












ARAŞTIRMA MAKALESİ

COVID-19 Tanısı ile Yatırılan Hastalarda Akut İskemik İnme İnsidansı ve Özellikleri: Türkiye’de Çok Merkezli Bir Çalışma**Incidence and Features of Acute Ischemic Stroke in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-center Study in Turkey**

Murat Mert ATMACA¹ , Nazlı Gamze BÜLBÜL¹ , Miruna FLORENTINA ATEŞ² , Burcu SELBEST³ , Fettah EREN⁴ , Sibel GÜLER⁵ , Uğur Burak ŞİMŞEK¹ , Mehmet Fatih YETKİN⁶ , Merve AKÇAKOYUNLU⁶ , Elif Özge BİÇER⁷ , Soner KILIÇ⁸ , Nur Aleyna YETKİN⁹ , Şazimet TAŞ⁷ , Zeynep KOCAKAYA⁷ , Kevser KARASU⁷ , Ufuk YÜKSEL⁷ , Ayşegül ULU KILIÇ¹⁰ , Zeynep TÜRE YÜCE¹⁰ , Nuri TUTAR¹¹ , Burcu BARAN KETENCİOĞLU¹¹ , Kürşat GÜNDOĞAN⁷, Şahin TEMEL⁷ , Murad Al HASAN⁶ , Şeyma BENLİ⁶ , Çağla ERÖZ⁶ , Ahmet ÖZTÜRK¹² , Füsun Ferda ERDOĞAN⁶

¹Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Denizli Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Denizli, Türkiye

⁴Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁵Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

⁶Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁷Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi, Kayseri, Türkiye

⁸Kayseri Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

⁹Kayseri Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Türkiye

¹⁰Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

¹¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

¹²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akut iskemik inme (Aİİ), yüksek morbidite ve mortalite ile COVID-19'un nadir görülen bir komplikasyonudur. Bu çalışmada, COVID-19'lu hastalarda Aİİ'nin sıklığını, özelliklerini ve sonlanımını bildirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çok merkezli ve kesitsel çalışma, Nisan 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Hastanelerde yatan COVID-19'lu hastalardan Aİİ gelişenlerin ve gelişmeyenlerin ayrıntılı olarak özellikleri kaydedilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 693 hasta dâhil edildi. On altı (%2,31) hastada Aİİ saptandı. Akut iskemik inme gelişen hastalarda ortalama yaş 77 (48–91) yıl idi ve hastaların 10'u (%62,5) kadındı. Başvuru anındaki medyan NIHSS skoru 9'du (aralık 3–17). Total anterior sirkülasyon enfarktı (total anterior circulation infarct –TACI) en sık (%37,5) olan enfarkt tipiyken, kardiyoembolizm ise en sık etiyoloji (%37,5) idi. Dokuz hastada (%56,25) COVID-19 tanısından sonraki 24 saat içinde Aİİ gelişti.

COVID-19 şiddeti yedi hastada (%43,75) şiddetli veya kritikti. Sekiz hasta öldü, sekiz hasta taburcu edildi. Akut iskemik inme gelişen hastalarda gelişmeyenlere kıyasla daha yüksek oranda hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü öyküsü, serebrovasküler hastalık öyküsü, şiddetli ve kritik COVID-19, daha yüksek ortalama yaş ve daha uzun yoğun bakım ünitesinde kalış oranı saptandı (her biri için $p<0,001$).

Sonuç: COVID-19'lu hastalarda Aİİ nadir değildir ve mortalite ile ilişkilidir. Komorbiditeleri ve şiddetli COVID-19'u olan yaşlı hastalarda COVID-19'un herhangi bir aşamasında özellikle de ilk 72 saatinde Aİİ ile karşılaşılabilir. İnme öyküsü olan COVID-19 hastalarda artmış Aİİ riski vardır.

Anahtar Sözcükler: Akut iskemik inme, COVID-19, inme, insidans, ölüm oranı, sonlanım

ABSTRACT

Introduction: Acute ischemic stroke (AIS) is a devastating complication of COVID-19 with high morbidity and mortality. In this study, we reported the frequency, characteristics, and outcome of AIS in patients with COVID-19.

Methods: This multicenter and cross-sectional study was conducted between April 2020 and February 2021. Among the hospitalized patients with COVID-19, the detailed characteristics of those with and without AIS were recorded and compared.

Results: Six hundred ninety-three patients were included in the study. Acute ischemic stroke was detected in 16 (2.31%) patients, the median age was 77 (range, 48–91) years, and 10 (62.5%) were female. The median NIHSS score at admission was 9 (range, 3–17). Total anterior circulation infarction (TACI) was the most common (37.5%) type and cardioembolism was the most common etiology (37.5%). Nine patients (56.25%) developed AIS within 24 hours of having

COVID-19. COVID-19 severity was severe or critical in seven patients (43.75%). Eight patients died, and eight were discharged. Patients with AIS had a higher rate of hypertension, coronary artery disease, heart failure, a history of myocardial infarction, a history of cerebrovascular disease, severe and critical COVID-19, a higher mean age, and a longer ICU stay compared with those without AIS ($p<0.001$ for each).

Conclusions: AIS can occur in patients with COVID-19 and is associated with mortality. Acute ischemic stroke is encountered at any stage of COVID-19, especially within the first 72 hours of the diagnosis, in older patients with comorbidities and severe COVID-19. There is an increased risk of AIS in patients with COVID-19 with a history of stroke.

