir, nöronları ve glial hücreleri enfekte edebilir ve nörolojik hastalığa neden olabilir. Erişim hematojen veya transnöronal olmak üzere iki ana yoldan gerçekleşmektedir. Öte yandan, hematojen yol ile doğrudan kan-beyin bariyerini enfekte edebilir. COVID-19 hastalarının beyin omurilik sıvısında virüs tespiti yapılmıştır ve çeşitli yayınlarda rapor edilmiştir (1).

Bu çalışmada amacımız pandemi yoğun bakım ünitesinde yatışı yapılmış ve Non COVID-19 yoğun bakımda yatışı yapılmış olan otuz (30)’ar hastanın yoğun

bakıma kabul anında veya yoğun bakım takibindeki ilk 72 saat içinde çekilmiş olan beyin tomografilerinin incelenerek COVID-19'un neden olduğu beyin hasarlarını tespit etmektir. Bununla birlikte yatış anındaki ve yoğun bakım yatışının yedinci günündeki laboratuvar verilerinin enfeksiyöz, hepatik, renal, inflamatuvar, respiratuvar ve kanama profili açısından incelenerek prediktif bir özellik olup olmadığını saptamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Tarihte izole edilen ilk insan korona virüsü 1965'te Tyrell ve Bynoe tarafından bir erkek çocuğun nazal sekresyonundan elde edilmiştir. Elektron mikroskopunda, virüsün yüzeyinde taşıdığı Spike (S) glikoproteinleri güneş tacına benzetilmesi nedeniyle korona virüs olarak isimlendirilmiştir.

Korona virüsler zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizilim ve filogenik analiz, COVID-19'a neden olan korona virüsün, ŞİDDETLİ AKUT SOLUNUM SENDROMU/ SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME (SARS) virüsü ile aynı alt cinste, ancak farklı bir dalda bir beta korona virüs olduğunu göstermiştir.

Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesinin Corona virüs Çalışma Grubu, COVID-19 virüsünün Şiddetli Akut Solunum Sendromu Korona Virüs 2/ Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmasını önermiştir (1).

COVID-19 virüsü başka bir beta korona virüs olan Orta Doğu Solunum Sendromu/ Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) virüsü ile daha uzaktan ilişkili görünmektedir (2). En yakın RNA dizisi benzerliği iki yarası korona virüsüne benzemekte ve yarasaların birincil kaynak olması muhtemel görünmektedir. COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla bir ara konakçı aracılığıyla mı bulaştığı bilinmemektedir. SARS-CoV-2 hücre girişi için konak reseptörü, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) olan SARS-CoV ile aynıdır. SARS-CoV-2, spike proteininin reseptör bağlama alanı aracılığıyla ACE-2'ye bağlanmaktadır (3).

Korona virüsler, Nido virüsler düzeninde bir aile olarak sınıflandırılır, yuvalanmış bir mRNA seti "yuva" için "nido-" kullanarak çoğalan virüslerdir. Korona virüs alt ailesi ayrıca alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinse ayrılmaktadır. İnsan Korona virüsleri (HCoV'ler) alfa korona virüsler ve beta korona virüsler olmak üzere iki tipe ayrılmıştır. Alfa korona virüsler HCoV-229E/HCoV-NL63olarak tiplendirilmiş. Beta Korona virüsler ise MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 olmak üzere alt tiplere ayrılmaktadır.

2.1.1. Viral Bileşim

Korona virüsler, adını elektron mikroskopisindeki karakteristik taç benzeri görünümlerinden alan orta büyüklükte zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Bu virüsler, 27 ila 32 kb uzunluğunda, bilinen en büyük viral RNA genomlarına sahiptir. Konakçıdan türetilen zar, glikoprotein sivri uçlarıyla süslenmiştir ve gevşemiş formunda sarmal olan ancak virüs partikülünde kabaca küresel bir şekil alan bir nükleokapsid ile kaplanmış genomu çevreler. Viral RNA'nın replikasyonu, konak sitoplazmasında, RNA polimerazın bir lider diziye bağlandığı ve daha sonra, ortak 3' uçu yuvalanmış bir messenger RNA (mRNA) molekülü setinin üretimine izin vererek, birden fazla konumda ayrılıp yeniden bağlandığı benzersiz bir mekanizma ile gerçekleşir.

Genom, S, M, N, HE ve E olmak üzere dört veya beş yapısal proteini kodlar. HCoV-229E, HCoV-NL63 ve SARS korona virüsü sırasıyla S, M, N ve E proteinlerini kodlayan dört gene sahiptir, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ayrıca HE proteinini kodlayan beşinci bir gen içerir.

SARS korona virüsü sırasıyla S, M, N ve E proteinlerini kodlayan dört gen aşağıdaki gibidir;

Sivri uç- spike (S) proteini, viral zarf boyunca çıkıntı yapar ve korona virüs tacındaki karakteristik sivri uçları oluşturur. Çoğunlukla glikosile edilir, muhtemelen bir homotrimer oluşturur ve hücre zarı ile reseptör bağlanmasına ve füzyona aracılık eder. Nötralize edici antikoru uyaran ana antijenler ve sitotoksik lenfositlerin önemli hedefleri S proteini üzerindedir (4).

Zar- membrane (M) proteini, zarfın dış yüzeyinde çıkıntı yapan ve zarfı üç kez kaplayan kısa bir N-terminal alanına sahiptir ve zarfın içinde uzun bir C terminali bırakır. M proteini viral birleşmede önemli bir rol oynar (5).

Nükleokapsid proteini (N), nükleokapsidi oluşturmak için RNA genomu ile birleşir. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynayabilir ve virüs tomurcuklanması sırasında M proteini ile etkileşime girebilir. N proteininin kısımlarını tanıyan sitotoksik T lenfositleri tanımlanmıştır (3).

Hemaglutinin-esterazglikoproteini (HE) yalnızca beta korona virüsler, HCoV-OC43 ve HKU1'de bulunur. Hemaglutinin kısmı, konakçı hücre yüzeyindeki nöraminik aside bağlanır ve muhtemelen virüsün membrana ilk adsorpsiyonuna izin verir. Esteraz, asetil gruplarını nöraminik asitten ayırır.

Küçük zarf -envelope (E) proteini, C ucunu zarfın içinde bırakır ve daha sonra zarfı yayar ya da etrafında kıvrılır ve N ucunu dahili olarak yansıtır. SARS-CoV'de E proteini ile birlikte M ve N virüsün düzgün bir şekilde bir araya getirilmesi ve salıverilmesi için gerekli olmasına rağmen işlevi bilinmemektedir (6) .

2.1.2. Viral Serotipler

Korona virüsler kuşlar ve memeliler arasında yaygındır ve yarasalar en geniş genotip çeşitliliğine ev sahipliği yapar. Hayvan ve insan korona virüsleri dört ayrı cinse ayrılır. Yedi korona virüs serotipi insanlarda hastalıkla ilişkilendirilmiştir: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV. (7)

Alfa korona virüs cinsi, iki insan virüs türünü, HCoV-229E ve HCoV-NL63'ü içerir.

HCoV-229E, birkaç hayvan alfa korona virüsü gibi, ana reseptörü olarak aminopeptidaz N'yi kullanır. Buna karşılık, HCoV-NL63, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 Beta korona virüsler gibi, ACE-2'yi kullanır. Önemli hayvan alfa korona virüsleri, domuzların bulaşıcı gastroenterit virüsü ve kedi enfeksiyöz peritonit virüsüdür. Alfa korona virüsler arasında birkaç ilişkili yarasa korona virüsü de vardır (8).

Beta korona virüs cinsinin Non-SARS insan türlerinden ikisi, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1, hemaglutinin-esteraz aktivitesine sahiptir ve reseptör olarak sialik asit kalıntıları kullanır.

Beta korona virüsler ayrıca birkaç yarasa virüsü, MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 içerir, ancak son üçü genetik olarak HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1'den biraz uzaktır. Önemli hayvan beta korona virüsleri hem viral hepatit hem de demiyelinizan merkezi sinir sistemi hastalığı için bir laboratuvar modeli olan fare hepatit virüsü ve sığırlarda ishale neden olan bir virüs olan sığır korona virüsüdür (9).

Gamma korona virüs cinsi, öncelikle, en belirgin olanı, tavuklarda solunum ve üreme yolu hastalığına neden olan önemli bir veteriner patojen olan kuş enfeksiyöz bronşit virüsü olan kuş korona virüslerini içerir.

Delta korona virüs cinsi, birkaç ötücü kuş türünde bulunan yakın zamanda keşfedilen kuş korona virüslerini içerir. (10)

Soğuk algınlığı insan korona virüslerinin hiçbirisi doku kültüründe kolayca çoğalmaz ve yakın zamana kadar bu durum çalışmalarında ilerlemesini engellemiştir. Hem HCoV-229E hem de HCoV-OC43 1960'larda keşfedildi ve gönüllü yetişkinlerde soğuk algınlığına yol açtığı gösterilmiştir (11). 1970'lerde ve 1980'lerde yapılan araştırmalar, bu virüsleri kış salgınları sırasında üst solunum yolu enfeksiyonlarının üçte biri, yetişkinlerde genel soğuk algınlığının %5 ila 10'u ve çocuklarda bir miktar alt solunum yolu hastalığıyla ilişkilendirilmiştir (12).

Bundan sonra 2002'de SARS'ın ortaya çıkışına ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesine kadar bilgiler daha çok geliştirildi. Hızla HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 keşfedildi ve dünya çapında yaygın bir alana sahip olduğu bulundu (13). Polimeraz zincir reaksiyonu, dört insan korona virüsünün her birinin teşhisi için kullanılabilir ve bu teknik, epidemiyolojileri ve patojeniteleri hakkında önemli araştırmalara olanak sağlamıştır.

3. EPİDEMİYOLOJİ

3.1. Coğrafi Dağılım ve Vaka Sayıları

Küresel olarak 150 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası rapor edilmiştir. Güncellenmiş vaka sayıları, Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi web sitelerinde bulunmakta ve dünya çapında onaylanmış vakaları vurgulayan etkileşimli bir harita halen daha güncellenerek paylaşılmaktadır.

2019 yılı sonunda Çin'in Hubei Eyaletine bağlı bir şehir olan Wuhan'dan ilk vaka bildirimlerinden bu yana tüm kıtalarda vakalar bildirildi.

Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden, bildirilen vaka sayıları COVID-19'un genel yükünü tam olarak yansıtmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans anketleri, olası yanlış pozitif veya negatifleri hesaba kattıktan sonra, SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vakaların insidansını yaklaşık 10 kat veya daha fazla olduğunu ileri sürmüştür (14).



4. BULAŞ

İnsandan insana yayılma, SARS-CoV-2 bulaşmasının ana şeklidir. Doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşma, SARS-CoV-2 bulaşmasının birincil yoludur. Esas olarak solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli, yaklaşık iki metre içinde temas yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Bu virüsle enfekte olan kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarında salınan virüs, solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilir (15).

Bir kişinin elleri bu salgılarla veya kontamine yüzeylere dokunarak kontamine olursa ve daha sonra gözlerine, burnuna veya ağzına dokunursa da enfeksiyon oluşabilir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemektedir.

SARS-CoV-2 uzun zaman ve mesafe içinde havada kalan parçacıkların solunması yoluyla daha uzun mesafelere bulaşabilir, ancak bu bulaşma biçiminin pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir (16). SARS-CoV-2 salgılarının birbirinden farklı raporları kapalı, yetersiz havalandırılmış alanlarda daha uzun mesafeli hava yoluyla bulaşma potansiyelini vurgulamıştır (17).

Deneyisel çalışmalar hava yoluyla bulaşmanın fizibilitesini desteklemiştir. Örnek olarak, solunumla verilen ekshalasyonları görselleştirmek için özel görüntüleme kullanan çalışmalar, solunum damlacıklarının aerosol haline gelebileceğini veya bir gaz bulutu içinde taşınabileceğini ve konuşma, öksürme veya hapırma ile iki metrenin ötesinde yatay yörüngelere sahip olabileceğini öne sürmüştür (18). Diğer çalışmalar, hafif enfeksiyonlu hastalar dahil olmak üzere COVID-19 hastalarının hastane odalarının havalandırma sistemlerinde ve hava örneklerinde viral RNA'yı tanımlamıştır (19).

Sağlık hizmeti verilen hastaneler ve bakımevi gibi ortamlarda hava ve yüzey örneklerinde canlı virüs bulma girişimleri nadiren başarılı olmuştur. Farklı bulaşma mekanizmalarının nispi katkısına ilişkin mevcut belirsizliği yansıtarak, sağlık hizmeti verilen ortamlarda hava yoluyla bulaşan önlemlere ilişkin tavsiyeler yere göre değişir; aerosol üreten işlemler gerçekleştirilirken havayolu kaynaklı önlemler evrensel olarak tavsiye edilmektedir (18).

SARS-CoV-2 dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve semen dahil olmak üzere solunumla ilgili olmayan örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü tam belirlenmemiştir (20). Özellikle, birkaç rapor, üst solunum yolu örneklerinde viral RNA artık tespit edilemedikten sonra bile dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının saptandığını bildirmiştir (21). Ancak, ortak bir DSÖ-Çin raporuna göre, fekal-oral yolla bulaşma, enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olmadığı bildirilmiştir (22).

Kanda SARS-CoV-2 RNA'sının saptanması, bunun için test edilen bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Bununla birlikte, kan ürünleri veya iğneler yoluyla kan yoluyla bulaşma olasılığı düşük görünmektedir. Solunum yolu virüslerinin genellikle kan yoluyla bulaşmadığı kabul edilmektedir ve transfüzyonla bulaşan enfeksiyon bildirilmemiştir (23).

Ayrıca SARS-CoV-2'nin aşınmış cilt gibi mukoza dışı bölgelerle temas yoluyla bulaşabileceğine dair bir kanıt da yoktur.

4.1. Viral Yayılma ve Bulaşıcılık Dönemi

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bir kişinin enfeksiyonu başkalarına bulaştırabileceği kesin aralık belirsizdir. SARS-CoV-2'yi bulaştırma potansiyeli, semptomların gelişmesinden önce başlar ve hastalığın seyrinin başlarında en yüksek düzeydedir. Daha sonra bulaşma riski azalır. 7 ila 10 günlük hastalıktan sonra bulaşma, özellikle ciddi olmayan enfeksiyon durumunda bağışıklığı yeterli hastalarda çok düşük olarak bildirilmiştir. Enfekte olmuş kişilerin, üst solunum yolu örneklerinden alınan viral RNA seviyelerinin en yüksek olduğu ve aynı zamanda hastalığın erken evrelerinde bulaşıcı olma olasılığı daha yüksek olduğu bildirilmiştir. He X ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada bulaşıcılığın semptom başlangıcından iki gün önce ve bir gün sonra zirve yaptığını ve yedi gün içinde azaldığı bildirilmiştir (23).

4.2. Bulaşmanın Maruz Kalma Riski

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bir kişiden bulaşma riskinin, maruz kalma türüne ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve solunum salgılarındaki virüs miktarı gibi bireysel faktörlere göre farklılık gösterebileceği rapor edilmiştir. COVID-19'lu bir

kişiyile temastan sonra bulaşma riski, temasın yakınlığı ve süresi ile artmakta ve kapalı mekanlarda uzun süreli temas ile en yüksek oranda olduğu görülmektedir.

54 çalışmanın incelendiği bir meta analizde evdeki kişiler arasında COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarının hane halkı veya aile temaslıları arasındaki ikincil enfeksiyon oranlarını değerlendirilmiştir. Asya, Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'daki 77.758 temaslı arasında, tahmini hane halkı ikincil enfeksiyon oranı %17 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalarda en yüksek ikincil enfeksiyon oranlarına sahip olanlar eşler veya partnerler olarak rapor edilmiştir (24).

İspanya'dan yapılan büyük bir seroprevalans araştırması, hane dışı maruziyetlere kıyasla hane halkı ile daha fazla oranda artan enfeksiyon riskini tanımlamıştır. SARS-CoV-2'ye karşı saptanabilir antikorların oranı, COVID-19'u doğrulanmış bir hane üyesine sahip olduğunu bildiren bireyler arasında %31 ila %37 iken, COVID-19'u doğrulanmış bir iş arkadaşı, hane halkı üyesi olmayan bir aile üyesi veya arkadaşı bildirenler arasında %10 ila %14 arasında olduğu bildirilmiştir (25).

