

COVID-19 ve İnme Geçiren Hastaların Radyolojik ve Klinik Özellikleri: Vaka Kontrol Çalışması

Radiologic and Clinical Characteristics of Stroke Patients with Covid-19: A Case-Control Study

Mine SEZGİN¹, Esmem EKİZOĞLU¹, Nilufer YEŞİLOT¹, Oğuzhan ÇOBAN¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: COVID-19 gibi şiddetli enfeksiyonlar inme neden olabilir. İnme geçiren COVID-19 tanılı hastaların görüntüleme ve klinik özellikleri iyi tanımlanmamıştır. Bu çalışmada COVID-19'lu inme hastalarının nörogörüntüleme bulgularını ve klinik özelliklerini analiz etmeyi amaçladık.

Yöntem: Nisan 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında COVID-19 ve inme tanısı alan 21 olgunun (İnme-COV) demografik ve klinik verileri prospektif olarak toplandı. Deneyimli bir inme nöroloğu nörogörüntüleme bulgularını değerlendirdi. Cinsiyet, yaş ve risk faktörleri benzer, rastgele seçilmiş 104 inme hastası kontrol grubu (KG) olarak dâhil edildi. Her iki grubun nöro-görüntüleme ve klinik bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: İnme-COV ve KG'da yaş ortalaması sırasıyla 66,3 (±13,3) ve 66,2 (±13) yıldır. Erkek-kadın oranları (%85) benzerdi. Vasküler risk faktörleri gruplarda benzer sıklıktaydı (p>0,05). En sık (8 hasta; %40) orta

serebral arter bölgesinde infarkt görüldü, bunu farklı arter alanlarındaki çoklu infarktlar (6 hasta; %30) takip etti. İnme-COV grubunda iskemik lezyonları hem ön hem arka sistem sulama alanlarında daha sık izlendi (p=0,02). İnme-COV grubunda hemorajik dönüşüm daha fazlaydı (%30 ve %10; p=0,02). Gruplar arasında akut inme tedavileri ve koruyucu tedaviler açısından fark bulunmadı. Taburculuktaki modifiye Rankin skorları İnme-COV grubunda daha kötüydü (p<0,00).

Sonuç: İnme-COV'daki iskemik inme lezyonlarının birden fazla arteriyel bölgede görülme ve hemorajik dönüşüm geliştirme olasılığı daha yüksektir. COVID-19 ilişkili inme olgularında kötü klinik sonuç ve hastane içi ölüm daha yaygındır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, görüntüleme, inme tedavisi, intraserebral kanama, iskemik inme

ABSTRACT

Introduction: A severe infection such as COVID-19 may trigger a stroke. The imaging and clinical features of patients with COVID-19 are not well-defined. We aimed to analyze neuroimaging and clinical features of stroke patients with COVID-19.

Methods: The demographic and clinical data of 21 stroke cases with confirmed COVID-19 (StrokeCov) between April 2020-May 2021 were collected prospectively. An experienced stroke neurologist evaluated neuroimaging findings. A control group of gender, age, and risk factors adjusted 104 stroke patients were included.

Results: Mean age was 66.3 (±13.3) and 66.2 (±13) years in the StrokeCov group and control group (CG), with similar male-to-female ratios (85%) and without significant difference regarding diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and atrial fibrillation between groups (p>0.05). Infarcts were most frequently seen in the territory of middle cerebral artery (8 patients; 40%), followed by multiple arterial territories (6 patients;

30%). Ischemic lesions were more frequently localized in both anterior and posterior vascular systems in StrokeCov group (3 patients; 15%) in comparison to CG (2 patients; 2%; p=0.02). Although, hemorrhagic transformation was observed more frequently in StrokeCov group (6 patients; 30%) than CG (11 patients; 10%; p=0.02); statistically significant difference was not seen in terms of acute and preventive treatments given to both groups. The mRS scores on discharge were worse in the StrokeCov group (p<0.00).

Conclusion: Ischemic stroke lesions in StrokeCov group are more likely to be localized on multiple arterial territories and develop hemorrhagic transformation. Poor clinical outcome and in-hospital death are more common in stroke due to COVID-19.

Keywords: COVID-19, imaging, intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, stroke treatment

Cite this article as: Sezgin M, Ekizoğlu E, Yeşlot N, Çoban O. COVID-19 ve İnme Geçiren Hastaların Radyolojik ve Klinik Özellikleri: Vaka Kontrol Çalışması. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:345–350.

GİRİŞ

Pandemiye neden olan Coronavirus Hastalığı-19 (COVID-19), sistemik enflamasyon ve hiperkoagülabilitenin tetiklediği çoklu sistem tutulumu nedeniyle yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmuştur. COVID-19 enfeksiyonunun nörolojik belirtileri, özellikle serebrovasküler hastalıklar iyi bilinmektedir (1–4). Akut iskemik inme (Aii), intraserebral

kanama, subaraknoid kanama ve serebral venöz trombozun COVID-19 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,6). Birçok çalışmada, COVID-19 ve inme hastalarının klinik özelliklerini değerlendirilmiştir ancak bu çalışmaların büyük kısmında retrospektif veri tabanları kullanılmıştır (7–9). Söz konusu çalışmalara göre, COVID-19'lu akut inme hastaları daha genç olma