Keywords: Acute ischemic stroke, COVID-19, incidence, mortality, outcome, stroke

Cite this article as: Atmaca MM, Bülbül NG, Florentina Ateş M, Selbest B, Eren F, Güler S ve ark. COVID-19 Tanısı ile Yatırılan Hastalarda Akut İskemik İnme İnsidansı ve Özellikleri: Türkiye’de Çok Merkezli Bir Çalışma. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:241–247.

Öne Çıkan Noktalar

- COVID-19'lu hastalarda akut iskemik inmenin (Aİİ) insidansı %2,31 idi.
- Hastaların %69'unda Aİİ tanısı COVID-19 tanısından sonra ilk 72 saat içinde konmuştur.
- İnme öyküsü olan COVID-19'lu hastalarda artmış Aİİ riski vardı.
- Ağır COVID-19 ve komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda Aİİ oranı yüksekti.
- COVID-19'lu ve Aİİ'li hastaların %50'sinde prognoz mortal seyretmiştir.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) dünya çapında milyonlarca insanı etkilemiştir ve gücü azalsa da yeni varyantlarla etkilemeye devam etmektedir. Ağırlıklı olarak solunum sistemini etkilese de, COVID-19'un nörolojik sistem üzerinde de etkileri olan multisistem enflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1). İskemik inme COVID-19'un sık görülmeyen ancak ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bir komplikasyonudur. COVID-19'lu hastalar içinde inme geçirenlerin inme geçirmeyenlere kıyasla hastalık şiddetinin daha fazla olduğu, yaşlarının daha ileri olduğu ve vasküler komorbiditelerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (2). Ayrıca COVID-19 pozitif olup iskemik inme geçiren hastaların COVID-19 negatif olup iskemik inme geçiren hastalara kıyasla daha genç olmaları, daha az vasküler risk faktörlerine sahip olmaları, büyük damar oklüzyonu, çoklu damar sulama alanlarını etkileyen enfarkt ve kriptomjenik inme etiolojisi oranlarının daha yüksek olması ve COVID-19'da inme dâhil trombotik olayların görülme riskinin influenzaya göre 7,6 kat daha fazla olması (3), en azından hastaların bir bölümünde COVID-19'un inme için bir risk faktörü ya da tetikleyici olduğunu düşündürmektedir (2).

Biz bu çok merkezli çalışmada Türkiye'de COVID-19 tanısı ile servislerde ve yoğun bakımlarda izlenen hastalardaki akut iskemik inme (Aİİ) sıklığını, Aİİ'nin özelliklerini, sonlanımını ve bu hastaların Aİİ geçirmeyen COVID-19 tanılı hastalardan farklılıklarını incelemeyi planladık.

YÖNTEM

Çalışma çok merkezli ve kesitsel olacak şekilde tasarlandı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Tarih: 20.05.2020, karar numarası: 2020/229) ve Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden yedi merkezin katılımı ile çalışma gerçekleştirildi. Pandeminin birinci ve ikinci dalgaları süresince, Nisan 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında, 18 yaş ve üzeri, nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif saptanarak ve/veya tipik toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının varlığı ile COVID-19 tanısı konan ve servis veya yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastalar dâhil edildi.

Bu çok merkezli çalışma; COVID-19 tanısı ile servislerde ve yoğun bakımlarda izlenen hastalardaki nörolojik patolojileri kaydetmek için prospektif olarak dizayn edilmiştir. Sosyodemografik veriler, sistemik komorbiditeler, COVID-19 ile ilişkili bilgiler ve laboratuvar değerleri, baş ağrısı, baş dönmesi, kranial sinir tutulumları (işitme kaybı, koku ve tat kaybı gibi), kas-eklem ağrısı, nöropatik ağrı, psikososyal etkilenme, epileptik nöbet ve akut iskemik inmeye dair parametrelerin yer aldığı bir veri formu tüm hastalar için doldurulmuştur. Çalışmaya katılan tüm merkezler çalışma süresince pandemi hastanesi olarak hizmet vermiştir. Yani tüm servis ve yoğun bakımlarda COVID-19'lu hastalar

takip edilmiştir. Acile başvuran hastaların servis veya yoğun bakıma yatış kararları enfeksiyon hastalıkları uzmanları, göğüs hastalıkları uzmanları ve yoğun bakım uzmanları tarafından verilmiştir. Yatan hastalarda inme düşündürülen şikâyetler geliştiğinde nöroloji konsültasyonu istenmiştir. Çalışmaya katılan yedi merkezden altısında nöroloji uzmanları ve asistanları çalıştıkları COVID-19 yoğun bakımlarında ve servislerinde veri girişlerini yapmıştır. Bir merkezde ise nöroloji uzmanları ve asistanlarına ek olarak göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve dâhiliye yoğun bakımı uzmanları ve asistanları çalıştıkları COVID-19 yoğun bakımlarında ve servislerinde, nöroloji uzmanlarının gözetiminde veri girişlerini yapmıştır. Bu çalışma için oluşturulan veri tabanındaki akut iskemik inme verileri kullanılmıştır. Önce, akut iskemik inme tanısı konan tüm hastalar yazarlardan biri (MMA) tarafından kontrol edilmiştir, hasta bildiren merkezlerdeki nöroloji uzmanları ile görüşülerek hastaların tanılarının gerçekten akut iskemik inme olup olmadığı teyit edilmiştir (Başlangıçta Aİİ tanısı konan iki hastanın tanısının Aİİ olmadığı anlaşılmıştır ve bu iki hasta Aİİ grubundan çıkarılmıştır), hastalara ait eksik veriler tamamlanmıştır ve başlangıçta veri formunda olmayan veriler (taburculuk modifiye Rankin Skalası [mRS] skoru ve inme tanısı ve COVID-19 tanısı arasında geçen süre) hasta bildiren merkezlerdeki nöroloji uzmanları ile görüşülerek elde edilmiştir.

