

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE NÖROLOJİK SEMPTOMLAR İLE BAŞVURAN
COVID-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUHAMMET BİLAL ÖZMEN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ATAKAN YILMAZ**

DENİZLİ – 2024

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE NÖROLOJİK SEMPTOMLAR İLE BAŞVURAN
COVID-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUHAMMET BİLAL ÖZMEN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ATAKAN YILMAZ**

DENİZLİ – 2024

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimin süresince bana desteğini esirgemeyen tez danışman değerli hocam Doç. Dr. Atakan YILMAZ'a, Acil Tıp ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER'e, Prof. Dr. Bülent ERDUR'a, Doç. Dr. Murat SEYİT'e, Doç. Dr. Mert ÖZEN'e ve Doç Dr. Alten OSKAY'a teşekkür ederim.

Bu çalışmaya verdiği destekten dolayı ve asistanlık hayatımın boyunca üzerimden desteğini esirgemeyen kıdemlim Uzm. Dr. Mehmet Ulutürk'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi tez süresince de hiçbir desteğini esirgemeyen, yaşama sevincim, sevgili eşim, yoldaşım Dr. Sümeyye Özmen ve canımın parçası oğlum Ahmet Ertan'a sonsuz teşekkür ederim.

Her daim olduğu gibi tez sürecinde de bizden desteğinin esirgemeyen canım annem ve babama çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. COVID-19	2
2.1.1. Koronavirüsün Viral Yapısı ve Türleri	2
2.1.2. COVID-19 Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. COVID-19 Bulaşı ve Bulaşa Karşı Koruma.....	6
2.1.4. COVID-19'un Bulaşında Klinik ve Tanı Yöntemleri.....	8
2.1.5 COVID-19'da Radyolojik Görüntüleme.....	9
2.2 COVID-19 Tedavisi.....	12
2.2.1. Antiviral Tedavi	12
2.2.2 Monoklonal Antikorlar.....	13
2.2.3. İmmünmodülatör Tedavi.....	14
2.2.4. Antikoagülan Tedavi	14
2.3 COVID-19'da Nörolojik Semptom ve Bulguları	15
2.3.1. Baş Ağrısı	16
2.3.2. Koku ve Tat Kaybı	16
2.3.3. Baş Dönmesi ve Dizartri	17
2.3.4. Bilinç Değişiklikleri ve Yorgunluk	17
2.3.5. Ensefalit ve Ensefalopati	18
2.3.6. İnme.....	18
2.3.7. Periferik Sinir Hasarı.....	19

3. MATERYAL METOT	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

SARS CoV-2	: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2
SARS CoV	: Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs
COVID-19	: Coronavirus disease-19
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
SVH	: Serebrovasküler hastalık
GBS	: Guillain-Barre Sendromu
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu
RT-PCR	: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
rRT-PCR	: Gerçek zamanlı RT-PCR
RT-LAMP	: Ters transkripsiyon döngüsü aracılı izotermal amplifikasyon
Hel	: Helikaz
S	: Spike
N	: Nükleokapsid
BT	: Bilgisayarlı tomografi
IL-6	: İnterlökin-6
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
SIRS	: Sistemik inflamasyon yanıt sendromu
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
UFH	: Unfraksiyone Heparin
ACE-2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
ARDS	: Ciddi Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
MoCA	: Montreal Bilişsel Değerlendirme
GYA	: Günlük yaşam aktiviteleri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
ANA	: Anti-nükleer antikor

FS	: Yorgunluk ölçeği
FSS	: Yorgunluk Şiddeti ölçeği
FAS	: Yorgunluk değerlendirme ölçeği
ME/CFS	: Miyaljik Ensefalomiyelit/Kronik Yorgunluk Sendromu
MRG	: Manyetik rezonans gürüntüleme
SVO	: Serebrovasküler olay
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
TİA	: Geçici iskemik atak
YB	: Yoğun bakım

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı	4
Şekil 2. Toraks BT’de dairesel periferik buzlu cam tutulumları	10
Şekil 3. Toraks BT’de yaygın bilateral buzlu cam görünümü, hava bronkogramı ve plevral kalınlaşmalar	11
Şekil 4. Toraks BT’de bilateral periferik buzlu cam ve bronşial kalınlaşma.....	12

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Laboratuvar değerlerinin referans aralığı	21
Tablo 2. Hastaların yaşlarına ilişkin bulgular	23
Tablo 3. Hastaların cinsiyetlerine ilişkin bulgular	23
Tablo 4. Hastaların Beyin BT bulgularına ilişkin sonuçlar	24
Tablo 5. Hastaların Beyin MR bulgularına ilişkin sonuçlar	24
Tablo 6. Hastaların kan değerlerine ilişkin bulgular	25
Tablo 7. Hastaların başvuru sonrası aldığı tanılara ilişkin bulgular	26
Tablo 8. Hastaların semptomlarına ilişkin bulgular	27
Tablo 9. Hastaların acil servisteki müdahalelerinin sonlanımlarına ilişkin bulgular	28
Tablo 10. Hastaların başvuru semptomları ile SVO tanısı alma durumlarının karşılaştırılması	29
Tablo 11. Hastaların başvuru semptomları ile başvuru sonlanımlarının karşılaştırılması	31
Tablo 12. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin Beyin BT bulgusu varlığı durumu ile karşılaştırılması	32
Tablo 13. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin Beyin MR bulgusu varlığı durumu ile karşılaştırılması	32
Tablo 14. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin Toraks BT'de COVID-19 tutulum durumu ile karşılaştırılması	33
Tablo 15. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin SVO tanısı alma durumu ile karşılaştırılması	33
Tablo 16. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin bilinç bulanıklığı semptomu bulunma durumu ile karşılaştırılması	34
Tablo 17. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin güçsüzlük semptomu bulunma durumu ile karşılaştırılması	34
Tablo 18. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin sonlanım durumu ile karşılaştırılması	35

Tablo 19. Beyin BT bulgusu varlığı durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 20. Beyin MR bulgusu varlığı durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 21. Toraks BT’de COVID-19 tutulumu olma durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 22. SVO tanısı alma durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 23. Bilinç bulanıklığı semptomu ile kan değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 24. Hastaların acil servisteki müdahalelerinin sonlanımları ile kan değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 25. Beyin BT patolojik bulgu durumu ile sonlanımların karşılaştırılması....	40
Tablo 26. Beyin MR patolojik bulgu durumu ile sonlanımların karşılaştırılması...	40
Tablo 27. Toraks BT tutulumu ile sonlanımların karşılaştırılması.....	41
Tablo 28. SVO tanı alma durumu ile sonlanımların karşılaştırılması.....	41
Tablo 29. Bilinç bulanıklığı semptomu bulunması durumu ile sonlanımların karşılaştırılması.....	42
Tablo 30. Güçsüzlük semptomu bulunması durumu ile sonlanımların karşılaştırılması.....	42

ÖZET

Acil Servise Nörolojik Semptomlar ile Başvuran Covid-19 Tanılı Hastaların

Klinik Özellikleri

Dr. Muhammet Bilal ÖZMEN

COVID-19'un neden olduğu pandeminin nörolojik etkilerini ve semptomlarını detaylandırmak ilerleyen yıllarda benzer salgınlarda daha hızlı önlem alınmasını sağlayabilir. Bu çalışmamızda COVID-19'un neden olduğu nörolojik semptom ve hastaların klinik özelliklerinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Bu tanımlayıcı retrospektif çalışmaya, Mart 2020 ile Mart 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran hastalar arasında, COVID-19 tanılı hastalar alınmıştır. Nörolojik semptom gösteren hastaların Beyin BT (bilgisayarlı tomografi) ve Beyin MR (manyetik rezonans) görüntüleri ile laboratuvar ve radyolojik testleri incelenmiş, acil servis sonrası durumları kaydedilmiştir.

Çalışmaya toplam 231 hasta dahil edilmiştir. 18-96 yaş aralığında yer alan hastaların yaş ortalamaları 71,31'dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 179'u (%77,5) 65 yaş ve üstüdür. Hastaların 138'i (%59,7) kadın, 93'ü (%40,3) erkektir. Hastaların başvurusu sonrası aldığı tanılar arasında 35 (%15,2) hasta ile serebrovasküler olay (SVO) en sık tanı iken bunu , 8 (%3,4) hasta ile akut böbrek yetmezliği ve 5 (%2,1) hasta ile geçici iskemik atak (TİA) izlemiştir. 117 hastada (%50,6) bilinç bulanıklığı, 67 (%29) hastada güçsüzlük ve 59 (%25,5) hastada dispne semptomları izlenmiştir. Beyin BT çekilen 222 hasta arasında 148 (%66,7) hastanın beyin BT'sinde patolojik bulguya rastlanmamıştır. Patolojik bulgu rastlanan 74 (%33,3) hastanın en sık rastlanan bulgusu 49 (%21,2) hasta ile enfarkt olmuştur. Beyin BT'de patoloji bulunma durumu yaş ve cinsiyet değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). 95 (%41) hastaya Beyin MR çekilmiştir. MR'de bulgu olma durumu yaş ve cinsiyet değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Beyin MR çekilen hastalar arasında en sık rastlanan patolojik bulgu 45 (%19,4) hasta ile enfarkt olmuştur. Beyin MR sonucunda patolojik bulgu tespit edilen hastaların WBC değerlerindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,025$) D-Dimer değerleri Beyin MR sonucunda patolojik bulgu

bulunma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p=0,034). Beyin MR sonucunda patolojik bulgu belirlenen hastaların D-Dimer değerleri daha yüksektir. Ayrıca çalışmamızda Toraks BT'lerinde tipik COVID-19 tutulumu olan hastaların ferritin değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,017).