Öne Çıkan Noktalar

- İnme ile birlikte COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda prognoz daha kötüdür.
- COVID-19 ve iskemik inme varlığında hemorajik transformasyon daha sıktır.
- COVID-19 hastalarında farklı arter alanlarında ve parçalı infarktlar daha sık görülür.

eğilimindeydi, daha sık büyük damar tıkanıklığına sahipti ve Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS) skorları daha yüksekti (10). Ayrıca inmenin geleneksel risk faktörleri arasında yer alan kardiyovasküler hastalık ve diyabet öyküsü şiddetli COVID-19 hastalığı için de risk faktörüdür (11). Bununla birlikte radyolojik bulgular ayrıntılı olarak değerlendirilmediği için, COVID-19 ilişkili inmenin görüntüleme özelliklerine ilişkin veriler sınırlıdır (12). Bu çalışmada, prospektif bir tasarımla inme ve COVID-19 tanısı alan hastaların görüntüleme özelliklerinin yanı sıra klinik özellikleri ve prognozlarını araştırmayı, ayrıca bu olguların COVID-19 tanısı almayan inme olgularından ayıran özellikleri karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Bu vaka-kontrol çalışmasına, Nisan 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında başvuran, COVID-19 tanısı ve bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri ile akut inme tanısı alan (İnme-Covid) hastalar dâhil edildi. Klinik özelliklerin yanı sıra PCR testi veya anti-SARS-CoV-2 IgM pozitifliği ile COVID-19 hastalığı tanısı doğrulandı (1). Hastalar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Acil Kliniğinden, COVID-19 Kliniklerinden ve yoğun bakım ünitesinden konsültasyonu yoluyla dâhil edildi. Akut başlangıçlı nörolojik defisit ile birlikte beyin MRG veya BT'de iskemik lezyon veya kanama saptanan hastalar akut inme olarak tanımlandı. Tüm hastaların intrakraniyal ve ekstrakraniyal (servikal) damar incelemeleri MR anjiyografi ve/veya BT anjiyografi ile görüntüldü. İnme-Covid grubunun klinik, radyolojik ve laboratuvar verileri ileriye dönük olarak toplandı. İnme olgularında klinik lokalizasyon Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflamasına göre sınıflandırıldı, nörogörüntüleme bulguları deneyimli bir vasküler nörolog (OC) tarafından değerlendirildi ve TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflandırma sistemi kullanılarak etiyolojik alt tipler belirlendi (13). İnme-Covid grubu ile karşılaştırılmak üzere, İstanbul Tıp Fakültesi-inme veri bankasındaki akut inmeli hastalardan oluşan, cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş bir kontrol grubu rastgele olarak seçildi (14). Grup karşılaştırmaları için grup oranı 1:5 (İnme-Covid: Kontrol grubu) olarak tanımlandı. Eşleştirilmiş bir kontrol grubu belirlemek için hipertansiyon, diyabet, konjestif kalp yetersizliği ve periferik damar hastalığı gibi vasküler risk faktörlerini içeren CHA2DS2-VASc skorlama sistemi kullanıldı (15). Her İnme-Covid hastası için kontrol grubunun kriterlerini karşılayan hasta listeleri oluşturuldu ve her bir İnme-Covid hastası için randomizasyon ile rastgele beş hasta seçildi. Bu şekilde inme kayıtlarından 104 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Tüm gruplar için başlangıçtaki nörolojik semptomlar, NIHSS skoru, klinik kötüleşme, inme geçirme öyküsü, kanser ve sigara veya alkol kullanımı gibi klinik veriler toplandı. Başvuru sırasında kan basıncı, vücut ısısı ve kan şekeri, tam kan sayımı parametreleri, C-reaktif protein (CRP), D-dimer, INR, protrombin zamanı gibi laboratuvar bulguları kaydedildi. Lipit parametreleri ve HbA1c düzeyleri de 12 saatlik açlıktan sonra ölçüldü. Akut inme tedavisi ve koruyucu tedavilerin yanı sıra destek tedavisi, oksijen gereksinimi ve yoğun bakıma yatış durumları kaydedildi. Ayrıca hastaneden çıkış

sırasındaki modifiye Rankin Skalası (mRS) skorları ve hastane içi ölüm verileri toplandı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulu çalışmayı onayladı (protokol numarası 2020/517) ve tüm katılımcılardan veya yasal temsilcilerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı analizler sonrasında verilerin normallik varsayımına uyumu Shapiro-Wilks testi ile kontrol edildi. Sürekli veriler için dağılım özelliklerine göre ortalama ve medyan ile standart sapma (SD) ve çeyrekler aralığı (IQR) değerleri verildi. Kategorik veriler sayı ve yüzdelerle ifade edildi. Grup karşılaştırmaları veri özelliklerine ve verilerin dağılımına uygun olarak Ki-kare analizi, parametrik student t testi veya parametrik olmayan Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) versiyon 22 ile yapıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık için sınır olarak kabul edildi.

Çalışma Sonlanımı

Bu çalışmada birincil sonlanım için nörogörüntüleme özellikleri ve hastaneden çıkış sırasında mRS skorunu karşılaştırılması amaçlanmıştır. İkincil sonlanım noktası olarak, başvuru sırasında NIHSS skoru, klinik ve laboratuvar parametreleri, altta yatan inme etiyolojisi, akut inme tedavisi ve ikincil profilaksiyi değerlendirmeyi amaçladık.