Hastaların sosyodemografik verileri, komorbid hastalıkları, klinik ve laboratuvar verileri ve sonlanımları kaydedildi. Bu hastalar içerisinde iskemik inme geçirenlerin yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, başlangıçtaki National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skoru, Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflamasına göre inme sendromları, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflamasına göre etiyojileri, taburculuktaki sonlanımları, inme tanısı ile COVID-19 tanısı arasında geçen süre, COVID-19 hastalık şiddeti ve yoğun bakımda kalış süreleri bilgileri kaydedildi. COVID-19 tanısı olup inme geçirmeyen hastalar ile inme geçiren hastalar arasında demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırmalar yapıldı.

İskemik inme, beyin veya retinadan kaynaklanan, 24 saatten uzun süren veya ölümlü sonuçlanan ani başlangıçlı fokal nörolojik belirtiler olarak tanımlandı ve ilgili vasküler bölgede enfarktüsü veya başka bir belirgin nedenin olmadığını gösteren nörogörüntüleme ile doğrulandı (4). NIHSS skoru ile tanı anındaki inme şiddetini derecelendirdik (5). İnme etiyojisini TOAST kriterlerine göre sınıflandırdık (6) ve taburculukta inme sonlanımını mRS ile puanladık (7). OCSP çalışmasında kullanılan sınıflamaya göre inme lokalizasyonları; anterior (karotis) sirkülasyon alanına ait büyük ve küçük infarktler, yani total anterior sirkülasyon infarktı (TACI) ve parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI); posterior (vertebro-baziler) sirkülasyon infarktı (POCI); ve klinik olarak laküner sendrom olarak sınıflandırıldı (8).

Dünya Sağlık Örgütü'nün klinik sınıflandırmasına göre hastalık şiddeti dört gruba ayrılmıştır. Hafif dereceli hastalıkta ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik gibi belirtiler görülmektedir. Orta derecede hastalıkta solunum yolu enfeksiyonuna ait semptomlar (dispne, takipne, göğüs ağrısı) bulunmaktadır fakat SpO₂ değerinin %90-94 aralığındadır. Ağır dereceli hastalıkta solunum sayısı 30/dakikanın üzerinde, SpO₂ <%90, PaO₂/FiO₂ <300 mmHg veya konsolidasyon alanı akciğerlerin %50'sinden fazlasını kaplamaktadır. Kritik hastalıkta akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği görülmektedir (9).

İstatistik Yöntemler

Çalışmadaki verilerin dağılımı Shapiro-Wilk's test istatistiği, histogram, q-q grafiği ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası (iki grup) karşılaştırmalar nicel değişkenler için parametrik varsayımlar sağlanmadığında Mann whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi iki yönlü

olarak $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Türkiye, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında analiz edilmiştir.

BULGULAR

Türkiye'nin birçok merkezinde Nisan 2020 – Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 nedenli yatırılarak tedavi gören toplam 693 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bunların 16'sında (%2,31) Aİİ tespit edildi. Akut iskemik inme tanısı konan hastaların yaş ortanca değeri 77 (48–91) idi. Hastaların 10'u (%62,5) kadındı. İki hasta dışında kalan hastaların en az bir komorbid hastalığı vardı. Hastaların giriş NIHSS skorlarının ortancası dokuz (3–17) idi (Bir hastanın giriş NIHSS skoruna ulaşamadı). Oxfordshire Community Stroke Project sınıflamasına göre dört hastada (%25) LACI, üç hastada (%18,75) POCI, üç hastada (%18,75) PACI ve altı hastada (%37,5) TACI saptandı. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment sınıflamasına göre altı hastada (%37,5) kardiyoembolizm, dört hastada (%25) sebebi belirlenmemiş etioloji, dört hastada (%25) küçük damar hastalığı, iki hastada (%12,5) büyük damar aterosklerozu tespit edildi. Dokuz hastada (%56,25) COVID-19 tanısı konmasından sonraki 24 saat içinde Aİİ gelişti ve bir hastada ise Aİİ tanısından üç gün sonra COVID-19 tanısı kondu.