Sonuç olarak hastaların COVID-19'a eşlik eden nörolojik semptomları BT ve MR görüntülemelerinin desteklediği, CRP, D-Dimer, PLT ve WBC'nin görüntüleme ile anlamlı ilişkisi olduğunu düşünüyoruz. Nörolojik semptomları bulunan hastaların tedavi aşamasında bu semptomlarına hızlı müdahalede hastanın iyileşmesini hızlandırabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Nörolojik semptom, Beyin BT, Beyin MR, Serebrovasküler Olay

SUMMARY

Clinical Characteristics of Patients Diagnosed with Covid-19 Admitted to the Emergency Department with Neurologic Symptoms

Dr. Muhammet Bilal ÖZMEN

Detailing the neurological effects and symptoms of the outbreak caused by COVID-19 may enable faster measures to be taken in similar outbreaks in the coming years. In this study, we aimed to elucidate the neurological symptoms caused by COVID-19 and the clinical characteristics of patients.

In this descriptive retrospective study, patients diagnosed with COVID-19 among patients admitted to Pamukkale University Hospital Emergency Department between March 2020 and March 2023 were included. Brain CT and Brain MR images, laboratory and radiological tests of patients with neurological symptoms were analyzed and their post-emergency department status was recorded.

A total of 231 patients were included in the study. The mean age of the patients between 18-96 years was 71,31 years. Of the patients included in the study, 179 (77,5%) were 65 years and older. Of the patients, 138 (59,7%) were female and 93 (40,3%) were male. Cerebrovascular accident (CVA) was the most common diagnosis in 35 (15,2%) patients, followed by acute renal failure in 8 (3,4%) patients and transient ischemic attack (TIA) in 5 (2,1%) patients. 117 patients (50,6%) had confusion, 67 (29%) had weakness and 59 (25,5%) had dyspnea. Among 222 patients who underwent brain CT, 148 (66,7%) had no pathologic findings on brain CT. Of the 74 (33,3%) patients with pathologic findings, the most common finding was infarction in 49 (21,2%) patients. There was no statistically significant difference in the presence of pathology in brain CT according to age and gender variables ($p>0.05$). 95 (41%) patients underwent brain MRI. The presence of findings on MRI was not statistically significant according to age and gender variables ($p>0.05$). The most common pathologic finding among patients who underwent brain MRI was infarction in 45 (19,4%) patients. The elevated WBC values of patients with pathologic findings on brain MRI were statistically significant ($p=0.025$). D-Dimer values were found to be statistically significant according to the presence of pathologic findings on brain MRI

($p=0.034$). D-Dimer values were higher in patients with pathologic findings on brain MRI. In addition, in our study, ferritin values of patients with typical COVID-19 involvement on thoracic CT scans were statistically significantly higher ($p=0.017$).

In conclusion, we think that the neurological symptoms accompanying COVID-19 are supported by CT and MR imaging, and CRP, D-Dimer, PLT and WBC have a significant relationship with imaging. We think that rapid intervention to these symptoms in the treatment phase of patients with neurologic symptoms may accelerate the patient's recovery.

Keywords: COVID-19, Neurologic symptoms, Brain CT, Brain MRI, Cerebrovascular Disease

1. GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS CoV-2)'nin etken olduğu, ilk olarak 2019 yılının aralık ayında görülen ve 11 Şubat 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Coronavirus disease-19 (COVID-19) olarak tanımlanan bu hastalık asemptomatik seyredildiği gibi ölümcül seyreden klinik tablolara da neden olmuştur. COVID-19'un karakteristik bulguları respiratuar semptomlarla ilişkili olsa da nörolojik semptomlar da bu hastalarda görülebilmektedir. Yapılan bir araştırmada hastaların %36,4'ünde nörolojik semptomların görüldüğü bildirilirken, Pakistan'da yapılan bir başka çalışmada ise bu oran %18,9 olarak bulunmuştur (1, 2).

COVID-19 enfeksiyonunun sekellerinin nöropsikiyatrik semptomları arasında odaklanma ve zihinsel berraklığın azalması, unutkanlık, zihinsel yorgunluk ve karar vermede zorluk gibi subjektif bilişsel şikayetler yer alır. COVID-19 tanısı alan hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, bilinç değişikliği, tat ve koku kaybı, ensefalit gibi semptomların yanında hemorajik veya iskemik serebrovasküler hastalık (SVH), Guillain-Barre Sendromu'na (GBS) sekonder gelişen paralizi ve Miller Fisher Sendromu gibi daha nadir görülen nörolojik semptomlar bildirilmiştir (3). Ciddi COVID-19 semptomu olan hastalarda nörolojik semptom görülme olasılığı hafif geçiren olgulara göre daha fazladır (4).

COVID-19 hastalığının respiratuar semptomlarına yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın nörolojik semptomlarına yönelik olarak çalışma sayısı nispeten daha azdır. Oluşabilecek nörolojik komplikasyonlar kesinlikle göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızın amacı COVID-19 tanısı alan hastalardaki nörolojik semptomların klinik özelliklerini belirleyerek klinisyenlerin nörolojik semptomlara yönelik dikkatini çekmek, erken dönemde nörolojik komplikasyonların tanı ve tedavisini multidisipliner bir yaklaşımla sağlayabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

COVID-19 hastalığı, SARS-CoV-2 adı verilen yeni bir Beta-koronavirüsünün neden olduğu bir pandemiyi tetiklemiştir. Bu virüs, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve dünya geneline yayılmıştır. 7 Ocak 2020 tarihinde Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi patojeni tanımlamak amacıyla benzer özellikli hastaların farenks bölgesinden aldığı sürüntü örneklerini çalışarak yeni bir patojen tanımlamıştır ve Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi 12 Ocak 2020'de 2019-nCoV olarak isimlendirmiştir (5).

SARS-CoV-2, grip benzeri bir duruma ve bazı durumlarda şiddetli akut solunum sendromuna (SARS) neden olan ve çoğunlukla solunum yoluyla bulaşan bir virüstür (6). Bununla birlikte virüsün çeşitli organlarda inflamatuvar nitelikteki reaksiyon oluşturması, solunum yolu dışında semptomlara neden olabildiğini ve ilişkili klinik belirtilerin spektrumunu genişletebildiğini göstermiştir (7).

2.1.1. Koronavirüsün Viral Yapısı ve Türleri

Koronavirüsler, Nidovirales adı verilen bir virüs ailesine aittir ve kendilerine özgü bir genetik yapıya sahiptirler. Koronavirüsler, kuşlar ve memeliler arasında yaygın olarak bulunan bir virüs ailesidir ve yarasalar, bu virüslerin doğal konakçılarından biri olarak bilinir.

Koronavirüsler, genetik çeşitlilik gösterebilir ve farklı türlerde enfeksiyonlara neden olabilirler. Koronavirüslerin dört farklı türü vardır ve her biri farklı canlıları enfekte edebilir (8, 9):

Alfa Koronavirüsler: Bu tür koronavirüsler genellikle memelileri enfekte ederler ve insanlarda genellikle hafif soğuk algınlığına neden olurlar. Örnekler arasında Human Coronavirus 229E ve Human Coronavirus NL63 bulunur.

HCoV-229E: Soğuk algınlığına yol açar.

HCoV-NL63: Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir.

Beta Koronavirüsler: Beta koronavirüsler, insanları ve yarasaları enfekte edebilirler. Bu cinse ait virüsler arasında ölümcül hastalıklara yol açabilen virüsler de bulunur. MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromu) ve SARS-CoV (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu) beta koronavirüslere örnektir.

HCoV-OC43: Soğuk algınlığı ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilir.

HCoV-HKU1: Solunum yolu hastalıklarına neden olabilir.

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) olarak bilinen ciddi bir hastalığa neden olur.

SARS-CoV-2: COVID-19 olarak bilinen pandemik bir hastalığa yol açar ve 2020 yılında dünya genelinde büyük bir salgına neden olmuştur.

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) olarak bilinen ciddi bir hastalığa neden olur ve özellikle Orta Doğu'da görülür.

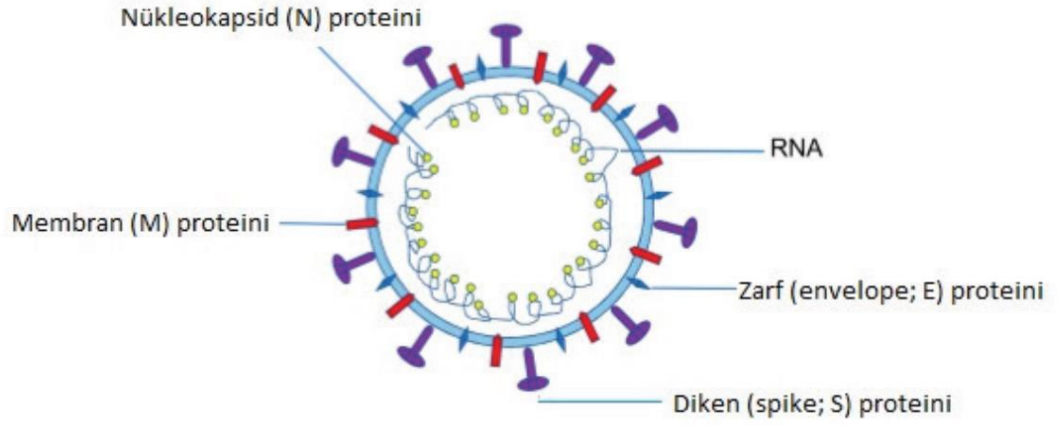
Gama Koronavirüsler: Gama koronavirüsleri genellikle kuşları enfekte ederler. Kuşlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler.