SONUÇLAR

Nisan 2020 ile Mayıs 2021 arasında, ortalama yaşları $66,2 \pm 13$ yıl olan, 21 COVID-19 inme hastası (İnme-Covid grubu) ve yaşları eşleştirilmiş 104 kontrol inme hastası çalışmaya dâhil edildi. Sadece bir hastada hemorajik inme vardı, diğer hastalara Aİİ tanısı konuldu. Klinik ve demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. İnme-Covid grubundaki cinsiyet farkı %85 erkek baskınlığıyla dikkat çekiciydi. En genç hasta, 36 yaşında, diyabet öyküsü olan bir erkek hastaydı. Her iki grupta da daha önce antiplatelet ve antikoagülan ilaç kullanımı benzerdi. Aktif tedavi gerektiren kanser oranları da her iki grupta benzerdi ($p=0,67$).

İnme-Covid grubunda başvuru sırasında ölçülen kan şekeri ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,008$), toplam kolesterol ve LDL düzeyleri ise İnme-Covid grubunda daha düşüktü ($p=0,05$ ve $p=0,04$, sırasıyla). Başlangıçtaki hemoglobin düzeyi, lökosit ve trombosit sayıları gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi. İnme-Covid grubunda INR düzeyleri daha yüksekti ($p=0,006$). İnme ünitemizde pandemi öncesi dönemde pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu gibi spesifik ek tanılar olmadığı sürece her inmeli hastaya rutin olarak D-Dimer taraması yapılmadığı için serum D-Dimer seviyeleri için gruplar arasında karşılaştırma yapılamadı. İnme-Covid grubunda başlangıç D-Dimer seviyeleri (medyan 1170 ug/L , IQI $825-3170$) beklendiği gibi yüksekti. Lenfopeni özel olarak değerlendirildiğinde İnme-Covid grubundaki hastaların %52'sinde lenfopeni saptandı.

Medyan NIHSS skoru İnme-Covid grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,27$). OCSP'ye göre klinik sendrom ile enfarktüs lokalizasyonu, asemptomatik enfarktüs ve hemorajik dönüşümü içeren radyolojik değerlendirmeler Tablo 2'de verilmiştir. Sadece 2 hastada (%9,5) laküner sendrom görüldü ($p=0,21$). İnme-Covid grubundaki hastaların üçte birinde birden fazla arteriyel bölgede, çoklu infarktler görüldü ($p=0,33$). İnme-Covid hastalarının yaklaşık üçte birinde hemorajik dönüşüm izlendi ($p=0,02$). İnme-Covid grubundaki altı hastanın ikisi, kontrol grubundaki 11 hastadan biri entübe edildi. Hemorajik transformasyon gelişen hastalarda entübasyon oranına yönelik alt grup analizi yapıldığında bu iki durum arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,21$). Ayrıca çalışma gruplarından bağımsız olarak tüm hastalarda entübasyon ile hemorajik dönüşüm arasındaki olası ilişkiyi göstermek için ek bir analiz daha yaptık. Ancak bu analiz de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkarmadı ($p=0,101$). Ayrıca,

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

| | Covid-inme grubu (n=21) (n, yüzde) | Kontrol grubu (n=104) (n, yüzde) | p |
|---------------------------------|---|---|----------|
| Cinsiyet (E) | 18 (%85) | 89 (%86) | 1 |
| Yaş | 66,38 (70,36–81) | 66,24 (70,3–84) | 0,93 |
| Hipertansiyon | 13 (%62) | 77 (%74) | 0,25 |
| Diyabet | 11 (%52) | 42 (%40) | 0,31 |
| Hiperlipidemi | 5 (%23) | 36 (%34) | 0,059 |
| İnme öyküsü (geçirilmiş) | 3 (%14) | 31 (%29) | 0,18 |
| Sigara | 5 (%23) | 33 (%31) | <0,0000 |
| Alkol | 0 | 14 (%1,4) | <0,0000 |
| Antiplatelet ilaç | 7 (%33) | 41 (%39) | 0,75 |
| Antikoagulan ilaç | 4 (%19) | 12 (%11) | 0,47 |
| Kanser (aktif) | 2 (%9) | 8 (%7) | 0,67 |
| Klinik kötüleşme | 10 (%47) | 16 (%15) | 0,002 |
| Atriyal fibrilasyon | 5 (%23) | 29 (%27) | 0,79 |
| NIHSS skoru | 10 (2–14,5) | 6 (3–10) | 0,27 |
| Tedavi | | | |
| Tromboliz | 2 (%9) | 15 (%14) | 0,73 |
| Trombektomi | 3 (%14) | 8 (%7) | 0,4 |
| Antiagregan* | 15 (%71) | 55 (%52) | 0,3 |
| Antikoagulan* | 11 (%52) | 50 (48) | 0,47 |
| Entübasyon | 6 (%28) | 4(%3) | 0,002 |
| Oksijen tedavisi | 13 (%61) | 8 (%7) | <0,0000 |
| Kan Testleri | | | |
| Hemoglobin (ortanca, IQR) | 13 (9,8–13,6) | 13 (12–14) | 0,27 |
| Hematokrit (ortanca, IQR) | 38,6 (30,3–41) | 39,7 (36–43) | 0,33 |
| WBC (ortanca, IQR) | 9,6 (7,7–12,1) | 8,4 (6,9–10,2) | 0,22 |
| Platelet (ortanca, IQR) | 254,000 (194000–399000) | 229500 (185000–285000) | 0,54 |
| CRP (ortalama, SD) | 67,7 (89,1) | 17,3 (24,82) | 0,008 |
| Sedimantasyon (ortanca, IQR) | 13 (6,5–27) | 22 (9–39) | 0,6 |
| HbA1c (ortanca, IQR) | 7,3 (6–8) | 6 (5,5–7,9) | 0,23 |
| Total kolesterol (ortalama, SD) | 163,4 (±57,4) | 193,4 (±54,2) | 0,05 |
| LDL (ortalama, SD) | 102,69 (±45,5) | 133 (±57,9) | 0,04 |
| HDL (ortanca, IQR) | 31 (24–52) | 38 (31–44) | 0,52 |
| APTT (ortanca, IQR) | 25,8 (22,3–33) | 25 (22–27) | 0,23 |
| INR (ortanca, IQR) | 1,1 (1–1,3) | 1 (0,9–1,07) | 0,006 |