Büyük enfeksiyon kümelerinin tek bir indeks vakaya kadar izlenebildiği aşırı yayılma olaylarının pandeminin başlıca itici güçleri olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla kapalı, kalabalık bir alanda uzun süreli grup maruziyetinin ardından yayılma tanımlanmıştır. Örnek olarak, bir koro grubu arasındaki bir salgında, semptomatik bir indeks vaka ile bir uygulama oturumuna katılan 61 üye arasında 33 doğrulanmış ve 20 olası vaka tespit edilmiştir. Bu koro salgını aynı zamanda yakın mesafede şarkı söyleme yoluyla yüksek bulaşma riskini de bildirmiştir (26).

4.3. Asemptomatik veya Presemptomatik Bulaşma

SARS-CoV-2'nin enfeksiyonu olan ancak daha sonra semptom geliştirenler ve dolayısıyla presemptomatik olarak kabul edilen bireylerden olası bulaşma riski belgelenmiştir. Bunun biyolojik temeli, enfeksiyöz virüsün presemptomatik ve asemptomatik hastalarda Reverse transcription polymerase chain reaction/Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) pozitif üst solunum yolu örneklerinden en kısa sürede kültürlendiği uzun süreli bir bakım tesisinde SARS-CoV-2 salgınına ilişkin bir çalışma yapılmış. Tipik semptomların gelişmesinden altı gün

önce, asemptomatik hastaların üst solunum yollarındaki viral RNA seviyeleri ve süresi de semptomatik hastalarinkine benzer bulunmuştur (27).

Asemptomatik bir bireyden bulaşma riski, semptomatik olandan daha az görünmektedir. Örnek olarak, Singapur'da 628 COVID-19 vakası ve 3790 yakın temasın analizinde, semptomatik bir bireyin temaslıları arasında ikincil enfeksiyon riski, asemptomatik bir bireyin temaslılarına kıyasla 3,85 kat daha yüksek bulunmuştur (28). Benzer şekilde, büyük bir SARS-CoV-2 salgını yaşanan bir yolcu gemisinde asemptomatik enfeksiyonu olan bir kişiyle aynı kabini paylaşanların %63'ünde SARS-CoV-2 enfeksiyonu bulaşı tespit edilmiştir (29).

Bununla birlikte, asemptomatik veya presemptomatik bireylerin kendilerini diğer insanlardan izole etme olasılıkları daha düşüktür ve bu tür bireylerden bulaşmanın pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir. Bir modelleme çalışması, bulaşmanın %59'unun semptomsuz bireylere atfedilebileceğini bildirmiştir (29).

4.4. Çevresel Kontaminasyon

Kirlenmiş yüzeylerde bulunan virüs, duyarlı kişiler bu yüzeylere dokunursa ve daha sonra bulaşıcı virüsü ağız, göz veya burundaki mukoza zarlarına aktarırsa, başka bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Bu tür bulaşmanın sıklığı ve göreceli önemi belirsizdir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma kaynağı olduğu düşünülmemektedir. Ağır viral kontaminasyonun olduğu ortamlarda örneğin, enfekte bir bireyin evinde veya sağlık hizmeti verilen ortamlarda potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olma olasılığı daha yüksektir.

COVID-19 hastalarının hastane odaları ve yerleşim alanlarındaki çevresel yüzeylerin SARS-CoV-2 RNA kontaminasyonu tanımlanmıştır. Ong SWX ve arkadaşlarının çalışmasında, semptomatik COVID-19'lu bir hastanın izolasyon odasında test edilen kapı kolları, lamba anahtarları, yatak, korkuluklar, iç kapılar, pencereler, klozet ve lavabo gibi neredeyse tüm yüzeylerde rutin temizlikten önce viral RNA tespit edildiği bildirilmiştir (30). Tüm yüzeylerin sodyum dikloroizosiyanürat ile temizliğinden sonra semptomatik diğer iki hastanın odalarında benzer yüzeylerde viral RNA tespit edilmediği rapor edilmiştir. Bu çalışmada ek olarak viral RNA tespit

edilmesinin virüsün varlığını gösterdiğini fakat RNA'sı tespit edilen virüsün bulaşıcı olduğunu göstermediğini belirtmişlerdir (31).

SARS-CoV-2'nin yüzeylerde ne kadar süre kalabileceği tam olarak bildirilmemiştir. SARS-CoV-2 dışında diğer korona virüslerin yüzeylerde ne kadar süre canlı kalabileceği test edilmiş ve bu virüslerin cansız yüzeylerde dezenfeksiyon olmadan altı ila dokuz güne kadar canlı kalabildiği bildirilmiştir. Oda sıcaklığında plastik bir yüzey üzerinde kurutulan virüslerin canlı olarak kalmasını değerlendiren bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile yakından ilişkili bir virüs olan SARS-CoV virüsü içeren bir numunenin altı gün süresince enfekte edebildiği tespit edilmiştir (32).

4.5. Hayvanlarla Temas Riski

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta bir hayvan konakçısından insanlara bulaştığı düşünülmeyle beraber hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma riski hala belirsizdir. Evcil hayvanlar dahil olmak üzere hayvanların insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. SARS-CoV-2 enfeksiyonu hayvanlarda hem doğal hem de deneysel ortamlarda tanımlanmıştır. COVID-19'lu bir insanla yakın temas sonrasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu gelişen köpeklerde asemptomatik enfeksiyonlar tespit edilmiştir (33).

Enfeksiyon riskinin türlere göre değişebileceği düşünülmeyle beraber burun içi viral aşılama sonrası hayvanlarda enfeksiyonu değerlendiren bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gelinciklerde ve kedilerde anlamlı bir şekilde çoğaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada köpeklerde de viral replikasyon tespit edilmiş fakat genel olarak tüm hayvanların deneysel enfeksiyona daha az duyarlı oldukları bildirilmiştir (34).

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde vizon çiftliklerinde salgınlar rapor edilmiştir ve bu ortamda, vahşi tipe karşı antikorları nötralize etmeye daha az duyarlı görünen SARS-CoV-2 varyantları dahil olmak üzere, vizondan insana şüpheli bulaşma vakaları tanımlanmıştır. Bu çalışmalardan sonra hem Hollanda hem de Danimarka'daki çiftliklerdeki vizonlar itlaf edilmiştir (35).

5. ENFEKSİYONU TAKİBEN BAĞIŞIKLIK TEPKİLERİ

SARS-CoV-2'ye özgü antikorlar ve hücre aracılı tepkiler enfeksiyondan sonra indüklenir. Bu konuda yapılan çalışmalarda enfeksiyona karşı gelişen antikorların koruyucu olduğunu ve genellikle en az birkaç ay sürdüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, enfeksiyondan sonraki ilk birkaç aydan sonra koruyucu etkilerin ne kadar sürdüğü bilinmemektedir.

5.1. Hümorale Bağışıklık

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben, hastaların çoğu viral spike proteinin reseptör bağlama alanına ve ilişkili nötrale edici aktiviteye karşı saptanabilir serum antikorları geliştirmektedir. Bununla birlikte, antikor yanıtının büyüklüğü, hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Hafif enfeksiyonu olan hastalarda, nötrale edici antikorlar saptanamayabilir. Nötrale edici antikorlar ortaya çıktığında, genellikle enfeksiyondan birkaç ay sonra azaldığı ve nötrale edici aktivitenin altı ila sekiz aya kadar enfeksiyondan koruduğu bildirilmiştir (36). Yapılan bir çalışmada ilk spike-bağlanma titreleri $\geq 1:80$ olan 121 plazma donöründen alınan örnek çalışmasında, titrelerin beş ay boyunca azaldığı fakat hastaların büyük çoğunluğunda $\geq 1:80$ düzeyinde kaldığı ve nötrale edici titreler ile, bağlanma titrelerinin korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (37).

Qian G ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastalık sonrası döneminde hastalık başlangıcından ortalama 39 gün sonra sadece %1'inde yüksek titrede nötrale edici antikorlar tespit edilmiştir. Bu çalışmada, tüm hastalar içinde altı hastada reseptör bağlayıcı alana özgü B hücreleri tanımlanmış ve serum nötrale edici titreden bağımsız olarak güçlü nötrale edici antikorların da tespit edildiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar antikor üretimini teşvik etmek için koruyucu aşların tasarlanabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda, enfeksiyondan sonraki birkaç ay içinde artan ve uzun süreli hafıza ve hümorale yanıt potansiyelini öne süren spike ve reseptör bağlayıcı hafıza- B hücrelerini tanımlamıştır. Bu antikor yanıtlar, sonraki SARS-CoV-2 ile tekrar enfekte olduğunda enfeksiyonundan korunma ile ilişkili olarak bildirilmiştir (38).

5.2. Hücre Aracılı Bağışıklık

Yapılan çalışmalarda COVID-19'dan iyileşen hastalarda ve bir COVID-19 aşısı olan kişilerde SARS-CoV-2'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre yanıtlarını tanımlamıştır (39).

5.3. Yeniden Enfeksiyon Riski

Geçirilmiş enfeksiyondan sonraki altı ila yedi ay içinde tekrar gelişebilecek enfeksiyon riski %80 ila %85 oranında daha düşük olduğu bildirmiştir. Hansen CH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Şubat 2020'de ilk COVID-19 dalgalanması sırasında PCR testi uygulanan bireyler ile Eylül-Aralık 2020'de olan ikinci COVID-19 dalgalanması sırasında PCR testi pozitif olan hastaların yeniden enfeksiyon riski değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ilk dalgalanma sırasında PCR testi pozitif olan 11.068 kişiden 72'si ikinci dalgalanmada %0,65 oranında pozitif çıktı, ilk dalgalanmada testi negatif olan 514.271 kişiden 16.819'u %3,27 oranında pozitif çıktı. Önceki enfeksiyonun tahmini "koruyucu etkisi" yaklaşık %80 olarak rapor edilmiştir (38).

COVID-19 enfeksiyonundan iyileştikten sonra SARS-CoV-2 viral testinin pozitif olması mutlaka yeniden enfeksiyon olduğunu göstermemektedir. COVID-19 ile yeniden enfeksiyon ile ilk enfeksiyonu takiben uzun süreli veya aralıklı viral RNA dökülmesi arasındaki ayrımı yapmak için, olası yeniden enfeksiyon sırasında farklı bir suş sergileyen dizileme gerektiği bildirilmiştir. Yeniden enfeksiyon olan vakalarda ikinci enfeksiyonun asemptomatik veya birinciden daha hafif olduğu bildirilmiştir. Bu vakalardaki enfeksiyonun daha hafif seyretmesinin nedeni olarak da ilk enfeksiyondaki bağışıklığın, yeniden enfeksiyonu önlemese bile yeniden enfeksiyonun şiddetini azaltma da etkin olduğu tanımlanmıştır. Fakat yeniden enfeksiyon vakalarının tümünde enfeksiyonun hafif seyretmediği vakalar bildirilmiştir. Bu vakalardan biri hematolojik kanser nedeni ile kemoterapi alan ve yeniden COVID 19 enfekte olduktan sonra mortal olan bir hastadır (39).

Daha önce negatif test edildikten ve izolasyondan temizlendikten sonra tekrar pozitif RNA testi olan 108 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, enfeksiyöz virüs hücre kültüründe izole edilememiş ve tekrar pozitif test döneminde olan hastalara maruz kalan yakın temaslılar arasında yeni teyit edilmiş vaka bulunamamıştır. Bu nedenle,

enfeksiyondan hemen sonra pozitif PCR testlerini tekrarlayan birçok kişi, yeniden enfeksiyondan ziyade devam eden viral RNA dökölmesine sahip olduğu belirtilmiştir (40).



6. COVID-19 KLİNİK ÖZELLİKLER

6.1. Aseptomatik Enfeksiyonlar

SARS-CoV-2 enfeksiyonu aseptomatik olarak seyredebilmektedir. Zhou B ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin %33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmedeği tespit edilmiştir (6). Ek olarak, "aseptomatik" tanımı, hangi spesifik semptomların değerlendirildiğine bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Aseptomatik enfeksiyonları değerlendiren araştırmalardaki bulguların çeşitliliği aşağıda örneklendirilmiştir.

Kasper MR ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada COVID-19 salgınında tüm yolcuların ve personelin SARS-CoV-2 için tarandığı bir yolcu gemisinde, gemideki nüfusun yaklaşık %19'unun testi pozitif olduğu tespit edilmiş (41). Tabata S ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 712 doğrulanmış COVID-19 vakasının %58'i tanı anında aseptomatik olarak raporlanmış. Hastaneye yatırılan ve izlenen bu aseptomatik bireylerin alt gruplarına ilişkin çalışmalarda, yaklaşık %77 ila %89'u zaman içinde aseptomatik kaldığı belirtilmiştir (42).

Arons MM ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sağlık çalışanları arasındaki aseptomatik test pozitifliği araştırılmıştır. Yapılan tarama testinde pozitif olan 48 sağlık çalışanından 27'si tanı anında aseptomatik olduğu bildirilmiştir (43).

Aseptomatik enfeksiyonu olan hastalarda daha sonra klinik belirtiler olabilir. Hu Z ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada aseptomatik enfeksiyonu olan 24 hastanın tümüne göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş, %50'sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya yamalı tutulum satanmış. %20'sinde de atipik görüntüleme anormallikleri saptanmış, beş hastada tanıdan birkaç gün sonra subfevril ateş ve solunumsal semptomlar geliştiği tespit edilmiş (44). Yukarıdaki gibi, tanı anında aseptomatik olan bazı kişilerde semptomlar gelişebileceği belirtilmiş olup bu hasta grubu presemptomatik olarak sınıflandırılmıştır.

6.2. Semptomatik Enfeksiyonun Şiddeti

Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif, şiddetli ve kritik arasında değişir; enfeksiyonların çoğunun şiddetli olmadığı belirtilmiştir. Spesifik olarak, Çin

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 enfekte hastayı içeren ve hastalık şiddeti tahmini olan bir raporda (45):

- Hafif hastalık; ciddi solunumsal semptom yok veya hafif pnömonisi olanlar %81 olarak rapor edilmiştir.
- Şiddetli hastalık; dispne, hipoksi veya 24 ila 48 saat içinde görüntülemeye akciğer tutulumu %50'den fazla olan hastalar %14 oranında rapor edilmiştir.
- Kritik hastalık; solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu olan hastalar %5 olarak rapor edilmiştir.
- Genel vaka ölüm oranı %2,3 idi; kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir.

Benzer şekilde, Stokes EK ve arkadaşlarının Mayıs 2020'nin sonunda Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDC) bildirilen 1,3 milyon vakanın bulunduğu bir raporda, hastaların %14'ünün hastaneye kaldırıldığı, %2'sinin yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldığı ve %5'inin öldüğü tespit edilmiştir (46).

6.3. Enfeksiyon Ölüm Oranları

Vaka ölüm oranı yalnızca belgelenmiş vakalar arasındaki ölüm oranını gösterir. Birçok şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik olduğundan ve birçok hafif enfeksiyon teşhis edilmediğinden, enfeksiyonu olan tüm bireyler arasında tahmini ölüm oranı oldukça düşüktür. Abdullah F ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada lokasyona ve risk gruplarına göre önemli ölçüde değişkenlik gösterdiği ve %0,15 ile %1 arasında olduğu belirtilmiştir (47).

Levin AT ve arkadaşlarının yapmış meta-analizde, enfeksiyon ölüm oranının 10 yaşında %0,002, 25 yaşında %0,01, 55 yaşında %0,4, 65 yaşında %1,4, 75 yaşında %4,6, 85 yaşında %15 ve ≥ 90 yaşında %25 olarak yaşa göre katlanarak artacağı raporlanmıştır. Yaşa bağlı bu farklılıkların, rapor edilen enfeksiyon ölüm oranlarındaki coğrafi değişkenliğe bağlı olarak nüfus yaşı ortalamasının daha yüksek olduğu yerlerde daha yüksek ölüm oranları bildirmişti. Bununla birlikte, genel enfeksiyon oranlarının ve ölümlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesindeki zorluklar göz önüne alındığında, bu sonuçlarda yüksek düzeyde bir belirsizlik bulunduğu belirtilmiştir (48).

6.4. Hastanede Yatan Hastalar Arasında Ölüm Oranları

Hastanede yatan hastalar arasında şiddetli enfeksiyon veya ölümcül hastalık riski yüksek olduğu belirtilmiştir. Myers LC ve arkadaşları sağlık sisteminde COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan 2741 hastada yapılan bir çalışmada, 665 hastanın öldüğü veya bakım evine taburcu edildiği tespit edilmiş (49).