Delta koronavirüsler: Delta koronavirüsleri hem memeli canlıları hem de kuşları enfekte edebilirler. Bu türün özellikleri ve etkileri daha ayrıntılı olarak araştırılmış olmayabilir, çünkü diğer türler daha fazla bilinir.

Özellikle Beta koronavirüsleri, insanlara bulaşan ve ciddi hastalıklara neden olabilen virüslerdir. MERS-CoV ve SARS-CoV gibi virüsler, özellikle salgınlar ve pandemilerle ilişkilendirilmiştir (8).

Koronavirüslerin adını taç şeklindeki yüzey çıkıntılarında (spike proteinleri) aldığı ve bu proteinlerin virüsün hücrelere bağlanmasına ve hücreye girmesine yardımcı olduğu bilinmektedir. Ayrıca, koronavirüslerin genomları çeşitli yapısal ve işlevsel proteinleri kodlamakta ve bu proteinlerin virüsün çeşitli yaşamsal işlevlerini gerçekleştirmesine yardımcı olmaktadır. Spike proteinleri, COVID-19 salgını sırasında aşı geliştirme çalışmalarının odak noktası olmuş ve bu proteinlere karşı bağışıklık

yanıtları geliştirilmiştir. Bu aşılar, spike proteinine karşı bağışıklık sistemini uyarak koruma sağlamayı hedefler. Virüsün zarfını oluşturan membran proteinleri, virüsün şeklini ve bütünlüğünü korumada önemli bir rol oynarlar. Nükleokapsid proteinleri ise virüsün genetik materyalini korur ve paketler, böylece virüsün genetik materyali hücre içine taşınabilir. Küçük zarf proteinleri de zarfın yapısını destekler ve virüsün hücreye girmesi için gerekli olan bileşenlerin düzenlenmesine yardımcı olurlar (Şekil 1) (10).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı (11)

Koronavirüslerin S (spike) proteini, bağışıklık sistemi tarafından hedef alınan ve virüsün nötralize edilmesine yardımcı olan antijenlerden biridir. Bu nedenle, S proteini üzerine odaklanan aşılar ve antikorlar, COVID-19 ve diğer koronavirüslerle mücadelede kritik bir rol oynamaktadır. S proteini, virüsün hücrelere bağlanma yeteneği nedeniyle enfeksiyonun başlangıcını belirler (12).

Koronavirüslerin zarfı, virüsün yapısal ve işlevsel özelliklerini belirleyen ve enfeksiyonun başlamasına katkıda bulunan önemli bir bileşendir. M proteini, virionun dış yüzeyini şekillendirir ve stabilizesine yardımcı olur. Ayrıca nükleokapsid ile etkileşime girerek virüsün genetik materyalinin virionun içerisine paketlenmesine katkıda bulunur. Bu protein, virionun oluşumunda kritik bir rol oynar. N proteini, virüsün genetik materyalini korur ve paketler. Virüs genomu ile birleşir, viral RNA sentezi ve replikasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca virionun oluşumunda etkilidir. E proteini, M proteini ile etkileşime girerek virüsün zarfının oluşumunu

destekler. Aynı zamanda virionların hücre içerisinde bir arada tutulmasına ve tomurcuklanmasına yardımcı olur. Bu proteinler, koronavirüslerin enfeksiyon sürecini düzenleyen ve virüsün hücreye girişi, çoğalması ve yayılması gibi temel işlevlerini gerçekleştirmesine yardımcı olan kritik bileşenlerdir (11).

2.1.2. COVID-19 Epidemiyolojisi

2019 yılında etiyolojisi bilinmeyen şiddetli zatürre olarak teşhis edilen yeni koronavirüs enfeksiyonunun ilk vakaları Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıktı. Daha sonra hastaların solunum örneklerinde, COVID-19 hastalığına neden olan etken olarak tanımlanan koronavirüsün (SARS-CoV-2) varlığı gösterildi. Virüsün dünya çapında hızla yayılması, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 11 Mart 2020'de COVID-19 enfeksiyonunu dünya çapında bir pandemi olarak ilan etmesine yol açmıştır (13).

COVID-19'un erken bulaşma dinamikleri üzerine yapılan bir araştırma, ortalama kuluçka süresinin 5,2 gün olduğunu ve dağılımın 12,5 günde %95'e ulaştığını ortaya çıkarmıştır (14). Doğrulanmış 88 vakanın seyahat geçmişini ve semptom başlangıcını kullanan başka bir çalışma, 6,4 günlük benzer bir ortalama kuluçka süresi olduğunu ortaya koymuştur (15). Kuluçka süresinin 19 gün kadar uzayabildiği olağan dışı bir vaka da rapor edilmiştir (16).

Avustralya merkezli yapılan bir çalışmada pek çok ülkede uygulanan temas sonrası 10 günlük karantina süresi ve temas sonrası 7.günde test alınıp negatif olması halinde karantinanın sonlandırılması olarak uygulanan (test al-sonlandır) çeşitli karantina uygulamaları incelenmiş ve 10 günden daha fazla karantina süresinin bulaştan koruyuculuğa herhangi bir faydasının olmadığı saptanmıştır. Ayrıca sabit 10 gün ve 7.günde test al-karantınayı sonlandır olarak uygulanan iki farklı yöntem karşılaştırıldığında bulaştan koruyuculuk benzer olsa da karantinanın erken sonlandırılması nedeniyle test al-karantınayı sonlandır şeklindeki uygulamaların popülasyonu ekonomik ve ruhsal olarak daha az zarara uğrattığı tespit edilmiştir (17).

Temel üreme sayısı modele dayalıdır, büyük ölçüde epidemiyolojik ortama bağlıdır. İçsel bulaşıcılığı belirleyen en önemli parametredir. Erken salgın verileri büyük ölçüde katlanarak büyümeyi göstermektedir. Temel üreme sayısını tahmin etmek için

hastalığın klinik ilerlemesine dayalı farklı modeller geliştirilmiştir. COVID-19'un ilk aşamalarında salgının boyutu her 7,4 günde bir ikiye katlanmış ve temel üreme sayısının 2,2 olduğu tahmin edilmiştir (14).

Başka bir çalışmada temel üreme sayısının 2,24 ile 3,58 arasında olduğu tahmin edilmektedir (18). Ancak olabilirliğe dayalı deterministik bölümlü model ve model analizi, kontrol üreme sayısının 6,47'ye kadar çıkabileceğini göstermiştir (19). Yazarlar, bu temel üreme sayısının daha yüksek olduğunu, çünkü yapılan tahminin 3-4 nesil boyunca viral bulaşmayı ve yoğun sosyal temasları hesaba kattığını belirtmiştir. Çalışmaların çoğunun tahmin ettiği temel üreme sayısı 2,24 ile 3,58 arasında değişmektedir ki bu sayı SARS virüsünün üreme sayısından biraz daha yüksektir (20).

2.1.3. COVID-19 Bulaşı ve Bulaşa Karşı Koruma

COVID-19'un inkübasyon süresi genellikle 2 ila 14 gün arasında değişebilir, ancak genellikle 5 ila 6 gün civarındadır. İnkübasyon süresi, virüsün vücuda girdikten sonra semptomların ortaya çıkmasına kadar geçen süreyi ifade eder. Ancak bu süre kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Bazı insanlar virüsü aldıktan sonra daha erken veya daha geç semptomlar geliştirebilirler. Bu nedenle 14 gün, COVID-19'un inkübasyon süresini kapsayacak şekilde kabul edilir ve bu süre boyunca semptomlar ortaya çıkabilir (21).

COVID-19 genellikle damlacık yoluyla bulaşan bir hastalık olarak bilinir. Bu durum, enfekte bir kişi öksürdüğünde, hapşırduğunda veya konuştuğunda ağız ve burun salgılarının içerdiği virüs partiküllerinin çevreye saçılması ve bu virüs partiküllerinin başka kişilere solunum yoluyla bulaşması anlamına gelmektedir. Bu nedenle yakın temas, özellikle enfekte bir kişiyle yakın mesafede bulunmak, damlacık yoluyla bulaşma riskini artırmaktadır. Ancak COVID-19'un bulaşma yolları sadece damlacık yoluyla sınırlı değildir (22).