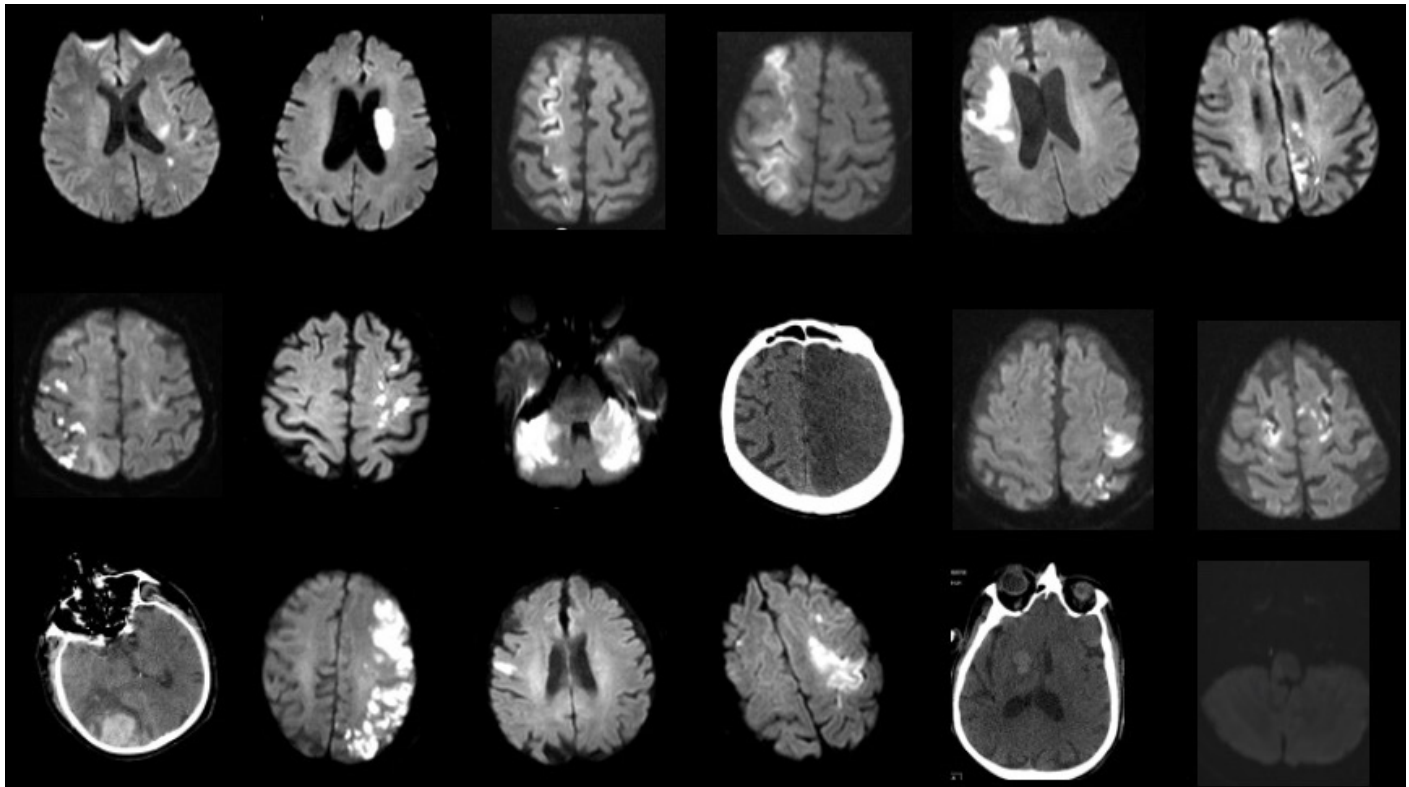
APTT: aktif kısmi tromboplastin süresi; CRP: C-reaktif protein; E: erkek; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; INR: uluslararası normalleştirilmiş oran; IQR: çeyreklik; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; NIHSS: National Institute of Health Stroke Score; n: sayı; SD: standart deviasyon; WBC: beyaz küre.