Pandemi süresince, hastane içi ölüm oranlarının düştüğü bildirilmiştir. Xie Y ve arkadaşlarının İngiltere'de COVID-19'lu 21.000'den fazla yoğun bakım hastasını içeren ulusal bir sürveyans veri tabanının retrospektif bir çalışmasında, YBÜ sağ kalımı Mart 2020 sonunda %58 iken Haziran 2020'de %80'e kadar yükseldiği tespit edilmiş. Bu gözlemin nedenleri belirsizdir, ancak olası açıklamalar arasında COVID-19'un hastane bakımındaki iyileştirmeler ve hastanelere aşırı yüklenme olmadığında kaynakların daha iyi kullanıldığı belirtilmiş (50).

Horwitz LI ve arkadaşlarının Afrika'daki 10 ülkede yapılan bir çalışmada, yoğun bakım kabulünü takiben hastane içi 30 günlük ölüm oranı %48 bulunmuş. Kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, hastane içi ölüm oranları başka yerlerde bildirilenlerden daha yüksek olabildiği ve mortalitenin altta yatan komorbiditeler ile birlikte kaynak kısıtlılığı ile ilişki olduğu belirtilmiş (51).

6.5. Şiddetli Hastalık İçin Risk Faktörleri

SARS-CoV-2 enfeksiyonun şiddetli şekilde seyretmesi, herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir, ancak ağırlıklı olarak ileri yaşta veya altta yatan belirli komorbiditeleri olan yetişkinlerde görülür. Spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de hastalık seyrinin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerine dayalı olarak şiddetli bir şekilde hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için çeşitli değerlendirme metotları önerilmiştir. Bu özellikler aşağıda tartışılmıştır.

6.5.1. Artan Yaş

Her yaştaki birey SARS-CoV-2 enfeksiyonunu kapabilir, ancak en sık orta yaş ve üzeri yetişkinler enfeksiyondan etkilenir. Yaşlı yetişkinlerin şiddetli bir şekilde hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksektir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren yaklaşık 44.500 hastayı içeren bir

raporunda, hastaların %87'si 30 ila 79 yaşları arasında olduğu saptanmış. Woolf SH ve arkadaşlarının Çin'den paylaşılan verilere dayanan bir modelleme çalışmasında, COVID-19 için hastaneye yatış oranının yaşla birlikte arttığı, 20 ila 29 yaşları arasında %1,50 ila 59 yaşları için %4 ve 80 yaşından büyükler için %18 olduğu belirtilmiştir (52).

İleri yaş ayrıca mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin bir raporunda, vaka ölüm oranları, tüm kohortta %2,3'lük vaka ölüm oranının aksine, 70 ila 79 yaş ve 80 yaş ve üstü arasında sırasıyla %8 ve %15 olduğu belirtilmiştir (52).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 Şubat ve 16 Mart 2020 arasında COVID-19 tanısı konan 2449 hastanın yaşı, hastaneye yatışı ve YBÜ bilgisi mevcuttu; Vakaların %67'si ≥ 45 yaşlarında teşhis edildi ve Çin'den gelen bulgulara benzer şekilde, ölümlerin %80'i ≥ 65 yaşlarındaydı. Meydana gelen ölüm oranı yaşlı bireyler arasında en yüksek seviyedeydi. Buna karşılık, büyük bir sağlık hizmeti veri tabanı araştırmasında 18 ila 34 yaş arasındaki bireyler COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkinlerin yalnızca %5'ini oluşturuyordu ve ölüm oranı %2,7 olarak tespit edilmiştir. Mortaliteyi artıran nedenler arasında morbid obezite, erkek cinsiyet ve hipertansiyon bildirilmiştir (53).

Çocuklarda ve genç popülasyonda semptomatik enfeksiyon nispeten nadir görülür. Çocuklarda ve genç popülasyonda semptomlar genellikle hafiftir. Enfekte olan hastaların %2'sinden daha azı şiddetli enfeksiyona yakalanabilir ve bu durum ölümcül seyredebileceği belirtilmiştir (54).

6.5.2. Komorbiditeler

Şiddetli enfeksiyon ve ölümle ilişkilendirilen komorbiditeler ve diğer durumlar şunları içerir

- Kalp-damar hastalığı,
- Şeker hastalığı,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları,
- Kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık)

- Kronik böbrek hastalığı,
- Solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli,
- Obezite,
- Sigara.

İleri yaş ve komorbid hastalıklı olan bireyler arasında COVID-19 enfeksiyonu daha ağır seyretmektedir. Stokes EK ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde yapmış oldukları çalışmada, eşlik eden hastalıkları olan hastalarda ölüm oranı, olmayanlara kıyasla 12 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (46).

6.5.3. Sosyoekonomik Arka Plan ve Cinsiyet

Belirli demografik özellikler SAR-CoV2 enfeksiyonunu şiddetli olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Islam N ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada erkek cinsiyetine sahip hastalar belirgin bir şekilde yüksek sayıda ağır seyreden vaka ve ölümden oluşmakta olduğu tespit edilmiştir. Shiels MS ve arkadaşları COVID-19 Pandemisi Sırasında Aşırı Ölümde Irksal ve Etnik Farklılıklar ile ilgili yapmış oldukları çalışmada sosyoekonomik şartlardan kaynaklı temel eşitsizliklerin COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma ve bu hastalıktan dolayı ölüm oranlarının arttığını belirtmiştir (55).

6.5.4. Laboratuvar Anormallikleri

Bazı laboratuvar özellikleri de daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Tablo 1: Ciddi COVID 19 enfeksiyonu ile ilişkili laboratuvar parametreleri

Laboratuvar değişikliği	
Artanlar	
D-DİMER	>1000 ng/mL normal değer<500 ng/mL
CRP	>100 mg/dL Normal Değer <8 mg/dL
LDH	>245 units/L Normal Değer: 110-210
TROPONİN	Normal Değerin 2 katı k:0-9 E 0-14 ng/L
FERRİTİN	>500 mcg/L Normal Değer <300
CPK	Üst Sınırın 2 Katı Olması, Normal Değer 40-150 units/L
Azalanlar	
LENFOSİT SAYISI	<800/microL

Ciddi COVID 19 enfeksiyonu ile ilişkili laboratuvar parametreleri arasında;

- Lenfopeni,
- Trombositopeni,
- Yüksek Karaciğer Enzimleri,

- Yüksek Laktatdehidrojenaz
- Yüksek İnflamatuvar Belirteçler (Örn., C-Reaktif Protein [CRP], Ferritin) ve İnflamatuvar Sitokinler (Örn. İnterlökin 6 [Il-6] Ve Tümör Nekroz Faktörü [Tnf]-Alfa),
- Yüksek D-Dimer (>1 Mcg/Ml),
- Yüksek Protrombin Zamanı (Pt),
- Yüksek Troponin,
- Yüksek kreatin fosfokinaz (CPK),
- Akut böbrek hasarı bulunur

6.5.5. Viral Faktörler

Wu C ve arkadaşları ağır hastalığı olan hastaların solunum örneklerinde daha yüksek viral RNA seviyelerine sahip olduğunu rapor etmişler (56). Xu D ve arkadaşları da kandaki viral RNA'nın saptanması, akciğer, kalp, böbrek gibi organ hasarının koagülopati ve ölüm dahil olmak üzere ciddi hastalıklarla ilişkilendirmişler (57).

6.5.6. Genetik Faktörler

Ray JG ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir genom çalışması, ABO kan grubunu kodlayan genlerdeki polimorfizmler ile COVID-19'dan kaynaklanan solunum yetmezliği arasında bir ilişki tanımlamıştır. Çalışmanın sonunca A tipi kan grubunda daha yüksek bir risk ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. To KK ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da Tip O kan grubunun hem enfeksiyona yakalanma riskinin hem de yakalandıktan sonra enfeksiyon şiddetli geçirme riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (58).

7. KLİNİK BULGULAR

7.1. Kuluçka Dönemi

COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir. Vakaların çoğunun maruziyetten sonraki dört ila beşinci günden sonra meydana geldiği belirtilmiştir. Guan WJ ve arkadaşları tanı almış semptomatik COVID-19'lu 1099 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, medyan kuluçka süresini dört gün olarak bulmuştur (59). Lauer SA ve arkadaşlarının Çin'de enfekte olmuş bireylere maruziyete sahip 181 tanı almış vakadan elde edilen verileri kullanarak yapmış oldukları çalışmada, semptomların enfekte bireylerin %2,5'inde 2,2 gün içinde ve enfekte olmuş kişilerin %97,5'inde 11,5 gün içinde gelişeceği belirtilmiştir. Bu çalışmada medyan kuluçka süresi 5.1 gündü (60).

7.2. İlk Klinik Belirtiler

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık semptomlar olarak bildirilmiştir. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi diğer semptomlar da tanımlanmıştır. Pnömoni, ateş, öksürük, dispne ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun en sık görülen ciddi bulgusu olarak tanımlanmıştır. Koku veya tat bozuklukları gibi bazı klinik özellikler COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olsa da COVID-19'u güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik bir semptom olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, ilk semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra nefes darlığı gelişmesi COVID-19'u düşündürebilir (61).

Stokes EK ve arkadaşlarının hazırlamış olduğu raporda, Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'ye bildirilen semptom durumu bilinen 370.000'den fazla tanı almış COVID-19 vakalarında görülen semptomları yüzde olarak gösterilmiştir; öksürük %50, ateş %43, miyalji %36, baş ağrısı %34, nefes darlığı %29, boğaz ağrısı %20, ishal %19, bulantı/kusma %12 ve her biri %10'dan daha az oranda olmak üzere koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı bildirilmiştir (46).

7.3. Akut Seyir ve Komplikasyonlar

COVID-19'un çeşitli komplikasyonları tanımlanmıştır:

7.3.1. Solunum Yetmezliği

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), şiddetli hastalığı olan hastalarda en önemli komplikasyondur. Dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabildiği belirtilmiştir. Wang D ve arkadaşlarının 138 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, semptomların başlamasından sekiz gün sonra hastaların ortalama %20'sinde ARDS geliştiği kaydedilmiş ve %12,3 oranında mekanik ventilasyon uygulandığı bildirilmiştir (62).

7.3.2. Kardiyak ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar

COVID-19 hastaları geniş bir klinik kardiyak tutulumuna sahip olabileceği belirtilmiş. Kardiyak komplikasyonlar arasında asemptomatik kalp hastalığı, miyokardiyal hasar, miyokardit, stres kardiyomiyopatisi, miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, ani kalp durması ve kardiyak aritmiler bulunur. Kalp testlerinde anormallikler olan COVID-19 hastalarının çoğunda, daha önce açıklandığı gibi öksürük, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı ve nefes darlığı dahil olmak üzere tipik COVID-19 semptomları vardır. COVID-19 hastalarının çok azında çarpıntı veya anjina gibi kalp hastalığını düşündürebilecek semptomlar mevcut olduğu tespit edilmiştir (63).

7.3.3. Tromboembolik Komplikasyonlar

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli COVID-19'lu ağır hastalarda, özellikle YBÜ hastalarında yaygın olduğu bildirilmiştir. Oranlar %10 ila %40 arasında değiştiği bildirilmiştir (64).

7.3.4. İnflamatuvar Komplikasyonlar

Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda, inatçı ateşler, yüksek D-Dimer, Ferritin gibi inflamatuvar belirteçler ve yüksek proinflamatuvar sitokinler ile birlikte ciddi bir inflamatuvar yanıtın laboratuvar kanıtları mevcuttur. Bu laboratuvar anormallikler kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (65).

7.3.5. Sekonder Enfeksiyonlar

Sekonder enfeksiyonlar genel olarak COVID-19'un sık görülen komplikasyonları arasında olmadığı bildirilmiştir. Rawson ve arkadaşlarının yapmış

olduğu meta analizde bildirilen bakteriyel veya fungal sekonder enfeksiyon oranı %8 olarak bulunmuştur (66).

7.3.6. Nörolojik Komplikasyonlar

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında miyaljiler, baş ağrısı, ensefalopati ve baş dönmesi gibi nörolojik komplikasyonların takip sürecinde %80 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Tat veya koku kaybı gibi nörolojik semptomlar hastane yatışından sonra gelişimi daha nadir olduğu bildirilmiş. Nadir görülen diğerkomplikasyonlar inme, hareket bozuklukları, motor hareket kaybı, duyuusal kusurlar, ataksi ve nöbetler olarak tespit edilmiş (66).



8. NÖROPATOGENEZ

COVID-19 hastalarındaki nörolojik komplikasyonları farklı nedenlerden dolayı olabileceği saptanmış ve bazı durumlarda multifaktöriyel olduğu bildirilmiştir. Nörolojik komplikasyonlar, virüsün doğrudan etkilerinin yanı sıra enfeksiyona verilen sistemik yanıttan da kaynaklanabildiği bildirilmiş (67).

Farklı mekanizmalar şunları içerir:

8.1. Sistemik Organ Bozukluğundan Kaynaklanan Nörolojik Hasar

Şiddetli COVID-19 hastalarında yaygın olan hipoksemi, organ yetmezliği ve ilaç etkilerine bağlı metabolik düzensizliklerin COVID-19 hastalarında ensefalopatilere sebep olabileceği belirtilmiştir (68).

Solomon IH ve arkadaşlarının COVID-19 sonrası ölen hastalarda yapmış oldukları nöropatolojik vaka serisinde, tüm hastalarda akut hipoksik iskemik hasar ile birlikte hemoraji, enfarktüs, mikrogial nodüllerle mikrogial aktivasyon gibi bulgular ile birlikte birçok hastada nöronofajinin varlığını tespit ettiklerini bildirmişler (69). Kandemirli SG ve arkadaşları ise yapmış oldukları çalışmada COVID-19 hastalarındaki nörogörüntüleme bulguları gecikmiş posthipoksik lökoensefalopati ile uyumlu olduğu ve bu sonucun COVID-19 ile ilişkili olmayan ARDS hastalarında tanımlananlara benzer olduğu bildirilmiş (70).

8.2. Renin-Anjiyotensin Sistemi Disfonksiyonu

Renin-anjiyotensin sisteminin disfonksiyonu, COVID-19 enfeksiyonunun bir başka ilgili patofizyolojik mekanizması olabileceği bildirilmiştir. SARS-CoV-2, hücrelere giriş noktası olarak zara bağlı bir protein olan ACE-2'yi kullanır. ACE-2, anjiyotensin-II'yi vazodilatör, antiproliferatif ve antifibrotik özelliklere sahip olan anjiyotensin-(1-7)'ye dönüştürme işlevi görür. ACE-2'ye bağlanarak, SARS-CoV-2 virüsü mitokondriyal fonksiyonu ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesini inhibe ederek vasküler endotelial hücrelere zarar verebilir. Sekonder olarak kardiyak ve serebrovasküler etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (71).

Anjiyotensin II reseptörleri, hormon oluşumunun ve sempatoadrenal sistemin düzenlenmesi, su ve sodyum alımı, vasküler otoregülasyon ve serebral kan akışı dahil olmak üzere beyindeki çoklu fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan organlarda

ve serebrovasküler endotel hücrelerinde eksprese edilir. Anjiyotensin II, proinflamatuvar etkiye sahip bir vazokonstriktördür. Bu nedenle, beyin ACE II'sinin COVID-19 enfeksiyonuna ve işlev bozukluğuna dahil olabileceğini ve arteriyel duvar rüptürü nedeniyle otoregülasyonun bozulmasına ve kan basıncı yükselmelerine yol açabileceği bildirilmiştir (107).

8.3. Bağışıklık Disfonksiyonu ve Proinflamatuvar Durum

SARS-CoV-2'ye karşı düzensiz sistemik bir bağışıklık yanıtı gerçekleşmektedir. COVID-19'lu kritik hastalığı olan bireylerde sıklıkla ateş ve inflamatuvar belirteçlerin uzun süre yüksek kaldığı bildirilmiştir. Şiddetli COVID-19 hastalarında tümör nekroz faktörü [TNF], TNF-alfa ve interlökin 6 gibi inflamasyon belirteçleri yükselmektedir (72). Koralnik IJ ve arkadaşlarının COVID-19'un sinir sistemi üzerindeki etkileri ile ilgili yapmış oldukları çalışmada dolaşımdaki yüksek proinflamatuvar sitokin seviyelerinin konfüzyona ve bilinçte değişikliklere neden olabildiğini belirtmişler (73). Magro C ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada kompleman aktivasyonunun, ciddi COVID-19 hastalarında trombotik mikrovasküler hasara yol açabildiğini bildirmişler (74). Sitokin salınımı, mikrogial aktivasyon ve sistemik bir inflamatuvar yanıt ile beyin hasarına yol açabilir. Thakur KT ve arkadaşlarının yapmış oldukları vaka serilerinde, beyin dokusunda doğrudan viral invazyon olmaksızın mikrogial nodüller ve nöronofaji bulunduğu bildirilmiştir (74).