Sekiz hastada (%50) COVID-19 hastalık şiddeti orta iken yedi hastada (%43,75) ise ağır veya kritik idi. Akut iskemik inme tanısı konan hastaların yoğun bakımda yatış gün sayısı ortancası 8,5 (0–31) idi. Sekiz hasta (%50) vefat ederken, sekiz hasta taburcu edildi. Taburcu edilen hastaların taburculuk mRS skoru ortancası bir (0–5) idi. Akut iskemik inme tanısı konan hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Akut iskemik inme geçiren COVID-19 tanılı hastalarda, Aİİ geçirmeyen hastalar ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek oranda hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), miyokard enfarktüsü (MI) öyküsü, serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü vardı (hepsi için $p < 0,001$). Periferik vasküler hastalık ve diyabetes mellitus (DM) sıklığı açısından iki grup arasında fark yoktu. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında fark yoktu. Akut iskemik inme geçiren hastalarda Aİİ geçirmeyen hastalara kıyasla ağır ve kritik COVID-19 hastalığı oranı daha yüksekti ($p < 0,001$) ve Aİİ geçiren hastaların mortalite oranı daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 2). Ayrıca Aİİ geçiren hastaların yaş ortalaması daha yüksekti, yoğun bakımda kalış süreleri daha uzundu, takipte en düşük GKS skoru daha düşüktü ve komorbidite endeksi daha yüksekti (hepsi için $p < 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 1. Akut iskemik inme ve COVID-19 tanılı hastaların özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Komorbid hastalıklar	Giriş NIHSS skoru	OCSF sınıflaması	TOAST sınıflaması	Sonlanım	Taburculuk mRS skoru	COVID-19 tanısından inmeye kadar geçen süre	COVID-19 hastalık şiddeti	Yoğun bakımda yatış (gün)
1	E	76	HT, KOAH	6	POCI	Kardiyoembolizm	Vefat Etti	6	Eş zamanlı	Orta	3
2	K	90	HT	12	LACI	Küçük damar hastalığı	Taburcu	5	COVID-19 tanısından 3 gün önce inme	Orta	16
3	K	74	KY	17	TACI	Kardiyoembolizm	Taburcu	4	3 gün	Ağır	10
4	K	68	HT, KAH		LACI	Küçük damar hastalığı	Taburcu	2		Orta	3
5	K	83	HT, DM, KY	3	PACI	Kardiyoembolizm	Vefat Etti	6	1 gün	Kritik	7
6	E	89	HT, DM	3	POCI	Sebebi belirlenmemiş etioloji	Taburcu	0	1 gün	Hafif	1
7	E	77	HT	12	TACI	Sebebi belirlenmemiş etioloji	Vefat Etti	6	1 gün	Kritik	10
8	K	89	HT, KAH	9	TACI	Kardiyoembolizm	Vefat Etti	6	Eş zamanlı	Orta	31
9	K	89	KBY	11	TACI	Sebebi belirlenmemiş etioloji	Vefat Etti	6	Eş zamanlı	Ağır	8
10	K	91	HT, DM	16	TACI	Sebebi belirlenmemiş etioloji	Vefat Etti	6	2 gün	Orta	12
11	E	77	KAH, KY	12	PACI	Kardiyoembolizm	Vefat Etti	6	Eş zamanlı	Ağır	9
12	E	62	Yok	8	LACI	Küçük damar hastalığı	Taburcu	1	1 gün	Ağır	10
13	E	48	Yok	5	POCI	Büyük damar aterosklerozu	Taburcu	1	10 gün	Orta	0
14	K	54	HT, KY	15	TACI	Büyük damar aterosklerozu	Vefat Etti	6	Eş zamanlı	Ağır	18
15	K	68	HT	4	LACI	Küçük damar hastalığı	Taburcu	4	8 gün	Orta	0
16	K	83	HT, DM	4	PACI	Kardiyoembolizm	Taburcu	1	6 gün	Orta	0

DM: Diyabetes mellitus; E: Erkek; HT: Hipertansiyon; K: Kadın; KAH: Koroner arter hastalığı; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KY: Kalp yetmezliği; LACI: Lacunar cerebral infarct; mRS: Modified Rankin Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; OCSF: Oxfordshire Community Stroke Project; PACI: Partial anterior circulation infarct; POCI: Posterior circulation infarct; TACI: Total anterior circulation infarct; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Tablo 2. Akut iskemik inme geçiren ve geçirmeyen COVID-19 tanılı hastalara ait kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 ilişkili akut serebrovasküler hastalık		p
	Hayır n (%)	Evet n (%)	
Periferik vasküler hastalık			
Yok	672(99,5)	16 (2,4)	0,789
Var	3 (0,5)	0 (0)	
Serebrovasküler hastalık öyküsü			
Yok	611 (90,5)	3 (18,75)	<0,001
Var	64 (9,5)	13 (81,25)	
Konjestif kalp yetmezliği			
Yok	666 (98,7)	13 (81,25)	<0,001
Var	9 (1,3)	3 (18,75)	
Geçirilmiş MI			
Yok	648 (96)	10 (62,5)	<0,001
Var	27 (4)	6 (37,5)	
Hipertansiyon			
Yok	546 (80,9)	6 (37,5)	<0,001
Var	129 (19,1)	10 (62,5)	
Koroner arter hastalığı			
Yok	632 (93,6)	10 (62,5)	<0,001
Var	43 (6,4)	6 (37,5)	
Diyabetes mellitus			
Yok	581 (96,1)	12 (75)	0,264
Var	94 (13,9)	4 (25)	
COVID-19 klinik sınıflandırma			
Hafif	326 (48,5)	1 (6,3)	<0,001
Orta	317 (47,2)	8 (50)	
Ağır	24 (3,6)	5 (31,3)	
Kritik	5 (0,7)	2 (12,5)	
Sonlanım			
Taburcu	556 (82,4)	8 (50)	<0,001
Vefat etti	9 (1,3)	8 (50)	
Diğer*	110 (16,3)	0	
Cinsiyet			
Kadın	265 (39,3)	10 (62,5)	0,061
Erkek	410 (60,7)	6 (37,5)	

* Çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle 110 hastanın kayıtlarının sonlanım kısmında "Serviste veya yoğun bakımda yatışı devam etmektedir" bilgisi yer almıştır.