İnme-Covid grubunda ön ve arka arteriyel sulama sistemlerinin birlikte etkilendiği çoklu infarktlar saptandı (p=0,02). İnme-Covid hastalarının (21 kişiden 18'i) beyin MR ve beyin BT görüntüleme incelemeleri Şekil 1'de gösterilmektedir.

TOAST sınıflamasına göre inme etiolojisinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. İnme-Covid grubunda sadece dört hastada kardiyembolik inme görüldü. İnme etiolojisine yönelik değerlendirmede olguların %40'ında ve en sık olarak büyük arter ateroskleroza (LAA) saptanmıştır.

Prognoz

İnme-Covid grubundaki hastaların %61'i oksijen tedavisi aldı ve %28'i entübe edildi (p=0,0002 ve p<0,000); kontrol grubunda ise hastaların yalnızca %3'ü entübe edildi. Hastaneden çıkıştaki mRS skorları Şekil 2'de gösterilmektedir. İnme-Covid grubundaki üç hasta yoğun bakım ünitesinde hayatını kaybetti. İnme-Covid grubunda hastaların yarısı mRS dört ve beş ile taburcu edilirken, kontrol grubunda mRS dört ve beş ile taburcu edilen hastaların oranı yalnızca %19,2 idi (p=0,009). Ayrıca kontrol grubunda hastane içi ölüm yoktu.

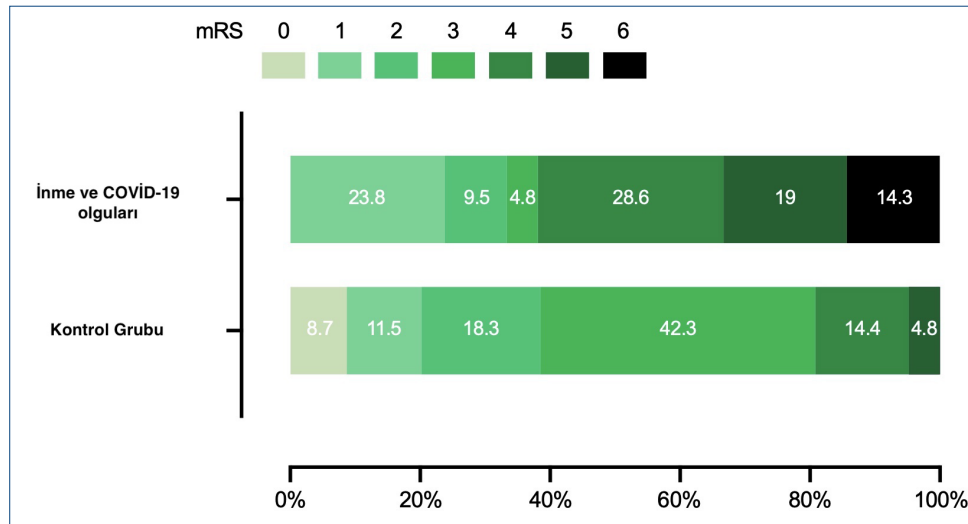


Şekil 1. COVID-19'lu inme hastalarının beyin MR ve beyin BT görüntüleri. İnme-COVID grubundaki 18 hastanın beyin MR ve beyin BT görüntülemeleri

Tablo 2. Klinik sendrom, nöroradyolojik özellikler ve etiyoloji

| | Covid-inme (N=21) (n, yüzde) | Kontrol grubu (N=104) (n, yüzde) | p |
|--|---|---|--------------------------|
| Klinik sendrom | | | |
| LACS | 2 (%9,5) | 22 (%21,5) | p>0,05 tüm alt gruplarda |
| PACS | 10 (%47,6) | 37 (%35,8) | |
| POCS | 4 (%19,4) | 25 (%24) | |
| TACS | 5 (%23,8,6) | 20 (%19,2) | |
| Infarkt lokalizasyonu | | | |
| ACA | 2 (%10) | 3 (%3) | p>0,05 tüm alt gruplarda |
| MCA | 8 (%40) | 45 (%45) | |
| VA-PICA | 1 (%5) | 8 (%8,2) | |
| Basilar | 0 | 5 (%5,1) | |
| PCA | 1 (%5) | 15 (%15,3) | |
| Sınır sulama alanları | 1 (%5) | 1 (%1) | |
| Çoklu-arter | 6 (%30) | 20 (%20,4) | |
| İyi belirlenmemiş | 1 (%5) | 1 (%1) | |
| Etiyoloji | | | |
| LAA | 8 (%40) | 23 (%23,5) | p>0,05 tüm alt gruplarda |
| Kardiyoembolizm | 4 (%20) | 36 (%36,7) | |
| Küçük damar hastalığı | 0 | 1 (%1) | |
| Bilinmeyen | 5 (%25) | 17 (%17,3) | |
| Birden fazla neden | 1 (%5) | 15 (%15,3) | |
| Nadir nedenler | 2 (%6) | 6 (%6,1) | |
| Asemptomatik infarkt | 5 (%23,8) | 19 (%18,6) | 0,58 |
| Asemptomatik vasküler lezyon | 4 (%19) | 13 (%13,5) | 0,51 |
| Hemorajik transformasyon | 6 (%30) | 11 (%10) | 0,02 |
| Anterior-posterior damar sistemleri | | | |
| Anterior | 12 (%60) | 59 (%60,2) | 0,02 |
| Posterior | 5 (%25) | 37 (%37,8) | |
| Anterior ve posterior* | 3 (%15) | 2 (%2) | |