8.4. Sinir Sisteminin Doğrudan Viral İnvazyonu

Matschke J ve arkadaşları sinir sisteminin doğrudan viral invazyona dair kanıtlar olduğunu ileri sürmüşlerdir. Almış oldukları beyin dokusu örneğinde SARS-CoV-2 saptanmakla birlikte bu nöropatolojik bulguların ciddiyeti ile ilişkili olmadığını belirtmişler. Bu durumu nöral hasarın enfeksiyonun kendisinden ziyade SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen sistemik bir inflamatuvar yanıtın kaynaklanabileceğini vurgulanmıştır (76).

Yoğun bakım hastalarında COVID-19'un inme gibi tromboembolik olaylarla ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen, COVID-19 ile intrakranial kanama (İKK) arasındaki neden-sonuç ilişkisi belirsizdir. COVID-19 hastalarında İKK patofizyolojisinde, COVID-19'un birinci kranial sinir olfaktör reseptörleri

aracılığıyla burun boşluğu zarından merkezi sinir sistemine geçişi ile ilişkili olabileceği düşünülmekte ve İKK'nın olabileceği tartışmaları bulunmaktadır (106).

SARS-CoV-2'nin doğrudan beyin damarlarını enfekte edip etmediği belirsizdir. Otopsi çalışmaları, akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve ince bağırsakta olası bir ilişkili endotelit ile SARS-CoV-2 tarafından doğrudan endotelial invazyona ilişkin potansiyel kanıtlar bildirmiştir (77). Hanafi R ve arkadaşlarının yayınlamış oldukları vaka raporlarında, patoloji yapılmamasına rağmen endotel tutulumu, mikrotromboz veya küçük damar vaskülit ile uyumlu multifokal iskemik ve hemorajik lezyonların olasılığını düşündüreceği belirtilmiştir (78).

8.5. Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikler

COVID-19 olan hastalarda sedasyon gerektiren belirgin deliryum ve ajitasyon gelişebilmektedir. Somnolans ve azalmış bilinç düzeyi ensefalopati durumunu gösterir. Hiperrefleksi, ekstansör plantar yanıtları gibi kortikospinal yol belirtilerinin yaygın olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, tıpkı diğer toksik-metabolik ensefalopatide ortaya çıkabileceği gibi, COVID-19 hastalarında ensefalopati ile birlikte tanımlanmaktadır. Ensefalopatisi olan hastalarda, istisnalar olmasına rağmen, tipik olarak, nörogörüntüleme çalışmalarında veya beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde beyin inflamasyon kanıtı bulunamamıştır (79).

8.5.1. MRG Bulguları

COVID-19 ile ilişkili ensefalopatisi olan hastalarda nörogörüntüleme anormallikleri tanımlanmıştır; bu bulgular, stroke, ensefalit, posterior geri dönüşümlü ensefalopati olarak bildirilmiştir. Lin E ve arkadaşlarının COVID-19 ile ilişkili ensefalopatisi olan hastalarında yapmış oldukları nörogörüntüleme çalışmalarında akut iskemik inme, kortikal sıvı ile zayıflatılmış inversiyon iyileşmesi sinyal anormalliği, leptomeningeal güçlenme ve ensefalitin diğer belirtileri olan akut bir anormallik gösterilmiştir (80).

8.5.2. Beyin Omurilik Sıvısı

İki vaka serisinde, 12 hastadan alınan BOS analizinde lökosit ve SARS-CoV-2 için RT-PCR çalışılmış ve her iki değerin negatif sonuçlandığı bildirilmiştir. BOS'ta

yüksek lökosit sayımı olan hastalar, ensefalit ve diğer durumlar için daha fazla değerlendirmeye tabi tutulması gerektiği vurgulanmıştır (81).

8.5.3. Altta Yatan Nedenler ve Risk Faktörleri

COVID-19 hastalarında ensefalopati etiyolojisi genellikle çok faktörlüdür. COVID-19'lu kritik hastalar, diğer kritik hastalar gibi aynı ensefalopati nedenlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Ajitasyon, hipoaktif deliryum, toksik metabolik ensefalopati, ilaç etkileri, serebrovasküler hastalıklar, konvülsif olmayan nöbetler ve diğer benzer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalar arasında daha yüksek deliryum riskinin mekanik ventilasyon, vazopressör kullanımı, kısıtlama kullanımı, benzodiazepin, sürekli opioid infüzyonları ve aile ziyaretinin olmaması nedeniyle arttığı bildirilmiştir (82).

9. SEREBROVASKÜLER HASTALIK

9.1. Epidemiyoloji

COVID-19 hastane içi inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yatışı yapılmış olan hastalarda SARS-CoV-2 ile ilişkili iskemik inme insidansı %0,4 ila %2,7 arasında değişirken, kafa içi kanama insidansı %0,2 ila %0,9 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. İnme riski COVID-19'un şiddetine göre değişebilir. Hafif hastalığı olan hastalar için riskin % 1'den düşük olduğu, yoğun bakımdaki hastalar için riskin % 6 kadar yüksek olabileceği raporlanmıştır (83).

9.2. Genel Hasta Popülasyonunda İnme

Genel popülasyonda görülen en sık stroke nedeni kranial iskemidir. Sonrasında ikinci morbidite ve mortalite nedeni intrakranial kanamadır (İKK). Spontan ve travmatik olarak kategorize edilir. Spontan veya atravmatik İKK global stroke nedeninin %9 ila %27'sini oluşturmaktadır. 35 yaş sonrası her 10 yıllık yaşlanma İKK insidansını iki katına çıkarmaktadır. İKK'nın majör risk faktörleri ileri yaş, HT ve antitrombotik ilaç kullanımıdır. Kanama görülme oranları putamen de yaklaşık %35, serebral loplarda %30, serebellumda %16, talamusta %15 ve ponsta %12 şeklinde görülmektedir. İKK'ların intraventriküler bölgeye uzanması %29 oranda görüldüğü belirtilmiştir (108).

Loggini A ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor elektrolit seviyeleri iskemi, hematoma genişlemesi ve İKK'nın sonucu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Akut nörolojik hasarda, iskemik nöron ölümündeki rolü göz önüne alınarak, iskemik inme sonrası kalsiyum düzeyinin prognostik bir önemi olduğu gösterilmiştir. Hipernatreminin subaraknoid kanamada kötü sonuçla bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunurken, hiponatreminin akut iskemik inmede mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş. Magnezyumun arteriyel düz kasları gevşettiği bilinmektedir ve in vivo çalışmalarda bir trombosit aktivasyon etkisine sahip olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, serum kalsiyumunun kan basıncının düzenlenmesi ve pıhtılaşma kaskadı üzerindeki etkisi önceden belirlenmiştir. Hipokalsemi daha kötü kısa süreli sonuçlarla ilişkilendirilmiş. Düşük kalsiyum düzeyi ile hematoma genişlemesi arasında bir ilişki olduğunu bildirilmiş. İKK'da hipofosfatemi

veya hipokalemiyi değerlendiren çalışmaların sınırlı olduğu ve sonuç üzerinde gösterilebilir anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiş (109).

Dennis ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada renal fonksiyonlar ve stroke nedeniyle yatışı yapılan hastaların hastane kabul anındaki verileri incelenmiş. İskemik inmede, düşük GFR, daha yüksek hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu, kreatinin klirensi hem iskemik hem de hemorajik inmede kısa süreli (<30 gün) ve uzun süre (7 yıl) mortalitenin bir prediktif değeri olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak İKK nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardaki böbrek fonksiyonunun erken dönemde hastane mortalitesinin bağımsız prediktif değer olduğu bildirilmiştir (110). Başka bir çalışma da tanı anında aşırı düşük ALT düzeyi (<10 U/L), kafa içi kanama sonrası yaşlılarda tüm nedenlere bağlı ölümler için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (111).

COVID-19 ile ilişkili iskemik inme hastalarının çoğu, vasküler risk faktörleri olan daha yaşlı hastalar olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon ve diabetes mellitus gibi inme risk faktörleri tanımlanmıştır (84).

9.3. Enfeksiyonla İlişkili Hiperkoagulopati ve Proinflamatuvar Durum

COVID-19'un ilk birkaç haftası boyunca birçok hastada, özellikle de daha ciddi şekilde etkilenenlerde gözlenen aşırı yüksek D-Dimer seviyelerinin hiperkoagulopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle iskemik inmeli bazı hastalarda da belirgin şekilde yükselmiş D-Dimer seviyeleri saptanmıştır (85).

Lodigiani C ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, COVID-19 ve stroke geçirmiş sekiz hastanın altısında antifosfolipid antikor testi pozitif saptanmış. Altı hastada sadece antikardiyolipin antikorları bulunurken hiçbir hastada beta-2 glikoprotein-1 antikorları veya lupus antikoagülanı olmadığı saptanmış (86). Antikardiyolipin antikorları, HIV ve hepatit gibi birçok viral enfeksiyon hastalığında nispeten daha yaygın olduğu, ancak bu enfeksiyonlarla artan trombotik risk ile açık bir ilişki olmadığı da belirtilmiştir.

Klok FA ve arkadaşları tarafından yapılmış olan retrospektif bir kohort çalışmasında COVID-19 (n = 1916) veya grip (n = 1486) nedeniyle acil servis başvurusu olan veya hastaneye yatırılan hastalar karşılaştırılmış ve COVID-19'lu

hastalarda iskemik inme insidansı %1,6'ya karşı %0,2 daha yüksek bulunmuş. COVID-19, influenza ile karşılaştırıldığında daha yüksek iskemik inme riski ile ilişkili görünmektedir (84).

9.4. Koagülopati ve Antikoagülasyon

Koagülopati veya antikoagülasyon ile spontan intra parankimal ve kortikal subaraknoid kanama vakaları bildirilmiştir. Qureshi AI ve arkadaşlarının hazırlamış olduğu raporda COVID-19 ile hastaneye yatırılan 3824 hasta içerisinde 33 hastada (yüzde 0,9) intraserebral kanama bildirilmiştir (87).

9.5. Teşhis Değerlendirmesi

9.5.1. COVID-19 Taraması

Pandemi sırasında, yerel laboratuvar kapasitesinin yeterli olması koşuluyla, inme şüphesi olan tüm hastaların başvuru sırasında COVID-19 açısından test edilmesi önerilmektedir. Bu öneri, inme ile başvuran birçok hastanın, sistemik enfeksiyon belirtileri olmadığında bile testin pozitif olabileceği gözlemine dayanmaktadır. Bekelis K ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka serisinde iskemik inme ve COVID-19 enfeksiyonu olan 32 hastanın, %44'ünde başvuru nedeninin inme olduğu saptanmış (88).

İnme şüphesi olan tüm hastaların başvuru sırasında COVID-19 açısından test edilmesi yaklaşımı, testi pozitif çıkan hastalar için uygun izolasyon önlemlerinin uygulanmasını ve COVID-19'un sistemik semptomlarının ortaya çıkması durumunda erken tanı konması sağlar.

9.5.2. Etiyolojik Testler

COVID-19'da inmenin vasküler risk faktörleri ve inme mekanizmaları ile sık ilişkisi göz önüne alındığında, inme şüphesi olan Non COVID-19 hastaları da dahil tüm hastalar için genel olarak benzer yaklaşım önerilmektedir. Altta yatan inme mekanizmasını belirlemeye yönelik tanı testleri, tanımlanan mekanizmaya uygun tedavi ile birlikte beyin tomografileri, nörovasküler görüntüleme ve kardiyak değerlendirmeyi içermelidir.

COVID-19 ile hastaneye yatırılan tüm hastalar için önerilen rutin testler, tam kan sayımı (CBC), trombosit sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen ve D-Dimer içerir. COVID-19 ile ilişkili iskemik inme için tanımlanmış bir mekanizması olmayan hastalar için, koagülopatiyeye neden olacak bir durumu test etme yaklaşımı, COVID-19'u olmayan hastalar için kullanılan yaklaşıma benzer olarak belirlenmiştir.



10. GEREÇ VE YÖNTEM

10.1. Etik Kurul İzni ve Diğer İzinlerin Alınması

Çalışmaya Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı 31.03.2021 Karar No:2021/06-12 ve Kütahya il sağlık müdürlüğü bilimsel araştırma başvuru inceleme komisyonunun 08.04.2021 tarihli ve Karar No: 2021/64 ile izinler alınmıştır.

10.2. Hasta Seçim

Bu araştırmaya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde takip edilen toplam 30 hasta ve Non COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde takip edilen 30 hasta çalışma dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriteri;18 yaş üstü hastanemiz yoğun bakımlarında yatan, travmaya bağlı olmayan intrakranial hasarı olan bütün hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriteri; 18 yaş altı, öncesinde bilinen intrakranial hasara neden olabilecek intrakranial anevrizma, iskemi veya kanaması olan, daha öncesinde travma geçirmiş ve bundan kaynaklı intrakranial iskemi veya hemoraji geçirmiş olan, yoğun bakım yatışı esnasında intrakranial kitlesi olan hastalar olarak belirlendi.

10.3. Araştırma Tipi

Bu araştırma tanımlayıcı tipte, retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Grupların belirlenmesinde PCR ve BT sonuçları baz alınmış ve etik olarak tıbbi endikasyonlar dahilinde gerekli müdahaleler yapılmıştır.

10.4. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik özellikleri ve klinik bilgileri hastane elektronik bilgi sisteminden ve yoğun bakım izlem formu üzerinden toplanmıştır. Hastaların yatış ve yatışlarından sonraki yedinci günde tam kan, biyokimya, koagülasyon, kan gazı, laktat ve Pao₂/Fio₂ değerleri kaydedildi. Koagülasyon parametreleri; international normalized ratio (INR), PT, aPT ve D-DİMER kaydedildi. İnflamasyon parametresi olarak CRP kaydedildi. Total biyokimya parametreleri olarak Ferritin, Fibrinojen

kaydedildi. Tam kan sayımında Hemoglobin (Hb), hemotokrit (HCT), lenfosit (LYM), nötrofil (NEU), eosinofil (EOS), beyaz küre (WBC), platelet (PLT) değerleri tespit edilerek kaydedildi. Total Biyokimya testlerinden glikoz (GLU), albümin (ALB), alanin transferaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), kan üre nitrojen (BUN), ÜRE, kreatin (CREA) ve kan elektrolitleri olan sodyum (Na), magnezyum (Mg), potasyum (K), klor (Cl), kalsiyum (Ca) tespit edilerek çalışmamız için kaydedildi. Kan gazında PaO₂/FiO₂, laktat sonuçları kaydedilmiştir.

Çalışma kabul şartlarına uyan hastaların semptom başlangıç tarihleri ve semptomları, yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, ilk hastaneye başvuru ve yoğun bakım kabul tarihleri, kaydedilmiştir.

10.5. Çalışma Grupları ve Uygulanan Prosedür

Yoğun bakım ünitesine yatırılıp yapılan ve daha önceden bilinen intrakranial hastalığı bulunmayan hastalar COVID-19 PCR sonucu ve toraks tomografisi sonucuna göre Grup 1 ve Grup 2 olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

GRUP 1: PCR sonucu pozitif ve/veya toraks tomografisi sonucu COVID-19 pnömonisi açısından pozitif olgular olarak belirlenmiştir.

GRUP 2: PCR sonucu negatif ve toraks tomografi bulguları COVID-19 pnömonisi açısından sonucu negatif olgular olarak belirlenmiştir.

Bütün hastaların demografik verileri kaydedildi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların özgeçmişlerinde var olan hastalıkları da kaydedildi.

10.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20,0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Smirnov-Kolmogorov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.- 75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için yatış anındaki 30'ar hastalık iki grup veri analizi için Student-t testi, yedinci gün 15'er hastalık iki grup için Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise

Pearson Ki-kare analizi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için $p<0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



11. BULGULAR

Çalışmamıza Grup 1’de 30 hasta ve Grup 2’de 30 hasta olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Serebrovasküler kanama ve/veya iskemi tanısı alan 18 yaş üstü hastaların beyin tomografileri, yatış ve birinci hafta laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Grup 1’i(n=30) PCR ve/veya toraks tomografisi sonucunda COVID-19 tanısı alan hastalar oluştururken, Grup 2’yi(n=30) PCR ve toraks tomografisi sonucunda COVID-19 pnömonisi açısından negatif olan Non COVID-19 hastalar oluşturmuştur.