Enfekte bir kişi tarafından dokunulan yüzeylerde (örneğin, kapı kolları, masalar, telefonlar) virüsün bulunması ve başka bir kişinin bu yüzeylere dokunmasının ardından ağız, burun veya gözlere dokunmasıyla bulaşabilir. Bu nedenle ellerin sık sık yıkanması ve dezenfekte edilmesi önemlidir. Bazı araştırmalar, enfekte kişilerin dışkılarında virüsün

bulunabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, hijyenik olmayan tuvalet alışkanlıkları veya kontamine su kaynakları yoluyla bulaşma riski vardır. Enfekte bir kişinin ağız, burun veya gözlerine dokunmuş olan bir kişi, bu virüsle kontamine olmuş yüzeylere dokunup ardından yüzüne dokunduğunda hastalığı kendine bulaştırabilir. Bu nedenle, COVID-19'un bulaşma riskini azaltmak için el hijyeni, maske kullanımı, sosyal mesafe ve toplu alanlarda dikkatli olma gibi önlemler önerilmektedir (23).

COVID-19'un bulaşma dinamikleri açısından en büyük zorluklardan biri, hastalığın semptom göstermeyen veya semptomlar henüz ortaya çıkmadan önce bulaştırıcı olabilen taşıyıcıların varlığıdır. Bu kişilere "asemptomatik taşıyıcılar" veya "presemptomatik taşıyıcılar" denir. Bu kişiler, virüsü taşıdıkları halde kendilerinde herhangi bir belirti veya semptom göstermezler veya semptomlar başlamadan önce bulaşma yeteneğine sahiptirler. Aseptomatik veya presemptomatik taşıyıcılar, hastalığın yayılmasını daha zor kontrol edilebilir hale getirir. Çünkü semptom göstermeyen kişiler, hasta olduklarının farkında olmadan çevrelerindeki insanlara virüsü bulaştırabilirler (24).

COVID-19'un yayılmasını etkileyen çevresel faktörler çeşitli şekillerde rol oynayabilir. Bu faktörler, virüsün hayatta kalma süresi, hava sirkülasyonu, nem düzeyi ve temas yüzeylerinin kontaminasyonu gibi çeşitli etkenleri içerebilir. Kapalı alanlarda sıkışık hava sirkülasyonu, virüsün havada daha uzun süre kalmasına ve insanlar arasında yayılmasına neden olabilir. İyi havalandırılmış alanlar, havadaki virüs konsantrasyonunu azaltabilir ve bulaşma riskini düşürebilir. Düşük nem düzeyleri, virüs partiküllerinin havada daha uzun süre kalmasına neden olabilir. Yüksek nem düzeyleri, virüs partiküllerinin daha hızlı çöktüğü ve yüzeylerde daha az kalıcı olduğu anlamına gelebilir. Sıcak ve nemli ortamlar, virüsün hayatta kalma süresini azaltabilir. Ancak COVID-19, soğuk hava koşullarında da yayılabilir. Yüzeylerdeki virüs partikülleri, enfekte kişilerin temasıyla diğer yüzeylere yayılabilir. Özellikle sık dokunulan yüzeyler (kapı kolları, asansör düğmeleri, masalar) virüsün bulaşma riskini artırabilir. Kalabalık toplu taşıma araçları, insanların yakın temas halinde olduğu ve hava sirkülasyonunun sınırlı olduğu yerlerdir, bu da virüsün bulaşma riskini artırabilir.

İnsanların maske takma, sosyal mesafe koruma ve hijyen önlemlerine uyumu, virüsün yayılmasını etkileyebilir. Aşılama kampanyaları ve toplum bağışıklığı seviyeleri, virüsün yayılmasını kontrol altına almada önemli bir rol oynar. Bu faktörler, COVID-19'un yayılmasını etkileyebilir, ancak en etkili koruma yöntemi, hijyen önlemlerine (ellerin sık sık yıkanması, maske kullanımı), sosyal mesafe kurallarına ve aşılama uyum sağlamaktır (24, 25).

2.1.4. COVID-19'un Bulaşında Klinik ve Tanı Yöntemleri

Toplumdaki ve hastanelerdeki salgınları kontrol altına almak için COVID-19'un hızlı ve doğru tespiti çok önemlidir (26). Koronavirüs için mevcut tanı testleri arasında ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), gerçek zamanlı RT-PCR (rRT-PCR) ve ters transkripsiyon döngüsü aracılı izotermal amplifikasyon (RT-LAMP) yer alır (27, 28). RT-LAMP, rRT-PCR 'ye benzer duyarlılığa sahiptir, oldukça spesifik ve MERS-CoV'u tespit etmek için kullanılır (29, 30).

Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından belirlenen mevcut teşhis kriterlerine göre, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü testlerini de içeren laboratuvar incelemeleri, COVID-19 enfeksiyonunun teşhisi için standart bir değerlendirme haline gelmiştir. Hastaları daha erken tanımlamak için, SARS-CoV-2 genomunun iki farklı bölgesini (ORF1b ve N) tespit etmek amacıyla iki tek adımlı kantitatif RT-PCR (qRT-PCR) testi geliştirildi (31). SARS-CoV-2'nin RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp)/helikaz (Hel), spike (S) ve nükleokapsid (N) genlerini hedef alan üç yeni RT-PCR testi geliştirildi. Üç yeni test arasında, COVID-19-RdRp/Hel testi in vitro en düşük tespit limitine sahiptir; Son derece hassas ve spesifik analizler, COVID-19'un laboratuvar tanısının iyileştirilmesine yardımcı olabilir (32).

SARS-CoV E gen tahlili, tek adımlı RT-PCR sistemiyle birleştirilen RdRp gen tahlilinden daha duyarlıdır (33). E gen PCR'si SARS-CoV-2 enfeksiyonunu teşhis etmek için yeterli olduğu tespit edilmiş ancak pozitif bir sonucu doğrulamak için RdRp protokolü önerilmiştir (34, 35).

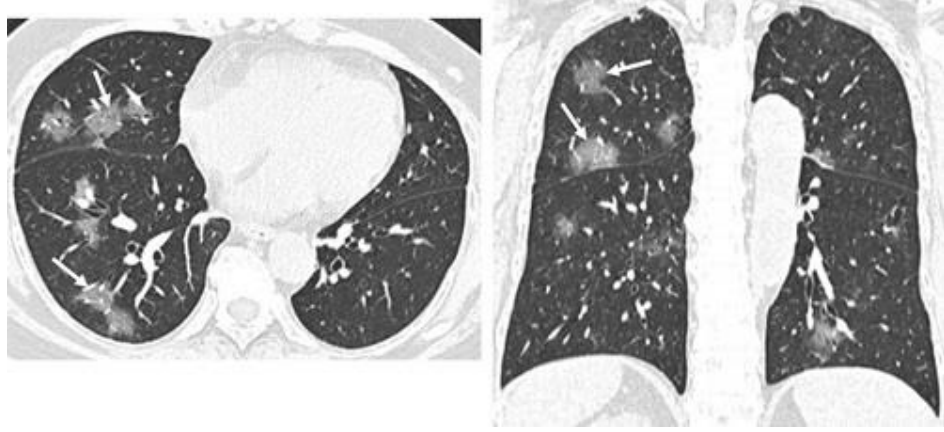
Wuhan'daki bir hastanede 4880 vakada COVID-19 enfeksiyonunun RT-PCR testinin genel pozitiflik oranı %38 olarak bulunmuştur (36). Orofaringeal sürüntüler için

pozitif PCR oranı çok yüksek değildir: COVID-19 doğrulanmış hastaların yalnızca %53,3'ünde oral sürüntü testleri pozitif çıkmıştır (37). Doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan 51 hastadan oluşan bir seride, boğaz sürüntüsü veya balgam örneklerinin ilk testinde hastaların %71'i RT-PCR testi pozitif olarak bulunmuştur (38).

RT-PCR sonuçları genellikle birkaç gün sonra (2-8 gün) pozitif hale gelir (39). Moleküler teşhise yönelik otomatik çözümler, çok sayıda numuneyi işleyebilir ve dalgalanan talebe ayak uyduracak şekilde ölçeklendirilebilir (40-42). SARS-CoV-2'nin tespiti için yüksek verimli bir platform olan cobas 6800'de moleküler bir testin iyi analitik performansı, hızlı ve güvenilir sonuçlar sunarken minimum uygulama süresiyle gözlemlenmiştir (43, 44). Mevcut laboratuvar testleri zaman alıcıdır ve ticari kitlerin eksikliği tanıyı geciktirmektedir. Yakın zamanda maruz kalmayla birlikte ateş, boğaz ağrısı, yorgunluk, öksürük veya nefes darlığı şikayeti olan hastalar için, negatif RT-PCR sonuçlarına rağmen göğüs bilgisayarlı tomografide (BT) COVID-19 enfeksiyonun tipik bulgularıyla teşhis edilmelidir (45).