Tablo 3. Akut iskemik inme geçiren ve geçirmeyen COVID-19 tanılı hastalara ait sayısal değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 ilişkili akut serebrovasküler hastalık		p
	Hayır ortanca (min-maks)	Evet ortanca (min-maks)	
Yaş	40 (18-90)	77 (48-91)	<0,001
Yoğun bakımda yatış gün sayısı	0 (0-60)	8,5 (0-31)	<0,001
Takipte en düşük GKS skoru	15 (3-15)	8 (3-15)	<0,001
Charlson komorbidite endeksi	1 (0-9)	6 (2-10)	<0,001

TARTIŞMA

Bu çok merkezli çalışmadan elde ettiğimiz verilere göre Aİİ insidansı %2,31 idi. OCPS sınıflamasına göre en sık TACI (%37,5) saptanırken, TOAST sınıflamasına göre en sık saptanan etiyoloji kardiyembolizm (%37,5) idi. Aİİ'li hastaların %56,2'sinde COVID-19 tanısı konmasından sonraki 24 saat içinde Aİİ gelişti ve %43,7'sinde ağır veya kritik COVID-19 mevcuttu. Aİİ'li hastaların yarısı vefat etti. Akut iskemik inme geçirmeyen hastalar ile kıyasladığında Aİİ geçiren hastalarda HT, KAH, KY, MI öyküsü ve SVH öyküsü daha yüksek oranda saptandı. Akut iskemik inme geçiren hastalar Aİİ geçirmeyen hastalara göre daha yaşlı idi, yoğun bakımda daha uzun süre yattı, daha yüksek oranda ağır veya kritik COVID-19 hastalığına ve daha mortalite oranına sahipti.

Literatüre bakıldığında normal popülasyonda inme insidansı %0,6-0,8 arasında değişmektedir (10). COVID-19'lu hastaları içeren büyük vaka serilerinde inme insidansı %1-6 (11), meta-analizlerde ise %1-2 olarak gösterilmiştir ve iskemik inme ile hemorajik inmenin birlikte bildirildiği çalışmalarda iskemik inme belirgin olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (2,12-15). Literatüre bakıldığında kıtalar arasında da COVID-19 tanılı hastalarda Aİİ insidansı açısından farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin Asya'da Aİİ insidansı %3,1 iken Avrupa'da %1,2 ve Kuzey Amerika'da %1,1 olarak gösterilmiştir (2). Bu çalışmada saptadığımız %2,3'lük Aİİ insidansının Asya kıtasında bildirilen insidansla Avrupa ve Kuzey Amerika kıtalarında bildirilen insidansların ortasında olduğu görülmektedir. Tartışmanın devamında iskemik ve hemorajik inmenin birlikte değerlendirildiği çalışmalara atıfta bulunurken "inme"

terimini kullanırken, sadece akut iskemik inmeden bahseden çalışmalara atıfta bulunurken "Aİİ" terimini kullandık.

Hastalarımızın 13'ü (%81,25) 65 yaş üzerinde idi ve yaş ortancası 77 idi. Literatüre bakıldığında COVID-19 tanısı olup inme geçiren hastaların ortanca yaşları 65–67 olarak bildirilmiştir (2,12,16). Bir çalışmada COVID-19 tanısı olup inme geçirmeyen hastalarda yaş ortalaması ve standard sapması 57,8±15,6 iken inme geçirenlerde 74,2±10,6 olarak bildirilmiştir (17). Çalışmamız, literatürdeki en yaşlı inme grubuna sahip çalışmalardan biridir. Birçok vaka serisi ve meta-analizde ileri yaş COVID-19'lu hastalarda akut inme gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (2,12,17,18).

On altı Aİİ'li hastanın 13'ünün özgeçmişinde nörolojik hastalık öyküsü vardı ve bu hastaların 10'u (%62,5) daha önce de inme geçirmişti. Literatüre baktığımızda COVID-19 tanısı konan ve inme geçiren hastaların özgeçmişinde inme oranının %10–28 arasında değiştiği görülmektedir (12,18,19). Bir vaka serisinde bu oran %42,9 olarak saptanmıştır ve COVID-19 olup inme geçirmeyenlere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (16). Çalışmamızdaki inme grubu literatürdeki en yüksek daha önce inme geçirme oranına sahip gruptur. Geniş bir COVID-19 veritabanı üzerinden yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlar, özgeçmişinde inme öyküsü olan hastaların olmayanlara göre daha yaşlı olmaları ve daha çok komorbiditeye sahip olmaları nedeniyle daha ağır COVID-19 geçirdiklerini düşündürmüştür, ancak eğilim eşleştirmesi (propensity matching) sonrası özgeçmişinde inme öyküsü olmasının entübasyon ve ölüm için bağımsız risk faktörü olmadığı görülmüştür (20).

İnme geçiren COVID-19 tanılı hastalarda cinsiyet, COVID-19 şiddeti ve vasküler komorbiditeler ile inme geçirme arasındaki ilişki çok merkezli çalışmalarda ve meta-analizlerde araştırılmıştır. COVID-19'lu hastalarda HT (2,13,14,17), DM (2,13,14), erkek cinsiyet (14,17), ileri yaş (17,18), ağır COVID-19 (2,15,16), KAH, (2) sigara (13) ve ve akut inme gelişimi arasında ilişki bulunmuştur. Sonuç olarak, vasküler komorbiditesi çok olan yaşlı COVID-19'lu hastalarda daha sık inme görüldüğü sonucuna varılmaktadır. Bunun yanında, cinsiyet ile inme arasında ilişki saptanmadığı (2,16,18) ve vasküler komorbiditeler ile inme arasında ilişki saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur (16,18). Erkek cinsiyeti inme ile ilişkili bulan çalışmalar; doğal bağışıklık sistemindeki farklılıklar, steroid hormonları ve cinsiyet kromozomları ile ilişkili faktörlerin koronavirüs enfeksiyonuna yatkınlık oluşturduğunu, bu yüzden de erkeklerde kadınlara göre COVID-19'un daha ağır seyrettiğini ve inme gibi akciğer dışı komplikasyonların daha sık görülmesine yol açtığını savunmuştur (21). Çalışmamızda geçirilmiş MI, KY, HT, KAH, COVID-19 şiddeti ile akut inme gelişimi arasında ilişki bulunurken, DM ve cinsiyet ile inme gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Akut iskemik inme grubumuzda iki hasta dışında kalan hastaların en az bir komorbid hastalığı vardı ve dolayısıyla komorbidite endeksi Aİİ geçirmeyen gruptan belirgin olarak yüksekti.