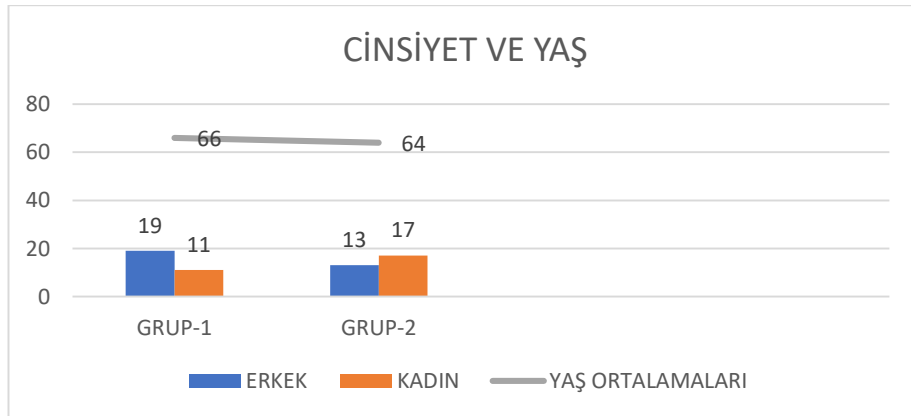
Grupların demografik özelliklerine tablo 1, 2, ve 3’te bakıldığında;

Tüm hastaların %53,33’ü (n=32) erkek, %46,66’sı (n=28) kadındı. Grup 1 (n=30) için yaş ortalaması 66±13,46 yıl iken, Grup 2 (n=30) için yaş ortalaması 64,2±17,5 yıl bulundu (p=0.994).

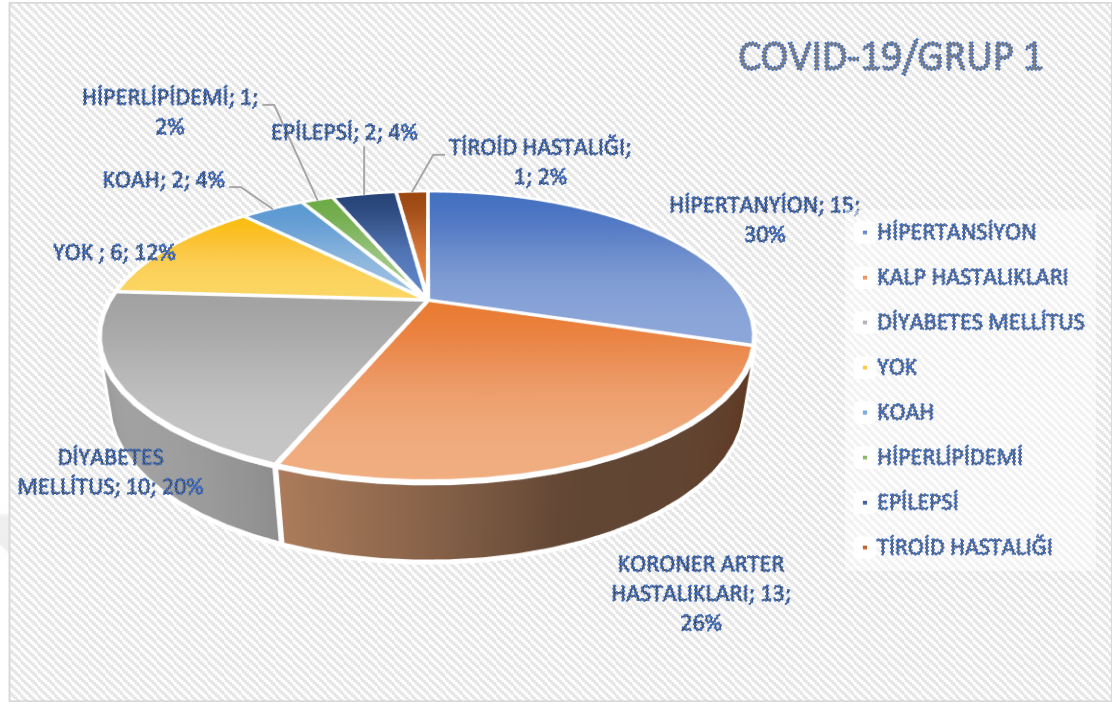
Komorbit hastalıklara bakıldığında; Grup 1’in %30’unda HT, %26’sında KAH, % 20’sinde DM %10’unda epilepsi, hiperlipidemi, KOAH ve Tiroit hastalıkları tespit edilirken %12’sinde herhangi bir ek hastalık tespit edilmedi. Grup 2’nin ise %26’sında HT, %17’sinde KAH, %22’sinde DM tespit edilirken kalan %20’sinde Alzheimer, KBY, KOAH, Psikiyatrik hastalık, Tiroit hastalıkları tespit edilmiştir, %14’ünde herhangi bir ek hastalık tespit edilememiştir.

Grupların demografik verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş ortalamaları, komorbidite görülme oranları ve cinsiyetleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05).

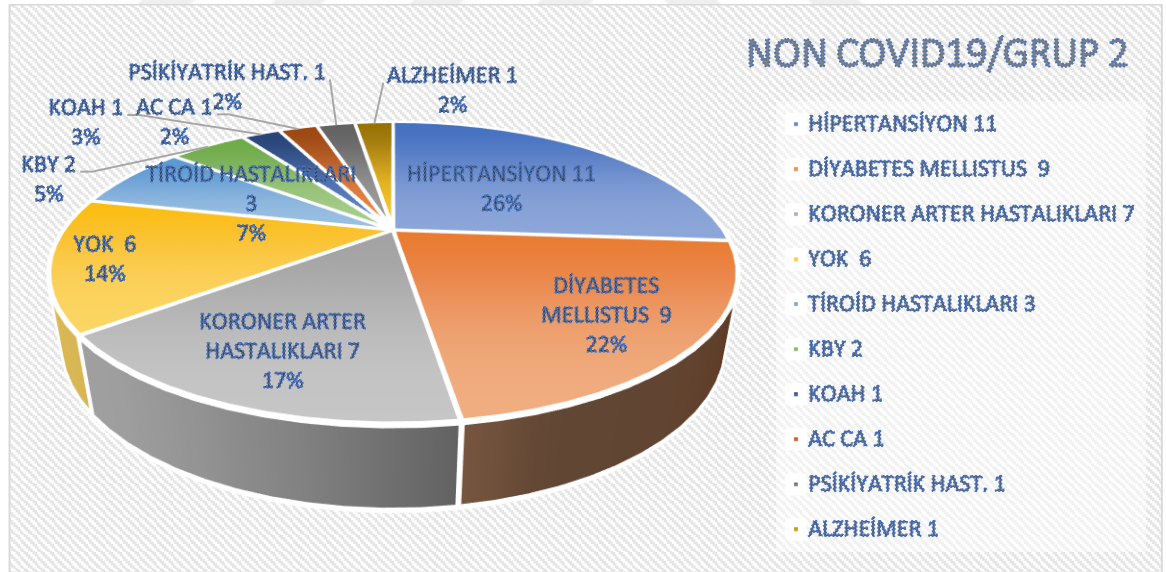
Tablo 2: Grup 1 ve Grup 2 yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları



Tablo 3: Grup 1 komorbidite dağılımları



Tablo 4: Grup 2 komorbidite dağılımları



Çalışmamıza dahil edilen hastaların yatış günleri ve 28 günün sonundaki mortalite oranları iki grup arasında tablo 5 ve 6'da karşılaştırıldığında;

Toplam yatış gün ortalamaları Grup1'de 18,2 gün, Grup 2'de ise 16,1 gün olarak tespit edildi.

Mortalite oranları Grup 1 'de %83,3 olarak tespit edilirken Grup 2'de %63,3 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Gün p=0,783, mortalite p=0,080)

Tablo 5: Grupların yatış gün ve 28 günlük mortalite oranları (%)

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	P
TOPLAM YATIŞ GÜNÜ	18,2667	16,1000	0,783
MORTALİTE ORANLARI	%83,3(n=25)	%63,3(n=19)	0,080

n: Hasta sayısı

Tablo 6: 28 Günlük mortalite oranları

	Sonuç		
	Devir	Ex	Toplam
Grup 1	5	25	30
	% 16,7	% 83,3	
Grup 2	11	19	30
	%36,7	% 63,3	
Toplam	16	44	60
	% 26,7	% 73,3	

11.1. Hemoraji ve İnfarkt Oranları

Grupların hemoraji ve infarkt özelliklerine Tablo 7, 7a ve 7b'de sınıflandırılmıştır.

Gruplar Arasında Kranial Hemoraji Özellikleri olarak Tablo 7a'ya bakıldığında;

COVID-19 hasta grubunda intrakranial hemoraji geçirmiş olan hastaların %47'sinde sağ hemisferde kanama, %14,2'sinde bilateral ve %38'inde sol hemisferde kanama saptadık. Lober tutulumlar incelendiğinde hastaların %61 oranla en sık frontal lob tutulumu olduğunu bulduk. Kanama tipleri incelendiğinde intraparakimal kanama oranı %90 oranda en sık olduğu saptandı. İntraparakimal kanama görülen hastaların %33,3'ünde subaraknoid kanama ile birliktelik olduğu saptandı. %9,5 hastada ise serebellar kanama olduğu ve hastaların %42'sinde şift olduğunu bulduk.

Non COVID-19 hasta grubunda %47,6'sında sol hemisferde kanama, %19'unda bilateral ve %33,3'ünde sağ hemisferde kanama saptadık. Lober tutulumlar incelendiğinde %47 oranla en sık frontal lob tutulumu olduğunu bulduk. Kanama tipleri incelendiğinde intraparakimal kanama oranı bu hasta grubunda da %90 oranda en sık olduğu saptandı. İntraparakimal kanama görülen hastaların %13,6'sında subaraknoid kanama ile birliktelik olduğu, %9 hastada serebellar kanama olduğu ve hastaların %31,8'sinde çift olduğunu bulduk.

Tablo 7a: Gruplar arasında kranial hemoraji özellikleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Sağ	Sol	İki Taraflı	İntra Parankimal	Serebellar Beyin Sapi	Şift	SAK
COVID-19	21	13	10	3	17	4	9	7
NON-COVID-19	22	11	13	4	19	3	7	3

Gruplar arasında infarkt özellikleri açısından Tablo 7b'ye bakıldığında;

COVID-19 hasta grubunda infarkt görülen hasta sayısı 9 idi. Hastaların %77'sinde sağ hemisferde ve %33'ünde sol hemisferde infarkt gözlendi. En sık tutulum yeri %55 oranda paryetal bölge oldu. Serebellar infarkt ise hastaların %22'sinde gözlendi.

Non COVID-19 hasta grubunda ise 8 hastanın %75'inde sağ hemisferde %25'inde sol hemisferde infarkt gözlendi. Hastaların %50'sinde paryetal lob tutulum olduğu gözlendi. Serebellar infarkt ise %12,5 oranda gözlendi.

Tablo 7b: Gruplar arasında kranial infarkt özellikleri

GRUPLAR	Hasta sayısı	SAĞ	SOL	CEREBRAL	SEREBELLAR + BEYİN SAPI
COVID-19	9	7	2	7	2
NON-COVID-19	8	6	2	7	1

Gruplar arası Hemoraji ve İnfarakt Oranlarına Tablo 7'de bakıldığında;

COVID-19 tanısı almış GRUP-1 hastalarının beyin tomografilerinde 21 (%70) hastada intrakranial hemoraji, 9 (%30) hastada serebral infarkt saptandı.

Non COVID-19 Grup 2 hastalarının beyin tomografilerinde 22 (%73,3) hastada serebral hemoraji, 8 (%26,7) hastada ise serebral infarkt saptandı.

Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde hemoraji ve infarkt oranları olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ($p=0,273$)

Tablo 7: Hemoraji ve infarkt oranları

RAPOR	HEMORAJİ	İNFARKT	TOTAL
GRUP 1	21	9	30
	% 70,0	% 30,0	
GRUP 2	22	8	30
	% 73,3	% 26,7	
TOTAL	43	17	60
	% 71,7	% 28,3	

11.2. Koagülasyon ve Platelet Değerleri

Grup 1 ve Grup 2; yatış anında ve yedinci gününde olmak üzere koagülasyon parametreleri INR, PT, aPTT, D-DİMER ve platelet değerleri açısından tablo 8'e bakıldığında

Yatış anındaki ($p=0.305$) ve yedinci gün ($p=0,861$) INR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yatış anındaki ($p=0,331$) ve yedinci gün ($p=0,930$) PT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yatış anındaki ($p=0,197$) ve yedinci gün ($p=0,451$) aPTT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yatış anındaki D-DİMER değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülürken (**$p=0,047$**),

Yedinci gündeki ($p=0,965$) D-DİMER değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yatış anındaki PLATELET değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülürken (**$p=0,035$**),

Yedinci gündeki ($p=0,678$) PLATELET değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yatış anındaki ($p=0.227$) ve yedinci gün ($p=0,813$) Fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 8: Yatış anındaki koagülasyon ve platelet değerleri

	GRUP1(n=30)	GRUP2(n=30)	P değeri
INR	1,1723±0,351	1,2893±0,510	0,305
PT	13,573±3,79	21,601±44,73	0,331
aPTT	24,05±6,76	26,50±7,75	0,197
D-DİMER	2920,8±1550,65	2143,3±1414,71	0,047
PLT	258,2±106,9	217,6±110,1	0,035
FİBRİNOJEN	453,13±199,9	394,06±173,7	0,227

Tablo 9: 7.Gün koagülasyon ve platelet değerleri

	GRUP1(N=15)	GRUP2(N=14)	P DEĞERİ
INR (7.GÜN)	1,292±0,63	1,162±0,27	0,861
PT (7.GÜN)	14,82±6,61	13,78±3,15	0,930
APTT (7.GÜN)	29,84±14,21	28,26±14,47	0,451
D- DİMER (7.GÜN)	2621,46±1700,2	2791,85±1484,3	0,965
PLT (7.GÜN)	223,66±102,2	175,28±74,5	0,234
FİBRİNOJEN (7.GÜN)	472,33±218,42	440,92±188,45	0,813

11.3. Hematolojik Değerler

Grup 1 ve Grup 2 hastalarının yatış anında ve 7.gününde immün sistem yanıtını değerlendirmek için laboratuvar testlerinden hemoglobin, hemotokrit, lenfosit, nötrofil, eozinofil ve lökosit sonuçlarını çalıştık. İki grup arasındaki sonuçlar tablo 10 ve 11’de istatistiksel olarak karşılaştırıldığında;

Yatış anında bakılan; hemoglobin(p=0,082), hemotokrit(p=0,107), lenfosit(p=0,981), nötrofil(p=0,053), eozinofil(p=0,969) ve lökosit(p=0,311) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 10: Yatış anındaki hemogram değerleri

	GRUP1(N=30)	GRUP2(N=30)	P DEĞERİ
HGB	12,79±1,64	11,84±2,41	0,082
HCT	39,11±4,07	36,54±7,57	0,107
LYM	3,13±11,15	3,06±11,52	0,981
NEU	17,29±19,35	10,05±3,90	0,053
EOS	0,069±0,20	0,068±0,11	0,969
WBC	13,17±5,15	12,11±4,09	0,311

Yedinci günde bakılan; lenfosit(p=0,313), nötrofil(p=0,400), eozinofil (p=0,683) ve lökosit(p=0,400) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 11: 7.Gün hemogram değerleri

	GRUP1(n=15)	GRUP2(n=14)	P değeri
LYM(7.GÜN)	1,02±1,13	5,78±17,92	0,313
NEU(7.GÜN)	15,61±7,80	13,12±6,06	0,400
EOS(7.GÜN)	0,048±0,108	0,038±0,105	0,683
WBC(7.GÜN)	16,98±8,94	14,60±6,67	0,400

11.4. Karaciğer ve Renal Sistem Değerleri

Grup 1 ve Grup 2 hastalarının yatış anında ve 7.gün laboratuvar verilerinden karaciğer ve renal fonksiyon yanıtını değerlendirmek için Glu, Alb, ALT, AST, BUN, ÜRE, CREA sonuçlarını çalıştık. İki grup arasındaki sonuçlar tablo 12 ve 13'te istatistiksel olarak karşılaştırıldığında;

Yatış anında bakılan; glikoz(p=0,424), albümin(p=0,849) ve kreatinin(p=0,461) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Bununla birlikte bakılan **ALT(p=0,011)**, **AST(p=0,023)**, **BUN(p=0,036)** ve **üre(p=0,032)** değerleri GRUP 1'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde GRUP 2'den yüksekti.