2.1.5 COVID-19'da Radyolojik Görüntüleme

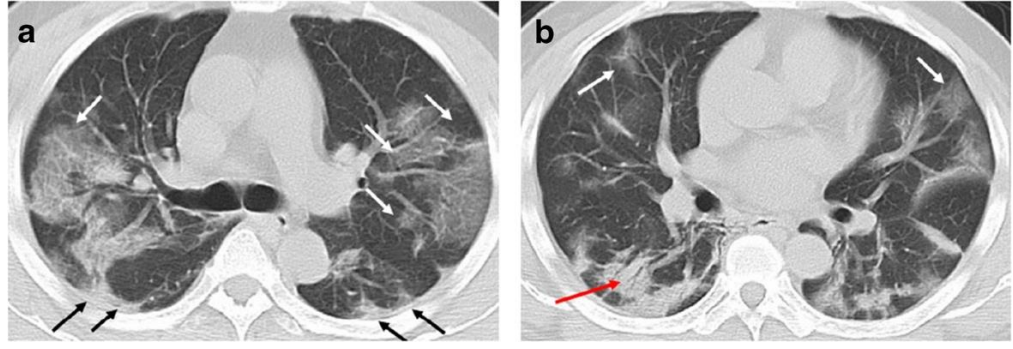
Yapılan bir çalışmada 1014 hastanın %59'unda pozitif RT-PCR sonucuna rastlanmıştır. %88'inde ise göğüs BT taramaları pozitif bulunmuştur (46). Tipik BT bulguları arasında, bazen dairesel morfoloji ve periferik akciğer dağılımı ile birlikte, iki taraflı pulmoner parankimal buzlu cam ve konsolidatif pulmoner opasiteler yer almaktadır (45).



Şekil 2. Toraks BT’de dairesel periferik buzlu cam tutulumları (47)

Yapılan başka bir çalışmada hastaların %86’sında buzlu cam opasiteleri veya konsolidasyon görülmüştür. İlk başvuruda yapılan göğüs BT taramalarında her iki akciğerin de tutulduğu (%76) ve birden fazla lobun (%71) etkilendiği belirlenmiştir (48). Göğüs BT taramasındaki akciğer anormallikleri, semptomların ilk başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra en şiddetli hale gelebilmektedir (49).

Göğüs BT taramaları, COVID-19’un ciddiyetini değerlendirmek için kullanılabilir. COVID-19 aynı zamanda asemptomatik hastalarda göğüs BT görüntüleme anormallikleriyle de kendini gösterir. Fokal tek taraflıdan, 1-3 hafta içinde konsolidasyonlara ilerleyen veya konsolidasyonlarla birlikte var olan yaygın iki taraflı buzlu cam opasitelerine doğru hızlı bir evrim gösterir. Görüntüleme özelliklerinin değerlendirilmesinin klinik ve laboratuvar bulgularıyla birleştirilmesi, COVID-19 pnömonisinin erken teşhisini kolaylaştırabilir (37, 39, 50).



Şekil 3. Toraks BT’de yaygın bilateral buzlu cam görünümü, hava bronkogramı (kırmızı ok) ve plevral kalınlaşmalar (siyah ok) (50)

Konsolidasyon, akciğerlerdeki hava keselerinin sıvı veya diğer maddelerle dolduğu ve bu bölgelerin daha yoğun hale geldiği bir radyolojik bulgu olarak görülebilir. COVID-19 hastalarında akciğerlerin bazı bölgelerinde konsolidasyon görülebilir. Akciğer bronşlarının daralması ve inflamasyon sonucu bronş ağacının daha belirgin hale gelmesi durumunu ifade eder. COVID-19'un ilerleyen dönemlerinde bronşiyal duvar kalınlaşması radyolojik görüntülerde gözlenebilir. COVID-19 hastalarının akciğerlerinde çoklu, farklı yerlerde bulunan enfekte bölgelerin olabileceği görülmüştür. Bu, akciğerlerin farklı bölgelerindeki inflamasyonun değişkenlik gösterebileceğini gösterir. Bu radyolojik bulgular sadece COVID-19 tanısı koymak için kullanılmamalıdır. Tanı, klinik belirtiler, laboratuvar testleri ve radyolojik görüntülemelerin bir araya getirilmesiyle yapılmalıdır. Ayrıca, COVID-19'un hafif veya semptomsuz vakalarda radyolojik bulguların daha az belirgin olabileceği unutmamalıdır. COVID-19'un radyolojik görüntülemesi, hastalığın seyrini izlemek, tedaviyi yönlendirmek ve komplikasyonları değerlendirmek için önemli bir araç olabilir, ancak tanı için tek başına yeterli değildir. Hastaların durumu klinik olarak değerlendirilmeli ve laboratuvar sonuçları da dikkate alınmalıdır (39, 46, 51, 52).



Şekil 4. Toraks BT’de bilateral periferik buzlu cam ve bronşial kalınlaşma (52)

2.2 COVID-19 Tedavisi

COVID-19 pandemisi, DSÖ örgütüne bildirilen vakalar göz önüne alındığında Mayıs 2024 tarihi itibarıyla 7 milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur. Her ne kadar daha önce SARS, MERS gibi koronavirüs nedenli salgınlar yaşanmış olsa da COVID-19 salgınının tüm dünyada hızlı yayılımı ve artan ölüm oranları ülkeleri yeni tedavi protokolleri ve rejimleri denemek zorunda bırakmıştır. Etkene yönelik aşuların hızla geliştirilmesi ve dünya çapında yaygın olarak uygulanabilmesi ile tedaviye yönelik yapılan öz verili bilimsel çalışmalar COVID-19’un mortalite ve morbiditesinde önemli azalmalar meydana getirmiştir (17, 53).

2.2.1. Antiviral Tedavi

COVID-19 pandemisi boyunca hastalığın tedavisi için zaman içinde çeşitli antiviral denenmiş ama birçoğunda yeterli etki görülememiş ve tedavi protokollerinden çıkarılmıştır.

Antiviral tedavi seçenekleri noktasında dönüm noktası sayılabilecek iki adet faz 3 randomize kontrollü çalışma vardır; MOVe-OUT ve EPIC-HR. Bu çalışmalarda ayaktan oral molnupiravir ve oral nimatrelvir-ritonavir hafif-orta şiddette COVID-19 hastalığı

olan, semptom başlagıcından itibaren ilk 5 gün içinde tedaviye başlanan aşısız hastalarda hastaneye yatış ve mortaliteyi sırasıyla %30 ve %89 azalttığı görülmüştür (54, 55).

Hong Kong'da yalnızca 60 yaş üstündeki ve yetersiz aşılanmış bireylerde yapılan bir çalışmada oral molnupiravir kullanımının hastaneye başvuru %28 azalttığı ve diğer bir çalışmada ise mortaliteyi %24 azalttığı gösterilmiştir (56, 57).

Birleşik Krallık'ta yapılan PANORAMIC çalışmasında ise oral molnupiravir tedavisinin diğer tedavilere oranla hastaneye yatış ve mortaliteyi bariz olarak azaltmadığı gösterilmiş ama iyileşme sürecini 4,2 gün kısalttığı gösterilmiştir (58).

Nirmatrelvir-ritonavir kombinasyonunun etkinliğini inceleyen bazı çalışmalar hastane başvurusunu %21-73, mortaliteyi ise %66-79 azalttığını göstermiştir. Çalışmaların alt grupları incelendiğinde 60 yaş altı veya tam doz aşılı bireylerde bariz klinik fayda gözlenmediği görülmüştür. Bununla birlikte 65 yaş üzeri, birden fazla komorbitesi olan, immünsüprese veya tam doz aşılanamayan bireylerde ise klinik fayda gözlenmiştir (59, 60).

PINETREE adı verilen ve ABD, İspanya, Danimarka ve Birleşik Krallık merkezli 64 kuruluştaki gerçekleştirilen, en az bir risk faktörüne sahip (diyabet, BMI \geq 30, HT, kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, kanser, kronik karaciğer yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı) ya da 60 yaşın üzerinde olan ve 7 gün içerisinde semptomları başlayan hastalarda intravenöz remdesivir tedavisinin mortaliteyi %87 azalttığı ve 1 ay içerisinde tekrarlayan hastane başvurularının %81 oranında azalttığı görülmüştür (61).

Bu üç antiviralin canlı virüs nötralizasyon analizlerinde virüsün omikron alt değişkenleri dahil olmak üzere etkili olduğu doğrulanmıştır (62).

2.2.2 Monoklonal Antikorlar

Çeşitli randomize çalışmalarda sotrovimab ve tixsagevimab kullanımının henüz hastaneye yatmamış ve aşılanmamış hastalarda kullanımının hastalığı ilerlemesini, hastaneye yatış ve mortaliteyi %50-80 azalttığı görülmüştür (63, 64).

ABD’de yapılan ve yüksek riskli popülasyon üzerinde ayaktan tedavi ile uygulanan Bebletovimab tedavisinin hastaların hastaneye yatış ve ölüm riskinin azaltmada hiç tedavi almayanlara göre net bir etkisi bununla birlikte diğer monoklonal antikör tedavilerini alan hastaların sonuçlarıyla benzer etki gösterdiği ortaya konulmuştur (65).

Bu veriler ışığında COVID-19’un erken evresinde hafif-orta semptomları olan risk grubundaki hastalar için bu monoklonal antikörlerin kullanımı destekleniyor olsa da 2022 yılının sonlarından itibaren dolaşımda yaygın olarak görülen omikron alt varyantlarına karşı in vitro olarak duyarlı olmadığı saptanmıştır (62).

2.2.3. İmmünmodülatör Tedavi

Ağır COVID-19 vakalarının yönetiminde güncel kılavuzlar kortikosteroidleri, interlökin-6 (IL-6) inhibitörlerini (tosilizumab) ve Janus-Kinaz inhibitörlerini (barisitinib) önermektedir (66).

Kortikosteroidler, ağır COVID-19 vakalarında sağ kalıma faydası bulunmuş ilk ilaçlardır. Son çalışmalar hastalığın ağır seyrinde standart kortikosteroid (günde 6 mg deksametazon) ile yüksek doz (günde 10-20 mg deksametazon) kullanımının mortalite açısından anlamlı farkı olmadığını göstermiştir (67, 68).