ACA: anterior serebral arter; LAA: Aterosklerotik büyük damar hastalığı; LACS: laküner sendrom; MCA: orta serebral arter; PACS: parsiyel anterior sirkülasyon infarktı; PCA: posterior serebral arter; POCS: posterior (vertebro-baziler) sirkülasyon infarktları; TACS: total anterior sirkülasyon infarktı; VA-PICA: vertebral arter ve posterior inferior serebellar arter.



Şekil 2. Hastaların taburculuktaki mRS dağılımı
mRS: modifiye Rankin ölçeği

TARTIŞMA

Bu çalışmada, inme yönetimi ne olursa olsun, COVID-19 hastalarında iskemik inme lezyonlarının üçte birinde hemorajik dönüşümün meydana geldiğini bulduk. Çoklu arter bölgelerinde lokalize infarktlar, cinsiyet, yaş ve risk faktörlerine göre seçilmiş kontrol grubuna kıyasla, İnme-Covid grubunda daha sikti. Üstelik aynı arteriyel bölgedeki lezyonlar da çoklu ve dağınık bir görünüm sergiliyordu. İnme-Covid grubunda kötü klinik sonlanım ve hastane içi ölüm daha yaygındı.

Bu çalışmada iskemik lezyonlar spesifik bir arter dağılımı veya anatomik lokalizasyon göstermedi. Bu bulgu, çalışma örneklem büyüklüğünün küçük olması ile ilişkili olabilir. İnme-Covid grubundaki bulgularımız daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumluydu ve çoklu iskemik lezyonlar daha sık gözlemlendi (16,17). Çoklu infarktlar kardiyembolik inme, hiperkoagülabilité ve kanser gibi çeşitli etiyolojilerde görülebilmektedir. Ayrıca İnme-Covid grubundaki altı hastadan sadece ikisinde atriyal fibrilasyon mevcutken, çoklu infarkt izlen kontrol grubundaki hastaların tamamında atriyal fibrilasyon saptandı. Çalışmamızda tüm katılımcıların intrakraniyal ve ekstrakraniyal damar görüntülemeleri de titizlikle incelenmiştir. Ayrıca COVID-19 nedeniyle inme geçiren hastaların yüzde 86'sına beyin MR'ı çekilmiştir. Sınırlı sayıda hastayla yapılan bir başka çalışmada ise, COVID-19 tanılı 17 inme hastasının 6'sında (%35) infarktların, arka sisteme daha sık lokalize olduğu gözlemlenmiştir (18). Öte yandan bu çalışmada kısıtlı sayıda hastanın beyin MR'ının olması dikkat çekmektedir (18).

Hemorajik dönüşüm iskemik inmenin nadir olmayan bir komplikasyonudur. Reperfüzyon tedavileri, hipertansiyon ve hiperlipidemi bu istenmeyen durum için iyi bilinen risk faktörleridir. Bir başka potansiyel altta yatan mekanizma, proenflamatuvar sitokinlerle kan-beyin bariyeri geçirgenliğini değiştirebilen sistemik veya lokal enflamasyondur (19). COVID-19 enfeksiyonu olan iskemik inme hastaları iskemik inme nedeniyle lokal enflamasyona, COVID-19 enfeksiyonunun etkileri nedeniyle ise sistemik ve bölgesel enflamasyona maruz kalmıştır. Bir başka ilginç bulgu ise İnme-Covid grubundaki daha yüksek hemorajik dönüşüm oranlarıydı; bu durum bu gruptaki kötü klinik sonlanım ile ilişkilendirilebilir. Öte yandan, İnme-Covid grubunda antikoagülan tedaviye başlama zamanını tam olarak kaydedilemediği için gruplar arasında antikoagülan tedaviye başlama zamanı karşılaştırılmadı ancak İnme-Covid grubunda da antikoagülan tedaviye başlama zamanı mümkün olan tüm hastalarda infarkt büyüklüğüne göre ve "1-3-6-12 gün" kuralına göre belirlendi (20). Baudin ve ark. COVID-19 olan ve olmayan inme hastaları arasında hemorajik dönüşüm açısından istatistiksel olarak

anlamli bir fark bulamadı. Ancak bu çalışmada altta yatan etiyolojiler gruplar arasında benzer değildi. Proksimal arter tıkanıklığının, COVID-19 olmayan inme hastalarında daha sık görülmesi, bu çalışmadaki bulguların bir nedeni olabilir (21).