Tablo 12: Yatış anındaki karaciğer ve renal fonksiyon sonuçları

	GRUP1(n=30)	GRUP2(n=30)	P değeri
GLU	210,43±118,18	190,46±70,59	0,424
ALB	31,63±6,88	31,30±6,57	0,849
ALT	71,90±157,87	44,40±121,30	0,011
AST	128,06±321,77	90,83±275,96	0,023
BUN	33,63±19,25	26,26±20,61	0,036
ÜRE	73,13±42,45	55,80±45,08	0,032
CREA	1,36±0,70	1,20±0,97	0,461

Yedinci günde bakılan Glu(p=0,810), Alb(p=0,484), ALT(p=0,600), AST(p=0,827), BUN(p=0,827), ÜRE(p=0,190) ve CREA(p=0,176) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 13: 7. Gün karaciğer ve renal fonksiyon sonuçları

	GRUP1(n=15)	GRUP2(n=14)	P değeri
GLU(7.GÜN)	217,93±118,55	254,14±151,21	0,810
ALB(7.GÜN)	26,53±4,70	24,06±7,52	0,484
ALT(7.GÜN)	56,46±34,98	82,07±82,63	0,600
AST(7.GÜN)	88,26±94,85	95,50±124,91	0,827
BUN(7.GÜN)	49,60±25,04	42,92±26,15	0,827
ÜRE(7.GÜN)	106,26±53,81	77,78±43,75	0,190
CREA(7.GÜN)	1,64±1,12	1,16±0,88	0,176

11.5. Elektrolit Değerleri

Grup 1 ve Grup 2 hastalarının yatış anında ve 7.gün laboratuvar verilerinden sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve magnezyum değerlerini çalıştık. İki grup arasındaki sonuçlar tablo 14 ve 15'te istatistiksel olarak karşılaştırıldığında;

Yatış anında bakılan; sodyum($p=0,068$), magnezyum($p=0,618$), potasyum($p=0,280$), klor($p=0,108$) ve kalsiyum($p=0,125$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 14: Yatış anındaki elektrolit değerleri

	GRUP1(n=30)	GRUP2(n=30)	P değeri
NA	141,53±6,19	138,76±5,29	0,068
MG	2,14±0,34	2,09±0,37	0,618
K	4,02±0,79	5,16±5,67	0,280
CL	98,54±19,97	104,70±5,28	0,108
CA	8,76±0,62	8,49±0,67	0,125

Yedinci günde bakılan; sodyum($p=0,541$), magnezyum($p=0,359$), potasyum($p=0,678$), klor($p=0,776$) ve kalsiyum($p=0,760$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 15: 7. Gün elektrolit değerleri

	GRUP1(n=15)	GRUP2(n=14)	P değeri
NA(7.GÜN)	146,93±11,27	147,07±7,20	0,541
MG(7.GÜN)	3,40±4,62	2,14±0,40	0,359
K(7.GÜN)	4,06±0,96	3,86±0,63	0,678
CL(7.GÜN)	108,53±11,31	108,00±8,34	0,776
CA(7.GÜN)	8,40±0,842	12,92±17,60	0,760

11.6. Solunum Sistemi ve Laktat Yanıtı

Grup 1 ve Grup 2 hastalarının yatış anında ve 7.gün laboratuvar verilerinden solunumsal fonksiyon yanıtını değerlendirmek için PaO_2/FiO_2 sonuçlarını çalıştık. Ayrıca her iki hasta grubunda laktat sonucunu çalıştık. İki grup arasındaki sonuçlar tablo 16 ve 17'de istatistiksel olarak karşılaştırıldığında;

Yatış anında bakılan PaO_2/FiO_2 sonuçları Grup 1'de Grup 2'ye oranla anlamlı olarak düşükken($p=0,002$),

Yedinci günde bakılan PaO_2/FiO_2 sonuçları($p=0,694$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Laktat değerlerine bakıldığında; hem yatış anında(p=0,442) hem de yedinci gündeki(p=0,092) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 16: Yatış anındaki PaO₂/FiO₂ ve laktat sonuçları

	GRUP1(n=30)	GRUP2(n=30)	P değeri
PaO ₂ /FiO ₂	160±97,45	259±140,36	0,002
LAKTAT	3,81±3,17	3,18±3,12	0,442

Tablo 17: 7. Gün PaO₂/FiO₂ ve laktat sonuçları

	GRUP1(n=15)	GRUP2(n=14)	P değeri
PaO ₂ /FiO ₂ (7.GÜN)	183,2±112,15	168,5±116,46	0,694
LAKTAT (7.GÜN)	3,10±1,94	2,50±2,39	0,092

11.7. COVID-19’da Kullanılan Diğer Laboratuvar Değerleri

COVID-19 tanı ve tedavi sürecinde sıklıkla kullanılan laboratuvar parametreleri CRP, FERRİTİN, FİBRİNOJEN, D-DİMER değerleridir. İki grup arasında yatış ve yedinci gün sonuçları tablo 18 ve 19’da istatistiksel olarak karşılaştırıldığında;

-Yatış anındaki (p=0.306) ve yedinci gün (p=0,965) CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

-Yatış anındaki (p=0.234) ve yedinci gün (p=0,331) FERRİTİN değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

-Yatış anındaki (p=0.227) ve yedinci gün (p=0,813) FİBRİNOJEN değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 18: Yatış anındaki CRP ve ferritin sonuçları

	GRUP1(n=30)	GRUP2(n=30)	P Değeri
CRP	81,13±96,05	59,90±55,93	0,306
FERRİTİN	369,53±407,95	268,36±213,09	0,234

Tablo 19: 7. Gün CRP ve ferritin sonuçları

	GRUP1(n=15)	GRUP2(n=14)	P değeri
CRP (7.GÜN)	116,55±107,2	97,25±93,6	0,561
FERRİTİN (7.GÜN)	270,73±223,1	447,28±395,1	0,331

12. TARTIŞMA

Korona virüs dahil olmak üzere birçok virüsün merkezi sinir sistemine nüfuz edebildiği, nöronları ve glial hücreleri enfekte edebildiği ve nörolojik hastalığa neden olabildiği bildirilmiştir. Merkezi sinir sistemini hematojen ve transnöronal olmak üzere iki yol ile etkileyebildiği bildirilmiştir. Hematojen yol ile doğrudan kan-beyin bariyerini enfekte edebilir. COVID-19 hastalarının beyin omurilik sıvısında virüs tespiti yapılmıştır ve çeşitli yayınlarda rapor edilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatışı yapılmış olan hastalarda SARS-CoV-2 ile ilişkili iskemik inme insidansı %0,4 ila %2,7 arasında değişirken, kafa içi kanama insidansı %0,2 ila %0,9 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. İnme riski COVID-19'un şiddetine göre değişebilir. Hafif hastalığı olan hastalar için riskin %1'den düşük olduğu, yoğun bakımdaki hastalar için riskin %6'ya kadar yüksek olabileceği raporlanmıştır (83).

Bu çalışmamızdaki amacımız akut stroke geçirmiş COVID-19 ve Non COVID-19 yoğun bakımlarda yatışı yapılmış olan otuz (30)'ar hastanın, yoğun bakıma kabul anında veya yoğun bakım takibindeki ilk 72 saat içinde çekilen beyin tomografilerinin incelenerek COVID-19'un neden olduğu beyin hasarlarını tespit etmektir. Bununla birlikte yatış anındaki ve yoğun bakım yatışının yedinci günündeki laboratuvar verilerinin incelenerek enfeksiyöz, hepatik, renal, inflamatuvar, respiratuvar ve kanama profili açısından prediktif bir özellik olup olmadığını saptamaktır.

COVID-19 ile ilişkili kalp hasarı, kardiyak emboli, kritik hastalığa bağlı komplikasyonlar ve uzun süreli hastanede yatış, çeşitli serebrovasküler klinik belirtilere yol açan potansiyel etyopatojenik mekanizmalar olarak öne sürülmüştür. Georgios Tsivgoulis ve arkadaşlarının yapmış oldukları akut iskemik inme, intraserebral kanama ve serebral venöz sinüs trombozu prevalansı %0,5 ile %5 arasında değişen bir şekilde tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 ile enfekte ve aynı zamanda stroke geçirmiş hastaları, farklı kohort çalışmalarında SARS-CoV-2-negatif stroke geçirmiş hastalarına kıyasla daha yüksek ölüm oranlarına, taburculukta daha kötü fonksiyonel sonuçlara ve daha uzun hastanede kalış süresine sahip olduğu belirtilmiştir (89). Bizim çalışmamızda COVID-19 hastalar grubunda mortalite oranı %83,3 bulunurken, Non COVID-19 hastalarda mortalite oranı %63,3 olarak bulundu.

Bununla birlikte çalışmamızda yatış gün sayısı ortalaması COVID-19 hasta grubunda 18,2 gün, Non COVID-19 hasta grubunda ise 16,1 gün olarak tespit ettik ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. İki grup arasında istatistiksel olarak benzer bir oran bulunmuş olmakla birlikte, literatür ile uyumlu olarak COVID-19 hasta grubunda mortalite oranı ve yatış günlerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik.

İnme, dünya çapında hem sakatlığın hem de ölümün önde gelen en sık ikinci nedenidir. Hem bireysel hem de toplumsal düzeyde önemli ölçüde bir yük oluşturmaktadır. Arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi, insanlarda iskemik inme gelişimi için bilinen değiştirilebilir risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri arasında erkek cinsiyet ve ileri yaş bulunmaktadır. Pandemi ile birlikte yeni riskler ön plana çıkmıştır. COVID-19 hastane içi inme için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda her iki grupta da en sık saptanan komorbid hastalıklar literatür ile uyumlu olarak KAH, HT ve DM oldu. Stroke geçirmiş olan tüm hastaların cinsiyetler arası görülme oranları literatüre uyumlu olarak %53,33'ü (n=32) erkek, %46,66'sı (n=28) kadındı. COVID-19 grubunda yaş ortalaması 66±13,46 yıl iken, Non COVID-19 hasta grubunda yaş ortalaması 64,2±17,5 yıl bulduk.

Xiaoming Qi ve arkadaşlarının yapmış oldukları literatür incelemesinde COVID-19 ve stroke ilişkisi değerlendirilmiştir. İskemik stroke görülme oranının hemoraji ve tromboz görülme oranından daha yaygın olduğu saptanmıştır (90). Stefania NanNoni ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da hastaların yaş ortalaması 60 ve %64'ünün erkek olduğu bulunmuş. Lober kanama prevalansı %67 ve multifokal intraserebral kanama prevalansı %36 bulunmuş. Hastaların %71'i antikoagülasyon tedavisi gördüğü belirtilmiştir (91). Berikol ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada intrakranial hemoraji geçirmiş olan COVID-19 hastaları incelenmiş. Çalışma sonucunda intraparakranial hematom %59 oranda en sık görülen hemoraji tipi olduğu bildirilmiştir. Subdural hematom ve subaraknoid hemoraji oranı sırasıyla %23,1 ve %17,9 olarak bulunmuş. Frontal lop %46 oranda en sık tutulum yeri olarak bildirilirken, sağ hemisfer %44,9, sol hemisfer %41 ve bilateral hemisferlerde kanama %14,1 olarak bildirilmiş (106).

Bizim çalışmamızda COVID-19 hastalarının çekilen beyin tomografilerinde 21 (%70) hasta da intrakranial hemoraji, 9 (%30) hastada serebral infarkt olduğunu saptadık. İntrakranial hemoraji geçirmiş olan hastalar literatür ile uyumlu olarak en sık sağ hemisferde bulduk ve lobar tutulumlar incelendiğinde literatürle uyumlu olarak hastaların %61 oranla en sık frontal lob tutulumu olduğunu bulduk. Kanama tipi ise %90 oranla en sık intraparakimal kanama bulduk. Hastaların %42'sinde çift olduğunu bulduk.

Non-COVID-19 hastalarının çekilen beyin tomografilerinde ise 22 (%73,3) hastada serebral hemoraji, 8 (%26,7) hastada ise serebral infarkt saptadık. İntrakranial hemoraji geçirmiş olan hasta grubunda ise en sık sol hemisferde kanama olduğunu gözledik. Hastaların %47,6'sinde sol hemisferde kanama, %19'unda bilateral ve %33,3'ünde sağ hemisferde kanama bulduk. Lobar tutulumlar incelendiğinde %47 oranla en sık frontal lob tutulumu olduğunu bulduk. Kanama tipleri incelendiğinde intraparakimal kanama oranı Non COVID-19 hasta grubunda da %90 oranda en sık gözlenen kanama tipi olarak bulduk. İntraparakimal kanama görülen hastaların %13,6'sında subaraknoid kanama ile birliktelik olduğu, %9 hastada serebellar kanama olduğu ve hastaların %31,8'sinde çift olduğunu bulduk.

COVID-19 hasta grubunda infarkt görülen hasta sayısı 9 idi. Hastaların %77'sinde sağ hemisferde ve %33'ünde sol hemisferde infarkt gözlemlendi. En sık tutulum yeri %55 oranda parietal bölge oldu. Serebellar infarkt ise hastaların %22'sinde gözlemlendi. Non COVID-19 hasta grubunda ise 8 hastanın %75'inde sağ hemisferde %25'inde sol hemisferde infarkt gözlemlendi. Hastaların %50'sinde parietal lob tutulum olduğu gözlemlendi. Serebellar infarkt ise %12,5 oranda gözlemlendi.

Yapılan çalışmalarda akut inme hastalarının tümünde (COVID-19 ve Non COVID 19) iskemik inme oranları daha yüksek tespit edilmiştir (108). Fakat bizim çalışmamızda elde ettiğimiz beyin tomografi sonuçlarımızda gruplar arası karşılaştırmada her iki grupta da hemorajik inme görülme oranlarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Bunun nedeni olarak da acile başvuran hemorajik inme hastalarının postoperatif tüm cerrahi hastalarını kabul ettiğimiz için olduğunu düşünüyoruz. Cerrahi geçirmeyecek iskemik inmeler Nöroloji YBÜ kabul edilmekte, herhangi bir cerrahi geçirmiş ya da geçirecek tüm nörolojik ya da nöroşirurji hastalar

tarafımızdan kabul edilmektedir. Ana bina ve ek bina olarak hizmet veren her iki hastanemizde de beyin cerrahisi her durumda operasyon yapmakta fakat beyin cerrahisinin operasyonu sonrası YB yatışları daha çok yukardaki belirttiğimiz şekilde olmaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın yapıldığı yer olan Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Ana Bina Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitemize kabul edilen hastalarda hemorajik beyin hasarı oranını daha yüksek tespit ettiğimizi düşünüyoruz.

Yapılan çalışmaların çoğunda COVID-19'un daha çok emboliye zemin hazırladığı düşünülmüş hatta D-Dimer ve mortalite, pulmoner emboli ile ilgili pek çok çalışma sonucu bu yönde rapor edilmiştir. Fakat tüm YB hastalarında tek bir hastalık ya da etken mortalite ve morbitide için tek başına değerlendirilemez, hastalığa neden olan etken yanında hastanın ve kullanılan ilaçların da sonucu etkilediği bilinmektedir. Tüm salgın boyunca hastalığın emboli yapıcı etkisi ön planda olduğundan pek çok kişi enfekte olmadan da antiagregan (aspirin, dipiridamol vs) ilaçları, pıhtılaşmayı önleyici vitaminleri (C VİT) kullandılar. Bu iki etkenin de hemorajiye zemin hazırladığını ve COVID-19'un emboliden çok hemorajiye zemin hazırladığını düşünüyoruz. Yine sağlık profesyonelleri salgın başından bu yana iskemiye odaklanıp hem Faktör Xa üzerine etki eden ilaçlarla beraber antikoagülan ilaçları ve vitaminleri birlikte reçete ettiler. Bu tür reçetelerin de bu sonucu doğurabileceğini düşünüyoruz.

Bu hastalarda YB yatış endikasyonları ileri derecede solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkarbiye neden olan ARDS idi. Bu hastalarda bireylerin oksijenasyonu ve hiperkarbiyi düzeltmek için mekanik ventilasyon stratejisi olarak kullandığımız yüksek PEEP değerleri intratorasik basıncı artırdığından KİB artışı ile intrakraniyal kanama riski de artmış olabilir.

SARS-CoV-2, solunum epitel hücrelerinde ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinde eksprese edilen ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücrelere girer. Kontrol edilemeyen viral replikasyon, inflamasyon ve pıhtılaşmanın düzensizliği ile karakterize olan bir konak yanıtını tetikler. Pıhtılaşma düzensizliği, venöz ve arteriyel tromboz ve çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize olan hiperkoagülasyon ile ilişkili bir koagülopati ile sonuçlandığı belirtilmiştir (92).