Şubat 2024 yılında yayınlanan ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) COVID-19 Tedavi Rehberinde hastalığın hızla ilerlediği veya sistemik inflamasyon yanıt sendromu (SIRS) geliştiği durumlarda kortikosteroid tedaviye ek olarak IL-6 inhibitörleri ve Janus-Kinaz inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir (69).

2.2.4. Antikoagülan Tedavi

COVID-19’a neden olan SARS-CoV-2 virüsü koagülopati ve bunun sonucunda tromboza neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Virüsün neden olduğu pıhtılaşmaya artan eğilim nedeniyle hastalarda solunum yolu patolojilerine ek olarak nörolojik ve kardiyolojik patolojiler de görülebilmektedir. Bu nedenle hastaların

tedavisinde, morbidite ve mortalitesinin azaltılmasında antikoagülan tedavinin önemli bir yeri vardır (70).

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nün güncel tedavi rehberinde hastaneye yatışı olan hastalarda kolay uygulanabilir, kısa yarı ömür ve düşük ilaç etkileşim riski nedeniyle Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) ve Unfraksiyone Heparin (UFH) kullanımı önerilmektedir. Oral antikoagülan ilaç etkileşimleri riski ve uzun yarı ömürlü olmaları nedeniyle ilk planda önerilmemiştir. Ayaktan tedavi planlanan hastalar içinse rutin olarak antikoagülan tedavi başlanması önerilmemiştir. Bununla birlikte venöz tromboemboli bulguları veya artmış tromboemboli riski olanlarda antikoagülan tedavinin başlanması önerilir (69).

Antikoagülan tedavi hastalığı hafif-orta şiddette geçirenler için taburculukta sonlandırılabilir. Artmış tromboembolizm riski olan hastalar için antikoagülan tedavi taburculuğu sonrasında en az 10 gün ya da tamamen iyileşme sağlanana kadar devam etmelidir. Hastalığı ağır şiddette geçiren ve uzun süre immobilizasyon öyküsü olan hastalarda antikoagülan tedavi tamamen iyileşene ve mobilizasyon sağlanana kadar devam etmelidir (70, 71).

2.3 COVID-19'da Nörolojik Semptom ve Bulguları

COVID-19'un neden olduğu hastalık, yeni tip bir Beta koronavirüs olan SARS-CoV-2 tarafından tetiklenir. Bu virüsün insandan insana hızlı yayılma yeteneği ve yüksek bulaşıcılığı pandemiye neden olmuş ve dünya genelinde büyük bir halk sağlığı krizine yol açmıştır. COVID-19, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir ve bazı vakalarda ciddi ARDS tablosuna yol açabilir. Bu sendrom, akciğerlerin ciddi şekilde hasar gördüğü ve solunum yetmezliği riskinin arttığı bir durumu ifade eder. Bu nedenle COVID-19'un ciddi sonuçlara yol açabilen bir hastalık olduğu vurgulanmaktadır (12).

COVID-19 salgını sırasında nörolojik semptomlar ve nörolojik hastalıkların COVID-19 hastalarında görüldüğü bildirilmiştir. Bu, hem merkezi sinir sistemi (beyin ve omurilik) hem de periferik sinir sisteminin (vücudun çeşitli bölgelerindeki sinirler) potansiyel olarak etkilendiğini göstermektedir. COVID-19 nöropatogenezinde bağışıklık

sistemi bozukluğu, sistemik bozukluğun neden olduğu n6rolojik hasar, renin-anjiotensin sistemi, enfeksiyona sistemik yanıt ve vir6s6n doğrudan etkileri suğlanmaktadır (72, 73).

Beyin dokusuna girdikten sonra vir6s, serebral korteks, striatum, beyin sapı, koroid pleksus gibi biręok beyin b6lgesinde dağıtılan anjiyotensin d6n6şt6r6c6 enzim-2 (ACE-2) resept6rlerini eksprese eden n6ronların yanı sıra n6ron olmayan h6crelerle (temel olarak astrositler, oligodendrositler ve endotel h6creleri) etkileşime girebilir (74, 75).

COVID-19 ile ilişkilendirilen bazı n6rolojik semptomlar ve hastalıklar; baş ağrısı, anosmi ve ageuzi, baş d6nmesi, baş kasılması, bilinę değişiklikleri, ensefalit ve ensefalopati, inme, periferik sinir hasarıdır. COVID-19'un n6rolojik etkileri hala daha fazla araştırmaya gerektiren bir konudur ve bu semptomların tam olarak nasıl geliştiiği ve yayıldığı netleştirmektedir. N6rolojik semptomların ve komplikasyonların, hastalığın ağırlığına ve bireysel fakt6rlere bağlı olarak değişebileceği unutulmamalıdır (4, 76-78).

2.3.1. Baş Ağrısı

COVID-19 hastalarında baş ağrısı sıkęa g6r6len bir semptomdur. Bu baş ağrısı, hafiften Őiddetliye kadar değişebilir. Yapılan bir meta-analiz ęalıřması, baş ağrısının COVID-19 hastalığından sonra %44 oranında devam ettiğini g6stermektedir. Akut enfeksiyon sırasında baş ağrısı zaten rapor edilmişse de COVID-19 sonrası bağlamda kalıcı baş ağrısının prevalansında artış vardır (79). Kronik ağrının Şiddeti de dahil olmak 6zere semptomları değerlendirmek için 6z bildirim araçları (6rn. Kısa Ağrı Envanteri) kullanılmalıdır. Klinik tabloya ve muayeneye bağlı olarak diğer nedenleri (6rn. romatolojik) dışlamak için kapsamlı bir laboratuvar incelemesi yapılabilir. Yapısal nedenleri dışlamak için bireysel vakalarda MR g6r6nt6leme yapılmalıdır. Bug6ne kadar, COVID-19 ile ilişkili baş ağrısı, kronik gerilim tipi baş ağrısına benzer Şekilde tedavi edilmektedir. Amitriptilin dahil profilaktik tedavi seçenekleri 6nerilmektedir (80).

2.3.2. Koku ve Tat Kaybı

Koku ve tat kaybı (anosmi ve aguzi), COVID-19'un sık rastlanan n6rolojik semptomları arasındadır. Bu semptomlar, hastalığın erken d6nemlerinde ortaya ęıkabilir.

COVID-19 sonrasında sıklıkla koku ve tat duyusunda azalma veya kayıp bildirilmektedir ve akut enfeksiyondan sonra 6 aydan daha uzun sürebilir (81).

2.3.3. Baş Dönmesi ve Dizartri

COVID-19 hastaları bazen baş dönmesi, dengesizlik ve dizartri yaşayabilirler. Çin'de daha önce yayınlanan bir araştırma, baş dönmesinin COVID-19'un en yaygın nörolojik belirtisi olduğunu ortaya çıkarmıştır (4). COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsünün nöroinvazif potansiyelinden dolayı baş dönmesinin meydana geldiği öne sürülmektedir (46). Baig ve ark., virüsün sinir dokusuna dolaşım yoluyla girdiğini ve kılcacal damar endotelinde bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlandığını öne sürmüşlerdir (72). Bunun dışında hipoksi, hiperkoagülopati ve immün aracılı saldırı, baş dönmesine yol açtığı öne sürülen diğer mekanizmaları arasındadır (73).

2.3.4. Bilinç Değişiklikleri ve Yorgunluk

Ağır COVID-19 vakalarında, bilinç değişiklikleri, konfüzyon ve deliryum gibi semptomlar görülebilir. Bu semptomlar genellikle hastanın solunum sıkıntısı yaşadığı dönemlerde daha yaygındır. Hem subakut aşamada hem de COVID-19 sonrasındaki ileri süreçte bulunan bilişsel eksiklikler, yürütücü işlevler, işlem hızı, kategori akıcılığı, hafıza kodlaması ve hatırlamayı içermektedir. Bu, başlangıçta hem hafif hem de şiddetli COVID-19 seyrine sahip hastalar için geçerlidir (79, 82, 83).

Bilişsel eksikliklerin aynı zamanda yorgunlukla birlikte var olduğu rapor edilmiştir. Bu durum genellikle somatik, bilişsel ve/veya psikolojik düzeyde ciddi şekilde sınırlayıcı, orantısız, öznel tükenmeye yol açar. Uyku veya dinlenme yoluyla yeterince düzenlenemeyen efor sonrası halsizlik ve efor intoleransı, yorgunluğun temel özellikleridir (84). Bu hastalarda Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) gibi bir bilişsel tarama değerlendirmesi yapılmalıdır. Patolojik sonuçlar tespit edilirse ve semptomlar birkaç ay boyunca günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) kısıtlamalarla birlikte devam ederse, ileri tetkik endikedir. Teşhis, hücre içi ve yüzey antijenlerine karşı CNS oto-antikorları ve nörodejeneratif belirteçler dahil olmak üzere serum ve beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesini, serebral görüntülemeyi ve ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmeyi içerir. Nörobilişsel semptomlar ile anti-nükleer antikorlar

(ANA) arasındaki anlamlı ilişki, COVID-19 sonrası sendromda otoimmünitinin etiyolojik bir kofaktör olduğunu gösterebilir. BOS'taki antinöral oto-antikorlar, bilişsel tarama değerlendirmesindeki patolojik performansla ilişkilidir (85). Mannoza bağlayıcı lektin ve artan interlökin-8 seviyeleri olası biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır ancak henüz rutin olarak kullanılmamaktadır (86).