Çalışmadaki hastaların tümünde, COVID-19'un yanı sıra, kötü prognozla ilişkilendirilen kanser gibi benzer risk faktörleri de mevcuttu. Benzer şekilde, akut inme tedavileri yani tromboliz ve trombektomi açısından da her iki grup arasında fark yoktu. Başka bir çalışmada ayrıca, COVID-19'lu inme hastalarının, kohortumuza benzer şekilde, COVID-19'u olmayan inme hastalarına benzer akut inme tedavileri aldığı bildirildi (10). Calmette ve ark., bulgularımız ile tutarlı olarak, COVID-19'lu inme hastalarının klinik sonlanımlarının kötü olduğunu gösterdi. COVID-19 ve inme kohortunda ölüm oranı %13 idi (16). Akut iskemik inme için benzer risk faktörlerinin yaygınlığına ve benzer tedavilerin alınmasına bağlı olarak, kötü prognoz COVID-19'a atfedilebileceği düşünülebilir (11,17,22,23). Literatürde yüksek D-dimer ve CRP düzeyleri, Aİİ ve COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (24-26). Söz konusu kötü klinik sonlanım, COVID-19'un tetiklediği hiperkoagülabilité ve enflamasyon ile ilişkili olabilir. İnme hastalarında artan enflamatuvar yanıt, özellikle de artmış IL-6 düzeyleri ile enfarkt hacmi büyüklüğü kötü klinik sonlanım ile ilişkilendirilmiştir (21). Endotel hücreleri COVID-19 nedeniyle doğrudan etkilenebilir ve bu durum endotel hasarına ve enflamasyona yol açabilir (22). Bu enflamatuvar yanıt, sitokinleri tetikler, trombositleri aktive eder ve mikrotrombüs oluşumunu tetikleyebilir. Sonuç olarak D-dimer seviyeleri artar ve hiperkoagülabilité meydana gelir. Akut miyokard hasarı, COVID-19'lu inme hastalarında embolik inmelerin başka bir nedeni olabilir. COVID-19'un neden olduğu hipoksi serebral oteoregülasyon değiştirebilir ve beyin damarlarında vazodilatasyon oluşabilir (3). Ek olarak, Covid-İnme grubunda bulunan hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi geleneksel vasküler risk faktörleri de inme patogenezinde katkıda bulunuyor olabilir (5,22).

Başvurudaki NIHSS skorları Covid-İnme grubunda daha yüksekti; buna paralel olarak laküner sendromu olan sadece 2 hasta vardı ve hipertansif vaskülopatiyeye bağlı putaminal kanaması olan bir hasta dışında hiçbir hastada inme etiyolojisi olarak küçük damar hastalığı izlenmedi. Benzer olarak yakın zamanda yapılan bir çalışmada da küçük damar hastalığının, COVID-19'lu inme hastalarında yaygın bir inme etiyolojisi olmadığı bildirilmiştir (27).

Güncel literatür ışığında Covid-İnme hastalarında erkek hâkimiyeti beklenmekle birlikte, çalışmamızdaki erkek/kadın oranı 5,7 kat ile

dikkat çekicidir (8). Çalışmamızda Covid-İNme grubunda sigara ve alkol tüketiminin daha az sıklıkta olduğu bulunmuştur. Farklı çalışmalarda COVID-19'lu Aİİ hastalarında sigara içme oranının %16 ve %38,5 arasında olduğu bildirilmiş ancak kontrol grubu ile karşılaştırmalı bir değerlendirme yapılmamıştır (2,7).

Özellikle yüksek D-Dimer düzeyleriyle başvuran COVID-19 vakalarında gelişen inme için ikincil profilaksi belirlemek zordur. Çalışmada her olgu için, diğer komorbiditeler ve yerel hastane enfeksiyon komitesinin önerileri dikkate alınarak antiagregan veya antikoagulan tedavi kararı verildi. Covid-İNme grubundaki hastaların %20'sinde kardiyembolik etiyojoloji bulunmasına rağmen yukarıda sıralanan nedenlerle hastaların %52'sine antikoagulan tedavi başlanmıştır.

Çalışmamız kapsamlı görüntüleme değerlendirmesi ve prospektif tasarımıyla dikkat çekicidir. Kontrol grubundaki hasta sayısı Covid-İNme grubuna göre beş kat daha fazlaydı. Covid-İNme ve kontrol gruplarının görüntüleme özellikleri ve sonlanımları arasındaki farkları daha iyi gösterebilmek için her iki grupta yaş ve cinsiyete ek olarak geleneksel vasküler risk faktörlerinin de benzer oranda olması sağlandı. Çalışmamızın bir diğer gücü de nöroradyolojik değerlendirmenin IMSS Veri Tabanına kayıtlı inme hastalarını değerlendiren deneyimli inme nöroloğu tarafından yapılmasıydı. Çalışmamızın önemli bir sınırlaması Covid-İNme grubunun mütevazı örneklem büyüklüğüydü. Ancak hastaların tamamında nörolojik değerlendirme ayrıntılı olarak yapıldı.

Sonuç olarak; COVID-19'lu inme hastalarında kötü klinik sonlanım ve hastane içi ölüm daha sık; bu durum, hiperkoagülabilite ve enflamasyon ile ilişkili olabilir. Bulgularımız, COVID-19'lu iskemik inme olgularında hemorajik transformasyon, dağınık enfarktüsler ve çoklu enfarktüslerin daha sık görüldüğünü gösterdi. Bu nörogörüntüleme bulguları, başlangıçtaki COVID-19 PCR testi negatif olan hastalarda daha ileri düzeyde COVID-19 araştırması yapılması için ipucu olarak kullanılabilir. Bulgularımızı desteklemek için daha büyük örneklem sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulu çalışmayı onayladı (protokol numarası 2020/517).