COVID-19 ile ilişkili koagülopati, hafif trombositopeni, protrombin zamanında hafif uzama, yüksek D-Dimer seviyeleri ve yüksek fibrinojen, faktör VIII ve von Willebrand faktörü seviyeleri ile karakterizedir. Çapraz bağlantılı fibrinlerin yıkım ürünü olan D-Dimer seviyeleri, hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmektedir. D-Dimer seviyeleri tromboz riskini, solunum desteği ihtiyacını ve mortaliteyi tahmin etmek için kullanılmaktadır. Al Samkari ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada başvuru esnasındaki D-Dimer, trombosit sayısı ve CRP'deki yükselmelerin trombotik komplikasyonlarda prediktif değer olduğu bildirilmiştir. Trombotik ve kanamalı komplikasyon gözlenen hastaların yatış anında PT, aPTT ve INR değerlerinin normal olduğu bildirilmiştir (92). Biz çalışmamızda literatür çalışmalarına benzer şekilde PT, aPTT, INR değerlerinin yatış anında ve yedinci gün değerlerinin her iki grupta da normal olduğunu bulduk. Gruplar arasındaki laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Yatış anındaki D-Dimer, Fibrinojen ve Platelet değerleri her iki grupta da yüksek olarak bulundu. Yapılan istatistiksel analizde COVID-19 hastalığına yakalanmış olan hastaların D-Dimer ve PLT değerlerin daha yüksek bir ortalama değere sahip olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadık. Yatış anındaki fibrinojen ve yedinci gün verilerinden ise D-Dimer, fibrinojen ve Platelet değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık.

Rami M. Elshaz ve arkadaşlarının şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 hastalarını karşılaştırmak için yapmış oldukları sistematik analizde; beyaz kan hücreleri, nötrofil sayısı, protrombin zamanı, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, IL-6 ve IL-10 seviyelerinde yüksekliği, şiddetli COVID-19 hastalarında daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Buna karşılık, lenfosit sayısı, trombosit sayısının normal olarak saptanmasının, ciddi COVID-19 hastalığı olasılığını düşürdüğü saptanmış (93). Aynı çalışmada yoğun bakım ünitesi ve servis hastalarının laboratuvar sonuçlarını içeren toplam 4 çalışma incelenmiş. İnceleme sonucunda yüksek WBC seviyeleri ve nötrofil sayısının YBÜ kabul oranlarının artışı ile ilişkili olduğu, normal lenfosit sayısı ve hemoglobinin ise YBÜ yatış riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Brandon ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta analizde hastaların hematolojik, biyokimyasal ve immün sistem laboratuvar değerlerindeki sonuçların COVID-19 hastalarında ciddi hastalık ve ölümle ilişkisi incelenmiştir. Şiddetli hastalığı

olanlarda, WBC'lerde ve nötrofillerde önemli artışların, klinik kötüleşmeye ve mortalite riskinin artmasına işaret ettiği belirtilmiştir. Bununla birlikte lenfositler, monositler ve eozinofiller için düşme eğilimi de şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir (94).

Fan ve arkadaşlarının yoğun bakımda takip edilen ve serviste takip edilen hasta grupları arasında yapmış oldukları bir çalışmada hasta grupları arasında hematolojik değerler karşılaştırılmış. Başvuru sırasında hastalarının %30'unda lökopeni gözlenmiş ve %36'sında lenfopeni, hastaların çoğunda trombosit sayısının normal olduğu belirtilmiş. YBÜ kabulünde, hastaların çoğunda normal Hb, WBC ve PLT sayısı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte başvuruda ileri yaş, lenfopeni ve LDH yüksekliğinin YBÜ yatışları ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir (95). Özellikle nötrofil sayısı olmak üzere çeşitli hematolojik ve immünolojik belirteçlerin, risk sınıflandırması ve COVID-19 enfeksiyon değerlendirmesi için rutin panele dahil edilmesinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda yatış anındaki hem COVID-19 grubun hem de Non COVID-19 hasta grubunun Hb ve Hct değerleri literatür ile uyumlu olarak normal olarak sonuçlandı. Gruplar arasındaki düşük eozinofil oranları COVID-19 hasta grubunda %80, Non-COVID hasta grubunda %80, lenfopeni görülme oranları sırasıyla %56 ve %75, ve nötrofil sayıları kıyaslandığında her iki hasta grubunun %76'sında nötrofil sayılarının yüksek olduğunu tespit ettik. WBC değerleri kıyaslandığında her iki hasta grubunda benzer dağılım oranlarına sahip olduğu bulundu.

Yatış anında bakılan; hemoglobin, hematokrit, lenfosit, eozinofil ve lökosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. COVID-19 hasta grubundaki nötrofil sayısı yüksekliğinin NON COVID-19 hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bulduk. Yedinci günde bakılan; lenfosit, nötrofil, eozinofil ve lökosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Yang ve arkadaşlarının ve Huang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda albümin düzeyleri incelenen hastaların sırasıyla %2'sinde (n=3) ve %20,6'sında (n=7) albümin yüksekliği bildirilmiştir. Buna karşılık, Xun Li ve arkadaşları mortal seyreden 25 hasta üzerinden yapılan çalışmada hastalarının tamamında düşük albümin seviyeleri bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda yatış

anındaki değerler incelendiğinde COVID-19 hasta grubunda %60 (n:18) Non-COVID-19 hasta grubunda ise %40 oranda albümin düzeyi düşüklüğü saptadık. Albümin ortalama değerleri sırasıyla gruplarda $31,6 \pm 6,8$ gr/dL ve $31,3 \pm 6,5$ gr/dL olarak sonuçlandı. Her iki hasta grubunu karşılaştırdığımızda hem yatış hem de yedinci gün değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Khalid Bzeizi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada literatürde ALT ve AST düzeylerindeki değişiklikleri incelemiş. AST'nin ortalaması 30.98 U/L olarak bulunmuş ve önemli düzeyde farklılıklar bulunduğu bildirilmiştir. AST yüksekliği olan hastaların oranı %3,75 (n=3)36 ile (n=9) %47 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. ALT düzeyi yüksek olan hastaların oranı %3,75 (n=3)49 ila %36,79 (n=117) arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiş ve ALT değerinin ortalaması 28.18 U/L bulunmuştur (99). Wang ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada COVID-9 hastalarının AST seviyesinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir (100). Bizim çalışmamızda yatış anında ve yedinci gün AST ALT değerlerini inceledik. AST değerleri COVID-19 hasta grubunun %33'ünde, NON COVID-19 hasta grubunda ise hastaların %16'sında yüksek olduğunu bulduk. ALT değerlerinin ise COVID-19 hasta grubunun %30'unda yüksek olduğunu, NON COVID hasta grubunda ise hastaların tamamında normal sınırlarda olduğunu bulduk. AST ve ALT değerleri COVID-19 hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde NON COVID-19 hasta grubundan yüksek olduğunu bulduk. Yedinci gün verileri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Zhen Li ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada COVID-19 hasta grubunun %14'nde hastaneye yatışta artmış BUN seviyeleri ve %10'nda artmış serum kreatinin seviyeleri olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca akut böbrek hasarı gelişen COVID-19 hastalarının böbrek hasarı gelişmeyen hastalara göre yaklaşık 5,3 kat daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu bildirilmiştir (100). Bizim çalışmamızda yatış anında COVID-19 hasta grubunun %66'sında NON-COVID-19 hasta grubunun ise %26'sında BUN değerinin yüksek olduğunu bulduk. COVID-19 hasta grubunun BUN değerlerinin NON-COVID-19 hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Yedinci gün verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Yatış anındaki ÜRE değerleri incelendiğinde COVID-19 hasta grubunun %70'inde NON-

COVID-19 hasta grubunun ise %40'ında yüksek olarak sonuçlandı. COVID-19 hasta grubunun ÜRE değerleri NON- COVID-19 hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Yedinci gün verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Zhen Li ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada COVID-19 hastalarında CREA yüksekliğinin görülme oranının %22 olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek CREA seviyeleri, hastalığın seyri boyunca şiddetli vakalarda daha yaygın olduğu ve serum CREA seviyesinin korona virüs ile enfekte hastalarda mortalite için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (100). Bizim çalışmamızda yatış anındaki COVID-19 hasta grubunun %36'sında NON COVID-19 hasta grubunun %23'ünde kreatin yüksekliği saptadık. Yatış anındaki ve yedinci gün kreatin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Hugo De Carvalho ve arkadaşlarının yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada acile başvuran COVID-19 hastalarının elektrolit bozuklukları incelenmiştir. Çalışma sonucunda hastaların 194'ünde (%16,3) hiponatremi, 148'inde (%12,5) hipokalemi, 141'inde (%11,9) hipokloremi olduğu bildirilmiş. Hiponatremi ve hipokalemi, COVID-19 ile enfekte olan hastalarda, yaş ve cinsiyet açısından daha sık saptandığı ve hiponatreminin ayrıca COVID-19 ve hastalığın YBÜ yatışı gerektiren şiddetli seyri ile ilişkilendirildiği bildirilmiş (101). Giuseppe Lippi ve arkadaşlarının yapmış oldukları 1415 hastadan oluşan beş çalışmanın birleştirilmiş analizinde başvuru sırasında çeşitli elektrolit anormallikleri bildirilen hastaların daha sonra COVID-19 hastalığının şiddetli formu ile seyrettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarında serum potasyum düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu vurgulanmıştır (102).

Bizim çalışmamızda COVID-19 hasta grubunun %20'sinde hipernatremi, %6'sında hiponatremi bulduk, NON COVID-19 hasta grubunun ise %10'sında hipernatremi, %3'ünde hiponatremi olduğunu bulduk. Her iki grup arasında yatış ve yedinci gün bakılan sodyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Bizim çalışmamızda COVID-19 hasta grubunun %26'sinde hiperkalemi, %10'unda hipokalemi, NON- COVID-19 hasta grubunun ise %6'sında hiperkalemi,

%6'sında hipokalemi olduğunu bulduk. Her iki grup arasında yatış ve yedinci gün bakılan potasyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Magnezyum değerlerine baktığımızda COVID-19 hasta grubunun %10'unda hipermagnezemi, %13'ünde hipomagnezemi, NON COVID-19 hasta grubunun ise %16'sında hipermagnezemi, %30'uda hipomagnezemi olduğunu bulduk. Her iki grup arasında yatış ve yedinci gün bakılan magnezyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Klor değerlerine baktığımızda COVID-19 hasta grubunun %36'sında hipokloremi, %20'sinde hiperkloremi, NON COVID-19 hasta grubunun ise %10'unda hiperkloremi, %16'sında hipokloremi olduğunu bulduk. Her iki grup arasında yatış ve yedinci gün bakılan klor değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Qiang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada düşük kalsiyum konsantrasyonu görülme oranlarının diğer elektrolit dengesizliğine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hafif semptomatik hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli pnömoni tanısı konan hastaların laboratuvar sonuçlarında daha yüksek oranda hipokalsemi ve diğer laboratuvar değişikliklerinin görüldüğü bildirilmiştir (103).

Bizim çalışmamızda COVID-19 hasta grubunun %50'sinde hipokalsemi bulunurken hiperkalsemili hiç hasta yoktu. NON COVID-19 hasta grubunun ise, %63'ünde hipokalsemi olduğunu bulduk. Her iki hasta grubunda da yaygın şekilde hipokalsemi olduğunu saptadık. Gruplar arasında yatış ve yedinci gün kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

COVID-19 ARDS tanısı, doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan bir kişide akut hipoksemik solunum yetmezliğinin gelişmesi; ilk başvuru sonrasında bir hafta içinde solunum semptomlarının kötüleşmesi; göğüs röntgeni, bilgisayarlı tomografi (BT) sonucunda iki taraflı yaygın infiltrasyon saptanması ile belirlenmiştir (104). COVID-19'un klinik belirtileri arasında asemptomatik enfeksiyonlar, hafif üst solunum yolu semptomları ve ileri yaşam desteği gerektiren solunum yetmezliği bulunur. Ağır ve kritik hastaların önemli bir kısmı yoğun bakım tedavisi gerektirir ve yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Yüksek mortalite riski taşıyan hastalar yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra erken teşhis ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların

klirik verileri, görüntüleme ve laboratuvar bulgularını kontrol edilmiştir. Çalışmanın sonucunda PaO₂/FiO₂ nin COVID-19 hastalarında mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Biz  alışmamızda her iki hasta grubunu Berlin ARDS skoruna göre sınıflandırdık. COVID-19 hasta grubunun %23' nde (n:7) ağıır derecede hipoksemi, %50 (n:15)'sinde orta derecede hipoksemi, %10'unda (n:3) hafif hipoksemi, NON COVID-19 hasta grubunun ise %10'unda (n:3) ağıır derecede hipoksemi, %30'unda (n:9) orta derecede hipoksemi ve %16'sında (n:5) hafif derece hipoksemi tespit ettik. Yatış anında bakılan PaO₂/FiO₂ sonuçları COVID-19 hasta grubunda NON COVID-19 hasta grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulundu. Yedinci günde bakılan PaO₂/FiO₂ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Kan laktat konsantrasyonu kritik hastalarda mortalite belirteci olarak kullanılmaktadır. Klinik olarak septik şokun teşhisinde, sepsisin şiddetinin derecelendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılmaktadır. Yüksek kan laktat düzeylerinin, sepsis, travma ve miyokart enfarktüsü dahil olmak üzere herhangi bir nedene bağılı şoku olan hastalarda mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, hipotansiyonu olan ve olmayan, 4 mmol/L'den yüksek laktat değerleri ile başvuran hastalar, hastane içi mortalite ile önemli ölçüde ilişkilidir (105). Biz  alışmamızda COVID-19 hasta grubunun %73 (n:22)' nde ve NON COVID-19 hasta grubunun %66'sında (n:20) laktat düzeyi yüksekliliği saptadık. Laktat değerlerine bakıldığında hem yatış anında hem de yedinci gündeki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Brandon ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada COVID-19 nedeniyle yatışı yapılmış hastaların hastanede yatış süresi boyunca prognozu izlemek için takip edilmesi gereken parametrelerden C-reaktif protein (CRP) ve ferritin kullanılması önerilmiştir. Ayrıca interlökinler 6 (IL-6) ve 10 (IL-10) ve serum ferritin değerlerinin şiddetli hastalık için güçlü belirteçler olduğu ifade edilmiştir (94). Biz  alışmamızda her iki grubun CRP ve ferritin değerlerinin normalden yüksek olduğunu bulduk. Bununla birlikte yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bir fark bulamadık.

13. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 sırasında serebrovasküler hastalığın tanı ve prognozu belirlemesine yardımcı olabilecek klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerini inceledik. Akut stroke geçirmiş olan pandemi yoğun bakım ünitesinde COVID-19 enfekte hastaların radyolojik görüntüleme ve laboratuvar bulgularını inceleyerek COVID-19'un neden olduğu beyin hasarlarını tespit etmek ve Non COVID-19 hastalarında akut stroke nedeniyle yoğun bakımda takibi yapılan hastaların radyolojik görüntülemeleri ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırıp, COVID-19'un neden olduğu farklılıkları tespit etmeyi amaçladık.

COVID-19 hastalarda mortalite oranı ve yoğun bakım ünitesinde yatış günleri Non COVID-19 hastalardan daha yüksek bulundu. Her iki grupta da en sık saptanan komorbid hastalıklar KAH, HT ve DM oldu. Erkek hasta sayısı oranı COVID-19 hasta grubunda daha yüksek ve yaş ortalaması COVID-19 grubunda 66 yıl, Non COVID-19 grupta 64 yıl olarak sonuçlandı.

Akut stroke ile yoğun bakım ünitesine yatırılan COVID-19 hastalarının çekilen beyin tomografilerinde 21 (%70) hasta da intrakranial hemoraji, 9 (%30) hastada serebral infarkt olduğunu saptadık. Literatürde iskemik inme oranı daha yüksek olarak bildirilmesine rağmen bizim her iki hasta grubunda da hemorajik inme oranının daha yüksek olduğunu tespit ettik. İntrakranial hemoraji geçirmiş olan hastalar literatür ile uyumlu olarak en sık sağ hemisferde, %61 oranla en sık frontal lob tutulumu olduğu tespit ettik. Kanama tipi ise %90 oranla en sık intraparakimal ve hastaların %42'sinde şift olduğunu bulduk. Non-COVID-19 hastalarının beyin tomografilerinde ise 22 (%73,3) hastada serebral hemoraji, 8 (%26,7) hastada serebral infarkt tespit ettik. İntrakranial hemoraji en sık %47,6 sol hemisferde ve en sık %47 frontal lob tutulumu olduğunu bulduk. Kanama tipleri incelendiğinde intraparakimal kanama oranı Non COVID-19 hasta grubunda da %90 oranda en sık gözlenen kanama tipi olarak bulduk. İntraparakimal kanama görülen hastaların %13,6'sında subaraknoid kanama ile birliktelik olduğu, %9 hastada serebellar kanama olduğu ve hastaların %31,8'sinde şift olduğunu bulduk.