Literatürde COVID-19 pozitif olan ve inme geçiren hastaların mortalite ve morbiditesinin yüksek olduğu görülmektedir. Bildirilen mortalite oranları %30'dan başlayıp kritik hastalığı olanlarda %84'e kadar çıkmaktadır (2,12,18). Bir meta-analizde hastaların %31,5'i hastanede ölürken, %19,1'i eve taburcu edilmiş, %25,7'si ise rehabilitasyon merkezine taburcu edilmiştir (2). İskemik inme geçiren COVID-19 tanılı hastaların mortalite oranının inme geçirmeyen hastalardan 2–3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12,17,18). Çalışmamızda COVID-19 pozitif ve Aİİ'li grubun mortalite oranı %50 iken, taburcu edilen hastaların taburculuk mRS skoru ortancası bir (0–5) idi. Çalışmamızda genel mortalite oranı %2,45 idi. Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle, çalışmaya dâhil edilen hastaların yaklaşık altıda birinin veri formunda sonlanım verisi olarak servis veya YBÜ'de yattıkları not edilmiştir. Bu durum, çalışmamızdaki düşük mortalite oranına yol açmıştır.

Literatürde, COVID-19 pozitif Aİİ'li hastalarda mortalite ve morbidite oranlarının COVID-19 negatif Aİİ'li hastalardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2,22–24). Bir çalışmada ise eğilim skoru düzeltilmesi (propensity score adjustment) sonrası COVID-19 pozitif Aİİ'li hastalarda COVID-19 negatif Aİİ'li hastalara göre daha yüksek olan mortalite oranı anlamlılığını yitirmiştir ve yazarlar COVID-19'un kendisinin mortalite üzerinde etkili olduğu sonucuna varmıştır (25). Ayrıca COVID-19 pozitif Aİİ'li hastalarda inme şiddetinin COVID-19 negatif Aİİ'li hastalara kıyasla da yüksek olduğu gösterilmiştir (22,24). Bu sonuçta, hafif Aİİ'li hastaların pandemi nedeniyle hastaneye başvurmadan çekinmeleri ya da hafif inmelerin pandemi servislerinde ve yoğun bakımlarında gözden kaçması da etkili olabilir. Çalışmamızda COVID-19 negatif Aİİ'li bir grupta kıyaslama yapılmamıştır, ancak COVID-19 pozitif ve Aİİ'li grupta mortalite oranının %50 oluşu dikkat çekicidir. Hastaların giriş NIHSS skorlarının ortancası dokuz (3–17) idi, yani COVID-19 tanılı hastalarda genel olarak orta şiddette Aİİ gelişmişti.

Çalışmamızda COVID-19 tanısı olup Aİİ geçiren hastalarda geçirmeyenlere kıyasla yoğun bakım ünitesinde kalış süresi daha uzun ve takipteki en düşük GKS skoru daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, iskemik inmeli hastaların mortalitesinin daha yüksek olması ve hastalık şiddetinin daha ağır olması ile uyumludur. Bir çalışmada iskemik inmeli hastalarda COVID-19 şiddetinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, COVID-19'un şiddeti hem klinik parametreler ile hem de yoğun bakım ihtiyacı ile tanımlandığında değişmemiştir (15). Başka bir çalışmada inmeli hastalarda bilinç bulanıklığı oranı %36 iken inme geçirmeyen COVID-19'lu hastalarda bu oran %2 olarak bildirilmiştir (17).

Çeşitli çalışmalarda COVID-19 semptomları başladıktan inme gelişene kadar geçen süre 10±8 gün (26), sekiz gün (12), ve iki hafta (18) olarak bildirilmiştir, ancak bu süre oldukça değişkendir ve COVID-19 semptomları başladıktan sonraki 48 saat içinde inme gelişen (27) ve hatta COVID-19 semptomları olmadan inme ile prezente olan ve daha sonra PCR ile COVID-19 tanısı konan hastalar da bildirilmiştir (2). COVID-19 semptomları ile inme arasındaki 1–2 haftalık süre; ağır COVID-19 enfeksiyonunda sitokin fırtınasının yol açtığı erken hiperenflamasyonu takip eden arteriyel ve venöz tromboembolizm ile komplike olan protrombotik evrenin varlığını desteklemektedir (28), ancak birbirine yakın ya da eş zamanlı COVID-19 semptomları ve inme gelişiminin açıklaması net değildir. Başka bir çalışmada; iskemik inme insidansının, COVID-19 teşhisinden sonraki 14 gün boyunca ≈10 kat daha yüksek olduğu ve risk aralığı COVID-19 teşhisinden sonra 21 ve 31 güne uzatıldığında istatistiksel olarak hâlâ anlamlı şekilde yüksek kaldığı gösterilmiştir (29). Çalışmamızda dokuz hastada (%56,25) COVID-19 tanısı konmasından sonraki 24 saat içinde Aİİ gelişti ve bir hastada ise Aİİ tanısından üç gün sonra COVID-19 tanısı kondu. Bizim çalışmamızla birlikte literatürdeki diğer COVID-19 ve inme tanısının 24–48 saat içinde olduğu çalışmalarda (27), hastalar hafif COVID-19 semptomları nedeniyle hastaneye başvurmayıp inme semptomları ile başvurmuş olabilirler. Sonuç olarak, çalışmamızın ve literatürün verileri değerlendirildiğinde, iskemik inmenin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun herhangi bir aşamasında meydana gelebileceği sonucuna varılmaktadır.