Hasta Onamı: Tüm katılımcılardan veya yasal temsilcilerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- MS, OÇ; Tasarım- MS, NY; Denetleme- NY, EE; Kaynaklar- EE; Malzemeler- MS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MS, NY; Analiz ve/veya Yorum- MS, OÇ, NY; Literatür Taraması- EE, MS; Yazıyı Yazan- MS, NY; Eleştirel İnceleme- OÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası GAP-36802).

KAYNAKLAR

- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review [Internet]. J Neurol Sci. 2020;413:116832. Available from: [\[Crossref\]](#)
- Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol. 2020;5(3):279-284. [\[Crossref\]](#)
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. 2020;87:18-22. [\[Crossref\]](#)
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683-690. [\[Crossref\]](#)
- Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL. Acute cerebrovascular events in hospitalized COVID-19 patients. Stroke. 2020;51(9):219-222. [\[Crossref\]](#)
- Harrogate S, Mortimer A, Burrows L, Fiddes B, Thomas I, Rice CM. Non-aneurysmal subarachnoid haemorrhage in COVID-19. Neuroradiology. 2021;63(1):149-152. [\[Crossref\]](#)
- Shahjouei S, Tsvigoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, Sadr AV, et al. SARS-CoV-2 and stroke characteristics: a report from the multinational COVID-19 stroke study group. Stroke. 2021;52(5):1-14. [\[Crossref\]](#)
- Vidal S. Risk factors, and clinical and etiological characteristics of ischemic strokes in COVID-19-infected patients: a systematic review of literature. Cerebrovasc Dis. 2021;50(4):7-10. [\[Crossref\]](#)
- Majidi S, Fifi JT, Ladner TR, Lara-Reyna J, Yaeger KA, Yim B, et al. Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19 outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings. Stroke. 2020;51(9):2656-2663. [\[Crossref\]](#)
- Srivastava PK, Zhang S, Xian Y, Xu H, Rutan C, Alger HM, et al. Acute ischemic stroke in patients with COVID-19: an analysis from get with the guidelines-stroke. Stroke. 2021;52(5):1826-1829. [\[Crossref\]](#)
- Larson AS, Savastano L, Kadirvel R, Kallmes DF, Hassan AE, Brinjikji W. Coronavirus disease 2019 and the cerebrovascular-cardiovascular systems: what do we know so far? J Am Heart Assoc. 2020;9(13):e016793. [\[Crossref\]](#)
- Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. Radiology. 2020;297(1):E232-E235. [\[Crossref\]](#)
- Adams HPJ, 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. [\[Crossref\]](#)
- Yeşilot N, Koyuncu B, Çoban O, Tuncay R, Bahar SZ. Gender differences in acute stroke: Istanbul medical school stroke registry. Neurol India 2011; 59(2):174-9.
- Lip GH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. Stroke. 2010;41(12):2731-2738. [\[Crossref\]](#)
- Calmettes J, Peres R, Goncalves B, Varlan D, Turc G, Obadia M, et al. Clinical outcome of acute ischemic strokes in patients with COVID-19. Cerebrovasc Dis. 2021;50(4):412-419. [\[Crossref\]](#)
- Swaid A, Hammoud B, Bekelis K, Missios S, Tjoumakaris SI, Gooch MR, et al. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. Int J Stroke. 2020;15(7):733-742. [\[Crossref\]](#)
- Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martin O, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. Brain. 2020;143(10):3089-3103. [\[Crossref\]](#)
- Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, et al. Hemorrhagic transformation in ischemic stroke and the role of inflammation. Front Neurol. 2021;12:597. [\[Crossref\]](#)
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39(16):1330-1393. [\[Crossref\]](#)
- Naval-Baudin P, Rodríguez Caamaño I, Rubio-Maicas C, Pons-Escoda A, Fernández Viñas MM, Nuñez A, et al. COVID-19 and ischemic stroke: clinical and neuroimaging findings. J Neuroimaging. 2021;31(1):62-66. [\[Crossref\]](#)
- Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute ischemic stroke and COVID-19: an analysis of 27,676 patients. Stroke. 2021;52(3):905-912. [\[Crossref\]](#)
- Jain R, Young M, Dogra S, Kennedy H, Nguyen V, Jones S, et al. COVID-19 related neuroimaging findings: a signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. J Neurol Sci. 2020;414:116923. [\[Crossref\]](#)
- Wijeratne T, Sales C, Karimi L, Crewther SG. Acute ischemic stroke in COVID-19: a case-based systematic review. Front Neurol. 2020;11:1031. [\[Crossref\]](#)
- Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. Pathobiology. 2021;88(1):15-27. [\[Crossref\]](#)
- Zhang S, Zhang J, Wang C, Chen X, Zhao X, Jing H, et al. COVID-19 and ischemic stroke: mechanisms of hypercoagulability (review). Int J Mol Med. 2021;47(3):1-13. [\[Crossref\]](#)
- Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: clinical and neuroimaging characteristics. Neurosci Lett. 2021;743:135564. [\[Crossref\]](#)