COVID-19 hasta grubunda infarkt görülen hasta sayısı 9 idi. Hastaların %77'sinde sağ hemisferde ve %33'ünde sol hemisferde infarkt gözlendi. En sık

tutulum yeri %55 oranda paryetal bölge oldu. Serebellar infarkt ise hastaların %22'sinde gözlemlendi. Non COVID-19 hasta grubunda ise 8 hastanın %75'inde sağ hemisferde %25'inde sol hemisferde infarkt gözlemlendi. Hastaların %50'sinde paryetal lob tutulum olduğu gözlemlendi. Serebellar infarkt ise %12,5 oranda gözlemlendi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz beyin tomografi sonuçlarımızda gruplar arası karşılaştırmada her iki grupta da hemorajik inme görülme oranlarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Bunun nedeni olarak da acile başvuran hemorajik inme hastalarının postoperatif tüm cerrahi hastalarını kabul ettiğimiz için olduğunu düşünüyoruz. Cerrahi geçirmeyecek iskemik inmeler Nöroloji YBÜ kabul edilmekte, herhangi bir cerrahi geçirmiş ya da geçirecek tüm nörolojik ya da nöroşirurji hastalar tarafımızdan kabul edilmektedir. Ana bina ve ek bina olarak hizmet veren her iki hastanemizde de beyin cerrahisi her durumda operasyon yapmakta fakat beyin cerrahisinin operasyonu sonrası YB yatışları daha çok yukardaki belirttiğimiz şekilde olmaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın yapıldığı yer olan EÇEAH Ana Bina Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitemize kabul edilen hastalarda hemorajik beyin hasarı oranını daha yüksek tespit ettiğimizi düşünüyoruz. Yapılan çalışmaların çoğunda COVID-19'un daha çok emboliye zemin hazırladığı düşünülmüş hatta D-Dimer ve mortalite, pulmoner emboli ile ilgili pek çok çalışma sonucu bu yönde rapor edilmiştir. Fakat tüm YB hastalarında tek bir hastalık ya da etken mortalite ve morbidite için tek başına değerlendirilemez, hastalığa neden olan etken yanında hastanın ve kullanılan ilaçların da sonucu etkilediği bilinmektedir. Tüm salgın boyunca hastalığın emboli yapıcı etkisi ön planda olduğundan pek çok kişi enfekte olmadan da antiagregan ilaçları, pıhtılaşmayı önleyici vitaminleri (C VİT) kullandılar. Bu iki etkenin de hemorajiye zemin hazırladığını ve COVID-19'un emboliden çok hemorajiye zemin hazırladığını düşünüyoruz.

Yine sağlık profesyonelleri salgın başından bu yana iskekiye odaklanıp hem Faktör Xa üzerine etki eden ilaçlarla beraber antikuagölan ilaçları ve vitaminleri birlikte reçete ettiler. Bu tür reçetelerin de bu sonucu doğurabileceğini düşünüyoruz. Bu hastalarda YB yatış endikasyonları ileri derecede solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkarbiye neden olan ARDS idi. Bu hastalarda bireylerin oksijenasyonu ve hiperkarbiyi düzeltmek için mekanik ventilasyon stratejisi olarak kullandığımız

yüksek PEEP değerleri intratorasik basıncı artırdığından KİB artışı ile intrakraniyal kanama riski de artmış olabilir.

Akut stroke nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan COVID-19 hastalarında D-Dimer, PLT, nötrofil, ALT, AST, BUN, ÜRE ve PaO₂/FiO₂ değerleri anlamı derecede daha yüksek bir değere sahip olduğunu tespit ettik.

COVID-19 hastalığının kranial sistem üzerindeki etkilerini anlamak ve uygun tanı tedavi becerileri geliştirmek için çok merkezli ve daha uzun süre takip edilen çalışmalar gerekmektedir. Hastalığın ARDS tablosu ön plandadır ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların ciddi derecede mekanik vantilatör ihtiyaçları bulunmamaktadır. Yüksek oksijen ihtiyaçları olması nedeniyle hastaların kontrol beyin tomografilerinin çekilememesi bir kısıtlılık olarak dikkatimizi çekmiştir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
4. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760.
5. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 2021; 592:116.
6. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature* 2021; 592:122.
7. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:7988.
8. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367:1814.
9. Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:4526.
10. Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. *Br Med J* 1967; 3:767.
11. McIntosh K, Chao RK, Krause HE, et al. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J Infect Dis* 1974; 130:502.
12. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005; 79:884.
13. Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020.

14. 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.
15. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:2311.
16. Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1628.
17. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117:11875.
18. Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *Clin Infect Dis* 2020.
19. Ben-Shmuel A, Brosh-Nissimov T, Glinert I, et al. Detection and infectivity potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination in isolation units and quarantine facilities. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:1658.
20. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e208292.
21. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159:81.
22. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019). February 16-24, 2020. <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-COVID-19-final-report.pdf> (Accessed on March 04, 2020).
23. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672.
24. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, et al. The household secondary attack rate of SARSCoV-2: A rapid review. *Clin Infect Dis* 2020.

25. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:606.(ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020;396:535.
26. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:606
27. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1447.
28. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, et al. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2020. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis* 2021; 72:e448.
29. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2035057.
30. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020; 323:1610.
31. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465.
32. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 2005; 194:1.
33. World Organization for Animal Health. Questions and Answers on the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19), section on Surveillance and events in animals. <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019-novel-coronavirus/> (Accessed on April 13, 2020).

34. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020; 368:1016.
35. Munnink BBO, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* 2020.
36. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371.
37. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositive Antibody Test With Risk of Future Infection. *JAMA Intern Med* 2021; 181:672.
38. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population level observational study. *Lancet* 2021; 397:1204.
39. Mulder M, van der Vegt DSJM, Oude Munnink BB, et al. Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report. *Clin Infect Dis* 2020.
40. Korean Centers for Disease Control and Prevention. Findings from Investigation and analysis of re-positive cases
<https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>
(Accessed on May 19, 2020).
41. Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, et al. Bir Uçak Gemisinde COVID-19 Salgını. *N Engl J Med* 2020; 383:2417.
42. Tabata S, Imai K, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):1043-1050. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30482-5. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32539988; PMCID: PMC7292609.
43. Arons MM, Hatfield KM, et al. Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2081-2090. doi: 10.1056/NEJMoa2008457. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329971; PMCID: PMC7200056.
44. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life*

- Sci. 2020 May;63(5):706-711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32146694; PMCID: PMC7088568.
45. Wu Z, McGoogan JM. Asymptomatic and Pre-Symptomatic COVID-19 in China. *Infect Dis Poverty*. 2020 Jun 22;9(1):72. doi: 10.1186/s40249-020-00679-2. PMID: 32564770; PMCID: PMC7306411.
 46. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759-765. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2. PMID: 32555134; PMCID: PMC7302472.
 47. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Pandemic Planning Scenarios. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html> (Accessed July 28, 2020)
 48. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. 2020 Dec;35(12):1123-1138. doi: 10.1007/s10654-020-00698-1. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33289900; PMCID: PMC7721859.
 49. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2020 Jun 2;323(21):2195-2198. doi: 10.1001/jama.2020.7202. PMID: 32329797; PMCID: PMC7182961.
 50. Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ*. 2020 Dec 15;371:m4677. doi: 10.1136/bmj.m4677. PMID: 33323357; PMCID: PMC7735416.
 51. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet*. 2021 May 22;397(10288):1885-1894. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00441-4. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2466. PMID: 34022988; PMCID: PMC8137309.

52. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L, Taylor DDH. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-July 2020. *JAMA*. 2020 Oct 20;324(15):1562-1564. doi: 10.1001/jama.2020.19545. PMID: 33044483; PMCID: PMC7576405.
53. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Mar 10:S0140-6736(21)02796-3.
54. Cunningham JW, Vaduganathan M, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 9;181(3):379–81. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5313. Epub ahead of print. PMID: 32902580; PMCID: PMC7489373.
55. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, Alicandro G, Khunti K, Yates T, Jdanov DA, White M, Lewington S, Lacey B. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ*. 2021 May 19;373:n1137. doi: 10.1136/bmj.n1137. PMID: 34011491; PMCID: PMC8132017.
56. Wu C, Chen X, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*
57. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, Xiao F, Li Y, Kolachalama VB, Li Y, Wang X, Xu H. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 1;73(1):68-75. doi: 10.1093/cid/ciaa1085. PMID: 32720678; PMCID: PMC7454386.
58. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):308-315. doi: 10.7326/M20-4511. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33226859; PMCID: PMC7711653.
59. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*.

- 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
60. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32150748; PMCID: PMC7081172.
 61. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Dittrich S, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 7;7(7):CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 23;2:CD013665. PMID: 32633856; PMCID: PMC7386785.
 62. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
 63. Liu K, Fang YY, Deng Y, at al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5;133(9):1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814; PMCID: PMC7147277.
 64. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, at al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
 65. Mehta P, McAuley DF, Brown M, at al; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
 66. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, at al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19

- Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2459-2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530. PMID: 32358954; PMCID: PMC7197596.
67. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020 Nov;16(11):636-644. doi: 10.1038/s41582-020-0398-3. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839585; PMCID: PMC7444680.
 68. Kanberg N, Ashton NJ, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*. 2020 Sep 22;95(12):e1754-e1759. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32546655.
 69. Solomon IH, Normandin E, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):989-992. doi: 10.1056/NEJMc2019373. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530583; PMCID: PMC7304421.
 70. Kandemirli SG, Doğan L, Sarıkaya ZT, et al. COVID-19 Enfeksiyonlu Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalarda Beyin MRG Bulguları. *Radyoloji* 2020; 297:E232
 71. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res*. 2021 Apr 30;128(9):1323-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33784827; PMCID: PMC8091897.
 72. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244. PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.
 73. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol*. 2020 Jul;88(1):1-11. doi: 10.1002/ana.25807. PMID: 32506549; PMCID: PMC7300753.
 74. 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 Jun;220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32299776; PMCID: PMC7158248.
 75. Thakur KT, Miller EH, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain*. 2021 Oct

- 22;144(9):2696-2708. doi: 10.1093/brain/awab148. PMID: 33856027; PMCID: PMC8083258.
76. Matschke J, Lütgehetmann M, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-929. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031735; PMCID: PMC7535629.
 77. Varga Z, Flammer AJ, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
 78. Hanafi R, Roger PA, et al. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Aug;41(8):1384-1387. doi: 10.3174/ajnr.A6651. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32554425; PMCID: PMC7658880.
 79. Pun BT, Badenes R, et al; COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Mar;9(3):239-250. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X. Epub 2021 Jan 8. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Jan 27;: PMID: 33428871; PMCID: PMC7832119.
 80. Lin E, Lantos JE, et al. Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Nov;41(11):2001-2008. doi: 10.3174/ajnr.A6793. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32819899; PMCID: PMC7658823.
 81. Lyons S, O'Kelly B, et al. Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man. *Seizure.* 2020 Aug;80:113-114. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.010. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32563170; PMCID: PMC7278645.
 82. Paderno A, Mattavelli D, et al. Olfactory and Gustatory Outcomes in COVID-19: A Prospective Evaluation in Nonhospitalized Subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Dec;163(6):1144-1149. doi: 10.1177/0194599820939538. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32600175; PMCID: PMC7331108.
 83. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun

- 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
84. Klok FA, Kruip MJHA, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
 85. Srivastava PK, Zhang S, et al. Acute Ischemic Stroke in Patients With COVID-19: An Analysis From Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke.* 2021 May;52(5):1826-1829. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034301. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33728926.
 86. Lodigiani C, Iapichino G, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.
 87. Qureshi AI, Baskett WI, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke.* 2021 Mar;52(3):905-912. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031786. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33535779; PMCID: PMC7903982.
 88. Bekelis K, Missios S, et al. Ischemic Stroke Occurs Less Frequently in Patients With COVID-19: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Stroke.* 2020 Dec;51(12):3570-3576. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031217. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33106109; PMCID: PMC7678670.
 89. Tsivgoulis G, Palaiodimou L, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Dec 8;13:1756286420978004. doi: 10.1177/1756286420978004. PMID: 33343709; PMCID: PMC7727052.
 90. Qi X, Keith KA, Huang JH. COVID-19 and stroke: A review. *Brain Hemorrhages.* 2021 Jun;2(2):76-83. doi: 10.1016/j.hest.2020.11.001. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33225251; PMCID: PMC7670261.
 91. NanNoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021 Feb;16(2):137-149. doi:

- 10.1177/1747493020972922. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33103610; PMCID: PMC7859578.
92. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, et al COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520. PMID: 32492712; PMCID: PMC7378457.
 93. Elshazli RM, Toraih EA, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 2020 Aug 21;15(8):e0238160. doi: 10.1371/journal.pone.0238160. PMID: 32822430; PMCID: PMC7446892.
 94. Henry, Brandon Michael, de Oliveira, Maria Helena Santos, Benoit, Stefanie, Plebani, Mario and Lippi, Giuseppe. "Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019(COVID-19):meta-analysis
 95. Fan BE, Chong VC, Chan SS, Lim GH, Lim KG, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020. doi:10.1002/ajh.25774
 96. Khalid Bzeizi et al. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis
 97. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, Shen B, Gong Z. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:128-132. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.053. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251805; PMCID: PMC7128884.
 98. Khalid Bzeizi et al. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis
 99. Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L. & Zhang, R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Diseases Of. Publ. Infect. Diseases Soc. Am.* [https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272\(2020\)](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272(2020)).
 100. Zhen li et al Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients, <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>

101. De Carvalho H, et al. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case-control study. *Intern Emerg Med*. 2021 Oct;16(7):1945-1950. doi: 10.1007/s11739-021-02632-z. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33484453; PMCID: PMC7823192.
102. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem*. 2020 May;57(3):262-265. doi: 10.1177/0004563220922255. Epub 2020 May 3. PMID: 32266828; PMCID: PMC8173320.
103. Qian GQ, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM*. 2020 Jul 1;113(7):474-481. doi: 10.1093/qjmed/hcaa089.
104. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020 Jul;213(2):54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674
105. Casserly, Brian et al Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion, *Critical Care Medicine*: March 2015 - Volume 43 - Issue 3 - p 567-573
106. Berikol G, Berikol GB, Dogan H. Retrospective Analysis of Intracranial Hemorrhages in the COVID-19 Pandemic. *Turk Neurosurg*. 2021;31(5):763-770. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.33824-21.1. PMID: 34374981.
107. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect*. 2020 Mar 27;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669. PMID: 32322398; PMCID: PMC7163302.
108. Guy Rordorf, MD, Colin McDonald, MD. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis/uptodate
109. Loggini, F. El Ammar, A. Mansour, et al., Association between electrolyte levels at presentation and hematoma expansion and outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage: A systematic review, *Journal of Critical Care* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.029>
110. Denise H Rhoney, Dennis Parker, Scott R Millis & Peter Whittaker (2012) Kidney dysfunction at the time of intracerebral hemorrhage is associated with increased

in-hospital mortality: a retrospective observational cohort study, *Neurological Research*, 34:5, 518-521, DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000041

111. Kim DY, Cho KC. Extremely Low Serum Alanine Transaminase Level Is Associated with All-Cause Mortality in the Elderly after Intracranial Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021 May;64(3):460-468. doi: 10.3340/jkns.2020.0212. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33626855; PMCID: PMC8128522.



EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı

T.C KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Pandemi Yoğun Bakım Covid-19 Hastalarında Retrospektif Olarak Beyin Tomografilerinin İncelenmesi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Yerleşkesi Tavşanlı Yolu 10. Km KÜTAHYA
	TELEFON	(0 274) 260 00 43 / 1139
	FAKS	(0 274) 265 22 85
	E-POSTA	etik_gir.olmayan@ksbu.edu.tr
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Canan BALCI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KSBÜ Tıp Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Arş.Grv.Dr.Lokman DEMİR- Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.- KSBÜ Tıp Fakültesi (Uzmanlık Tezi)
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif Kohort
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/06-12	Tarih: 31.03.2021
	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr.Duygu PERÇİN RENDERS
Etik Kurul Başkanı
Tarih:05.04.2021