Bir çok çalışmada TOAST'a göre nedeni belirlenemeyen etiyoloji %55'e varan oranlar ile COVID-19 pozitif ve Aİİ'li hastalarda COVID-19 negatif ve Aİİ'li hastalara göre daha yüksek oranda bildirilmiştir (22,30). Bir çalışmada, COVID-19'lu ve Aİİ'li hastalarda AF'ye bağlı kardiyoembolik inmenin en yaygın etiyoloji olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, COVID-19'un AF'li hastalarda tromboembolizmi kolaylaştırması veya AF'si olmayan hastalarda AF'yi tetikleyebilmesiyle açıklanmıştır (24). Başka bir çalışmada, COVID-19'lu ve Aİİ'li hastalarda kriptojenik inme oranı COVID-19 olmayan ve Aİİ'li hastalardan daha düşük saptanmıştır. Yazarlar bu durumu, çalışmalarında etiyolojik araştırmaların yüksek oranda tamamlanması ve COVID-19'un neden olabileceği pıhtılaşma bozukluğu

ve vaskülit gibi tanımlanmış nadir inme mekanizmalarının oranındaki artışla açıklanmıştır (25). Bizim çalışmamızda TOAST sınıflamasına göre en sık saptanan etiyoloji kardiyoembolizm (%37,5), en düşük saptanan etiyoloji ise büyük damar aterosklerozu (%12,5) idi ve diğer etiyolojik alt tipleri birbirine benzer oranda saptandı.

Literatürde, COVID-19 pozitif Aİİ'li hastalarda Aİİ'nin daha çok karotid sisteminin beslediği bölgelerde geliştiği gösterilmiştir (22,27). COVID-19 negatif ve pozitif olan Aİİ'li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada inme lokalizasyonu açısından fark bulunmazken (23), başka bir çalışmada ise COVID-19 pozitif hastalarda daha sık temporal, pariyetal, oksipital ve serebellar bölgelerde enfarkt saptanmıştır (30). Genellikle çalışmalarda büyük damar oklüzyonunun COVID-19 pozitif Aİİ'li hastalarda COVID-19 negatif Aİİ'li hastalara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (2). Ancak, COVID-19 negatif grupta büyük damar oklüzyonu sıklığını daha yüksek oranda bulan ve bunu COVID-19 pozitif grupta muhtemelen mikroanjyopatik tutulum veya distal büyük damar tıkanıklığı nedeniyle daha yüksek oranda küçük damar oklüzyonu görülmesi ile açıklamaya çalışan bir çalışma da mevcuttur (23). Bazı çalışmalarda çoklu damar sulama alanını etkileyen enfarktların COVID-19 pozitif Aİİ'li hastalarda COVID-19 negatif Aİİ'li hastalara göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (2,25). Büyük damar oklüzyonu ve çoklu damar sulama alanını etkileyen enfarktların COVID-19 tanılı Aİİ'li hastalarda sık görülmesi serebral tromboz ve/veya tromboembolinin inmeye neden olan asıl yollar olabileceğine işaret etmektedir (2). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda OCSF sınıflamasına göre en sık TACI'nın görülmesi (%37,5), Aİİ'li ve COVID-19'lu hastalarda kardiyoembolik inmenin yaygın olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri, hastaların yaklaşık altıda birinde sonlanım bilgisinin eksik olmasına neden olan ve düşük mortalite oranına yol açan kesitsel çalışma tasarımıdır. Diğer bir kısıtlılık ise, veriler çoğu merkezde nörologlar tarafından toplanmış olmasına rağmen, yoğun bakım ünitelerinde yatan entübe hastalarda ve COVID-19 servislerinde yatan ve minör semptomları olan hastalarda nörolog olmayan hekimler tarafından Aİİ tanısının atlanmış olabileceğidir. Çalışmanın güçlü yönleri çok merkezli olması, hasta sayısının fazla olması ve geniş bir Türkiye popülasyonunu temsil etmesidir.

Sonuç olarak, COVID-19 tanılı hastalarda Aİİ sık görülmesi de nadir de değildir ve mortalite ile ilişkili olduğundan uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Yaşlı, komorbiditeleri olan ve COVID-19'lu ağır olarak geçiren hastalarda, hastalığın herhangi bir döneminde Aİİ ile karşılaşılabilmektedir. Özellikle inme öyküsü olan COVID-19 tanılı hastalarda yeni inme gelişimi açısından tetikte olmalıyız.