Yorgunluğun ciddiyetini değerlendirmek için Yorgunluk Ölçeği (FS), Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (FSS) veya Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS) gibi öz bildirim anketleri kullanılmalıdır. Bugüne kadar viral yorgunluk ve bilişsel bozuklukların yanı sıra Miyaljik Ensefalomyelit/Kronik Yorgunluk Sendromu (ME/CFS) gibi ilgili durumlar için yerleşik ve etkili tıbbi tedavi seçenekleri bulunmamaktadır. Otoimmünite belirtileri varsa, riske ve beklenen faydaya bağlı olarak kortikosteroidler, intravenöz immünglobulinler veya terapötik aferez gibi terapötik yaklaşımlar uygulanabilir. Yorgunluğun nedensel tedavisi bilinmemektedir. Psikoterapötik veya psikofarmakolojik tedaviye ek olarak gevşeme teknikleri, orta düzeyde fiziksel aktivite, yeterli baş etme davranışı stratejilerinin kazanılması gibi ilaç dışı tedavi yaklaşımları önerilmektedir (87).

2.3.5. Ensefalit ve Ensefalopati

COVID-19 bazen ensefalit (beyin iltihabı) veya ensefalopati (beyin fonksiyonlarının bozulması) ile ilişkilendirilmiştir. Ensefalopati, tipik olarak konfüzyon, deliryumdan derin komaya kadar değişen bilinç değişiklikleriyle kendini gösteren yaygın beyin fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Ensefalopatili hastalarda ayrıca nöbetler, baş ağrısı veya ekstrapiramidal belirtiler gibi klinik belirtiler de görülebilir. Deliryum, dikkat ve farkındalıkta akut olarak gelişen, dalgalanan bir rahatsızlıktır. Deliryum genellikle COVID-19 hastalarında hafif ila orta şiddette ensefalopatinin yaygın bir belirtisidir. Ensefalopatinin etiyolojisi toksik, metabolik, anoksik-iskemik, sepsis ve inflamatuvar gibi birden fazla olabilir (88, 89).

2.3.6. İnme

COVID-19 hastalarında inme (felç) riski artabilir. Bu, kan pıhtılarının oluşumu veya kan damarlarının iltihaplanması nedeniyle gerçekleşebilir. COVID-19 hastalığının bir komplikasyonu olarak akut serebrovasküler hastalık, özellikle iskemik inme,

gözlemlenebilmektedir. Bu komplikasyonlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun vücudun diğer bölgelerine ve sistemlerine yayılmasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (90).

İskemik İnme: İskemik inme, beyindeki bir arterin tıkanması sonucu beyin dokusuna yeterli kan akışının sağlanamaması nedeniyle oluşan bir nörolojik olaydır. COVID-19 hastalarında görülen hiperkoagülabilite (kanın pıhtılaşma eğilimi) ve damar inflamasyonu gibi faktörler, iskemik inme riskini artırabilir (91).

Tromboembolizm: SARS-CoV-2 enfeksiyonu, tromboembolik olayların (pıhtıların damarları tıkanması) riskini artırabilir. Bu, beyindeki damarlarda tıkanıklığa neden olabileceği gibi, diğer organlardaki tıkanıklıklara da yol açabilir (92).

Vasküler İltihap: COVID-19, damarlar içinde inflamasyona yol açabilir ve bu da damarların tıkanmasına neden olabilir.

Hiperinflamasyon Sendromu: Bazı COVID-19 hastalarında şiddetli hiperinflamasyon sendromu (sitokin fırtınası) gelişebilir. Bu durum, damarların iltihaplanmasına ve tıkanmasına katkıda bulunabilir (93).

Pıhtılaşma Bozuklukları: COVID-19, bazı hastalarda pıhtılaşma bozukluklarına yol açabilir ve bu, damar tıkanıklıklarına ve inmelere zemin hazırlayabilir.

COVID-19 ile ilişkilendirilen bu vasküler komplikasyonlar, özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde veya hastalığın şiddetli seyrettiği durumlarda daha yaygın görülebilir. İskemik inmeler, COVID-19'un nörolojik komplikasyonları arasında özellikle dikkat çeken bir durumdur (94).

2.3.7. Periferik Sinir Hasarı

COVID-19 hastalarında periferik sinir hasarı, bazı vakalarda gözlenebilen bir nörolojik komplikasyondur. Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (beyin ve omurilik) dışındaki sinirleri içerir ve vücudun farklı bölgeleriyle iletişim kurar. COVID-19 ile ilişkilendirilen periferik sinir hasarı şunları içerebilir (95):

Guillain-Barré Sendromu: Guillain-Barré sendromu (GBS), periferik sinir sisteminin iltihaplanması sonucu gelişen bir hastalıktır. COVID-19 hastalarında nadiren

GBS görülmüştür. GBS, zayıflık, kas ağrıları, karıncalanma hissi ve bazen felç gibi belirtilerle karakterizedir (96).

Diğer Nöropatiler: COVID-19 ile ilişkilendirilen başka nöropatiler (sinir hasarı durumları) da rapor edilmiştir. Bunlar arasında akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, akut motor aksiyel nöropati ve akut motor-sensör nöropati gibi çeşitler bulunabilir (97).

Miyastenia Gravis: COVID-19 bazı hastalarda miyastenia gravis gibi otoimmün nöromusküler hastalıkların tetikleyici faktörü olabilir. Miyastenia gravis, kasların zayıflığına ve yorgunluğuna yol açar (98).

Diğer Sinir Sorunları: COVID-19'un neden olduğu iltihap ve otoimmün reaksiyonlar, periferik sinirleri etkileyebilir ve çeşitli nörolojik semptomlara yol açabilir. COVID-19 ile ilişkili periferik sinir hasarı, hastanın semptomlarına ve hastalığın şiddetine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Belirtiler, karıncalanma, uyuşukluk, kas güçsüzlüğü veya ağrı gibi çeşitli nörolojik semptomları içerebilir. Bu nörolojik komplikasyonlar, COVID-19 hastalarının daha yakından izlenmesini ve gerektiğinde nörolojik muayene ve testlerin yapılmasını gerektirebilir. Tedavi, spesifik semptomlara ve tanıya bağlı olarak değişebilir (99).

COVID-19, pnömoninin düzelmesinden önce bile periferik sinir sistemini etkileyebilir ve akut poliradikülonöropati tanı kriterlerini karşılayabilir (96). Stuart-Neto ve ark. tarafından 89 COVID-19 hastasının kayıtlarının incelendiği bir çalışmada şiddetli solunum rahatsızlığı olan 45 COVID-19 hastasından 3'ünde (%6,7) periferik nöropati geliştiği bildirilmiştir (100). Periferik sinir sistemi tutulumuna SARS-CoV-2'nin düzensiz sistemik bağışıklık tepkisi neden olabilir. COVID-19 ile ilişkili şiddetli pnömonisi olan hastalar, sekonder hemofagositik lenfositosis olarak da bilinen sistemik hiperinflamasyon özellikleri gösterebilir (100). Bu immün aracılı bulgular tipik olarak enfeksiyonun akut fazı geçtikten sonra ortaya çıkar (101).

3. MATERYAL METOT

Araştırmamız, Mart 2020 ile Mart 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Acil Servisine başvuran COVID-19 tanılı veya acil serviste COVID-19 tanısı alan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak incelenerek nörolojik semptom gösteren (baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, bilinç değişikliği, tat ve koku kaybı, güç kaybı vb.), Beyin BT ve Beyin MR gibi santral görüntülemeleri tetkik edilen, nöroloji ve nöroşirurji bölümüne konsülte edilen hastalar seçilerek elde edilmiştir.

Radyolojik değerlendirmeler beyin BT'yi ve beyin MRG'yi içeriyordu ve tüm laboratuvar testleri ve radyolojik testler hastanın klinik bakım ihtiyaçlarına göre yapılmıştır. Laboratuvar değerlerinin birim ve referans aralıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Laboratuvar değerlerinin referans aralığı

	Birim	Referans Aralığı
WBC	K/uL	4-10
HGB	g/dL	11-17
PLT	K/uL	100-380
NLR		0-3.13
CRP	mg/L	<3
INR		8-1.1
CKMB	U/L	26-308
Troponin	ng/ml	<0.04
D-Dimer	ug/mL	≤0.5
Fibrinojen	Mg/dL	200-400
Ferritin	ml/ng	20-500

Çalışmaya, nörolojik semptomun COVID-19 ilişkisini doğrulamak amacıyla COVID-19 tanısının bir hafta öncesinden başvuru esnasındaki şikayetlerine kadar nörolojik belirtiler gelişen tüm hastalar dahil edildi. Nörolojik özelliklerinin başka bir

tanıyla ilişkili olduğu doğrulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Mao ve ark.'nın çalışmalarında kabul ettikleri nörolojik semptomlar, hasta beyanına göre ve hastane bilgi sisteminden taranarak incelendi (4).