Etik Komite Onayı: Çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Tarih: 20.05.2020, karar numarası: 2020/229)

Hasta Onamı: Hastalardan bilinç bozukluğu veya afazi olmadığı sürece bilgilendirilmiş onam alındı. Bu durumların varlığında hastaların birinci derece yakınlarından bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- FFE, KG, ŞT, AUK, ZTY, NT; Tasarım- FFE, KG, ŞT, AUK, ZTY, NT, AÖ; Denetleme- FFE, KG, ŞT, AUK, ZTY, NT, MMA, NGB, MFA, BS, FE, SG, SK; Kaynaklar- FFE, KG, ŞT, AUK, ZTY, NT; Malzemeler- ŞT, ZK, KK, UY, MFA, BS, FE, SG, UBS, MFY, MA, EÖB, SK, BBK, MAH, ŞB, ÇE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ŞT, ZK, KK, UY, MMA, NGB, MFA, BS, FE, SG, UBS, MFY, MA, EÖB, SK, BBK, MAH, ŞB, ÇE; Analiz ve/veya Yorum- FFE, KG, ŞT, AUK, ZTY, NT, AÖ, MMA; Literatür Taraması- MMA, FFE; Yazıyı Yazan- MMA, FFE; Eleştirel İnceleme- FFE, KG, ŞT, AUK, ZTY, NT, AÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105921. [Crossref]
2. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021;16(2):137-149. [Crossref]
3. Merkle AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1-7. [Crossref]
4. Lansky AJ, Messe SR, Brickman AM, Dwyer M, van der Worp HB, Lazar RM, et al. Proposed standardized neurological endpoints for cardiovascular clinical trials: an Academic Research Consortium Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):679-691. [Crossref]
5. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20(7):864-870. [Crossref]
6. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. [Crossref]
7. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200-215. [Crossref]
8. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337(8756):1521-1526. [Crossref]
9. Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance N. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
10. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics -2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603. [Crossref]
11. Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):713-715. [Crossref]
12. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical characteristics of stroke with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(12):105288. [Crossref]
13. Cho SM, Premraj L, Fanning J, Huth S, Barnett A, Whitman G, et al. Ischemic and hemorrhagic stroke among critically ill patients with coronavirus disease 2019: an international multicenter coronavirus disease 2019 Critical Care Consortium study. *Crit Care Med.* 2021;49(12):e1223-e1233. [Crossref]
14. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022;269(4):1731-1740. [Crossref]
15. Lu Y, Zhao JJ, Ye MF, Li HM, Yao FR, Kong Y, et al. The relationship between COVID-19's severity and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2021;42(7):2645-2651. [Crossref]
16. Siepmann T, Sedghi A, Simon E, Winzer S, Barlinn J, de With K, et al. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):238-247. [Crossref]
17. Yao X, Liu S, Wang J, Zhao K, Long X, He X, et al. The clinical characteristics and prognosis of COVID-19 patients with cerebral stroke: a retrospective study of 113 cases from one single-centre. *Eur J Neurosci.* 2021;53(4):1350-1361. [Crossref]
18. Sluis WM, Linschoten M, Buijs JE, Biesbroek JM, den Hertog HM, Ribbers T, et al. Risk, clinical course, and outcome of ischemic stroke in patients hospitalized with COVID-19: a multicenter cohort study. *Stroke.* 2021;52(12):3978-3986. [Crossref]
19. Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL. Acute cerebrovascular events in hospitalized COVID-19 patients. *Stroke.* 2020;51(9):e219-e222. [Crossref]
20. Nalleballe K, Siddamreddy S, Sheng S, Dandu V, Arulprakash N, Kovvuru S, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with prior ischemic stroke. *Cureus.* 2020;12(9):e10231. [Crossref]
21. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):339-343.
22. Mathew T, John SK, Sarma G, Nadig R, Kumar RS, Murgod U, et al. COVID-19-related strokes are associated with increased mortality and morbidity: a multicenter comparative study from Bengaluru, South India. *Int J Stroke.* 2021;16(4):429-436. [Crossref]
23. Naval-Baudin P, Rodriguez Caamano I, Rubio-Maicas C, Pons-Escoda A, Fernandez Vinas MM, Nunez A, et al. COVID-19 and ischemic stroke: clinical and neuroimaging findings. *J Neuroimaging.* 2021;31(1):62-66. [Crossref]

24. Pezzini A, Grassi M, Silvestrelli G, Locatelli M, Rifino N, Beretta S, et al. SARS-CoV-2 infection and acute ischemic stroke in Lombardy, Italy. *J Neurol*. 2022;269(1):1–11. [\[Crossref\]](#)
25. Strambo D, De Marchis GM, Bonati LH, Arnold M, Carrera E, Galletta S, et al. Ischemic stroke in COVID-19 patients: mechanisms, treatment, and outcomes in a consecutive Swiss Stroke Registry analysis. *Eur J Neurol*. 2022;29(3):732–743. [\[Crossref\]](#)
26. Tan YK, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap ES, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):587–595. [\[Crossref\]](#)
27. Sundar U, Karnik ND, Mukhopadhyay A, Darole P, Kolte S, Bansal A, et al. COVID-19 associated stroke-a single centre experience. *J Assoc Physicians India*. 2021;69(6):11–12. [\[Crossref\]](#)
28. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. [\[Crossref\]](#)
29. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2020;142(21):2080–2082. [\[Crossref\]](#)
30. Dharmoon MS, Thaler A, Gururangan K, Kohli A, Sisniega D, Wheelwright D, et al. Acute cerebrovascular events with COVID-19 infection. *Stroke*. 2021;52(1):48–56. [\[Crossref\]](#)