COVID-19 semptom ve bulguları, verilen tedavi, yoğun bakım ve mortalite hakkında veriler toplandı ve elektronik ortamda kaydedildi. Nörolojik belirtilerin COVID-19 ile ilişkili mi yoksa tesadüfi mi olduğu konusunda belirsizlik olması durumunda, bir nörolog tarafından yapılan bağımsız inceleme sonrasında fikir birliği sağlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda IBM SPSS Statistic Versiyon 25 For Windows programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değerler), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde Pearson ve Spearman Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sayısal testlerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis H, Mann Whitney-U testleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

COVID-19 tanısı alan hastalarda görülen nörolojik semptomların klinik özelliklerini incelenerek COVID-19 hastalığında nörolojik semptomlara dikkat çekmek ve öneminin vurgulanması amaçlanan bu çalışmada elde edilen bulgular bu bölümde yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen 231 hastanın sonuçları aşağıda verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların yaşlarına ilişkin bulgular Tablo 2’de verilmiştir. 18-96 yaş aralığında yer alan hastaların yaş ortalamaları $70,49 \pm 16,78$ ’dir. Hastaların 169’u (%73,2) 65 yaş ve üstüdür.

Tablo 2. Hastaların yaşlarına ilişkin bulgular

Değişkenler	Ort±s.s.	Medyan(min-max)	
Yaş ortalaması	$70,49 \pm 16,78$	73 (18-96)	
	n=231	%	
Yaş	65 yaş altı	62	26,8
	65 yaş ve üstü	169	73,2

Hastaların cinsiyet değişkenlerine ilişkin bulgular Tablo 3’te verilmiştir. Hastaların 138’i (%59,7) kadın, 93’ü (%40,3) erkektir.

Tablo 3. Hastaların cinsiyetlerine ilişkin bulgular

Değişkenler	n	%	
Cinsiyet	Kadın	138	59,7
	Erkek	93	40,3

Hastaların Beyin BT bulgularına ilişkin bulgular Tablo 4’te verilmiştir. 148 (%64,1) hastanın Beyin BT’sinde patolojik bulguya rastlanmamıştır. 74 (%32) hastanın Beyin BT’sinde patolojik bulguya rastlanılmıştır. 9 (%3,9) hastanın Beyin BT verileri yoktur. En sık rastlanan bulgu 49 hasta ile enfarkt olmuştur.

Tablo 4. Hastaların Beyin BT bulgularına ilişkin sonuçlar

Değişkenler		n	%
Beyin BT	Normal	148	64,1
	Enfarkt	49	21,2
	Kanama	8	3,5
	Kitle	6	2,6
	Fraktür	2	0,9
	Diğer *	9	3,9
	BT Yok	9	3,9
Beyin BT Bulguları	BT yok	9	3,9
	BT bulgu var	74	32
	BT bulgu yok	148	61,1
	Toplam	231	100

*(Apse, Yaşa Bağlı Spesifik Olmayan Değişiklikler, Kalsifikasyon vb.)

Hastaların beyin MR sonuçlarına ilişkin bulgular Tablo 5’te verilmiştir. Hastaların %50,5’inde (n=48) beyin MR bulguları vardı. 47 hastada beyin MR normal olarak sonuçlanmıştır. En sık rastlanan bulgu 45 (%19,4) hasta ile enfarkt olmuştur. Çalışmadaki 136 (%58,9) hastada Beyin MR çekilmediği görülmüştür.

Tablo 5. Hastaların Beyin MR bulgularına ilişkin sonuçlar

Değişkenler		n	%
Beyin MR	MR Yok	136	58,9
	Normal	47	20,3
	Enfarkt	45	19,4
	Kitle	3	1,4
Beyin MR Bulguları	MR yok	136	58,9
	Bulgu var	48	50,5
	Bulgu yok	47	49,5
	Toplam	95	100

Hastaların kan değerlerine ilişkin bulgular Tablo 6’da verilmiştir. Hastalara ait kan değerlerinin ortalaması; WBC (K/uL) 9,33±5,20, HGB (g/dL) 12,67±2,47, PLT (K/uL) 217,93±89,03, NLR 9,32±14,16, CRP (mg/L) 73,12±71,89, INR 1,21±0,46, CK-MB (U/L) 3,70±6,23, Troponin (ng/mL) 38,28±70,46, D-Dimer (ug/mL) 2145,85±4322,23, Fibrinojen (mg/dL) 453,04±197,85, Ferritin (ng/mL) 567,36±594,69’dir.

Tablo 6. Hastaların kan değerlerine ilişkin bulgular

Değişkenler	Ort±s.s.	Medyan(min-max)
WBC (K/uL)	9,33±5,20	8,29(0,35-38,01)
HGB (g/dL)	12,67±2,47	12,90(5-18)
PLT (K/uL)	217,93±89,03	203(1-726)
NLR	9,32±14,16	6,19(0,17-190)
CRP (mg/L)	73,12±71,89	52,67(0,31-376,33)
INR	1,21±0,46	1,09(0,72-5,23)
CK-MB (U/L)	3,70±6,23	1,79(0,30-46,0)
Troponin (ng/mL)	38,28±70,46	20,40(3-752)
D-Dimer (ug/mL) (n=116)	2145,85±4322,23	663,50(91-32285)
Fibrinojen (mg/dL) (n=50)	453,04±197,85	444(169-1115)
Ferritin (ng/mL)	567,36±594,69	372(5,51-2687)

Hastaların başvuru sonrası aldığı tanılara ilişkin bulgular Tablo 7’de verilmiştir. Tanı semptomlarının başında 36 (% 15,6) hasta ile SVO yer alırken ikinci sırada 8 (%3,4) hasta ile akut böbrek yetmezliği (ABY) gelmiştir.

Tablo 7. Hastaların başvuru sonrası aldığı tanılara ilişkin bulgular

Tanı	n	%
Serebrovasküler Olay (SVO)	36	15,6
Akut böbrek yetmezliği (ABY)	8	3,4
Geçici İskemik Atak (TİA)	5	2,1
Genel durum bozukluğu	5	2,1
Pulmoner emboli	5	2,1
Subdural hematoma	4	1,7
Baş ağrısı	3	1,3
Aspirasyon pnömonisi	3	1,3
Düşme	3	1,3
Hiponatremi	3	1,3
Senkop	3	1,3
Pulmoner emboli	3	1,3
İntrakranial kitle	2	0,9
İntraparankimal kanama	2	0,9
Sepsis	2	0,9
Subaraknoid kanama	2	0,9
Kardiyak yüklenme	2	0,9
Diğer*	16	6,4

* (Hepatik ensafalaopati, Chron atak, epileptik nöbet, febril nötropeni, gastrointestinal kanama, mukormikoz, nötropenik ateş, polinöropati, transvers miyelit, pyelonefrit)

Hastaların semptomlarına ilişkin bulgular Tablo 8’de verilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında 108 (%46,8) bilinç bulanıklığı gözlemlendi. Buna ek olarak; 67(%29) hastada güçsüzlük, 46 (%19,9) hastada genel durum bozukluğu, 79 (%34,2) hastada dispne, 39 (%16,9) hastada senkop, 37 (%16) hastada baş ağrısı vardı.

Tablo 8. Hastaların semptomlarına ilişkin bulgular

Semptomlar	n	%
Bilinç bulanıklığı	108	46,8
Dispne	79	34,2
Güçsüzlük	67	29
Koku-tat bozukluğu	55	23,8
Genel durum bozukluğu	46	19,9
Senkop	39	16,9
Baş ağrısı	37	16
Konuşma bozukluğu	25	10,8
Bulantı-kusma	24	10,4
Baş dönmesi	21	9,1
Ateş	14	6,1
Nöbet	9	3,9
İnkontinans	7	3
Denge kaybı	4	1,7
Öksürük	4	1,7
Presenkop	2	0,9
Halüsinasyon	2	0,9
Genel vücut ağrısı	2	0,9
İshal	2	0,9
Yüzde kayma	2	0,9
Diğer *	7	2,8

* (Gözde kapanma-midriasis, Görme bozukluğu, Hemoptizi, Nefes darlığı, Göğüs ağrısı, Hıçkırık, Yutma güçlüğü)

Hastaların acil servisteki müdahalelerinin sonlanımlarına ilişkin bulgular Tablo 9'da verilmiştir. Sonlanımlarda 83 (%35,9) hasta ile yoğun bakım yatışı başta gelmektedir. Bunu sırasıyla; 78(%33,8) hasta ile taburcu, 57 (%24,7) hasta ile servis yatışı, 6 (%2,6) hasta ile vefat izlendi. 7(%3) hastanın sonlamın ilişkin veri bulunmadı.

Tablo 9. Hastaların acil servisteki müdahalelerinin sonlanımlarına ilişkin bulgular

Sonlanım	n	%
Taburcu	78	33,8
Servis yatışı	57	24,7
Vefat	6	2,6
Yoğun bakım yatışı	83	35,9
Veri bulunmayan	7	3
Toplam	231	100

Hastaların başvuru semptomları ile SVO tanısı alma durumlarının karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 10’da verilmiştir. SVO tanısı alan 36 hastanın tümünde baş ağrısı semptomu bulunmamaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,003$). SVO tanısı almayan hastaların 170’inde güçsüzlük yokken, 25’inde güçsüzlük semptomu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). SVO tanısı almayan hastaların 184’ünde konuşma bozukluğu yokken, 11’inde mevcuttu. SVO tanısı almış olan hastaların 26’sında konuşma bozukluğu yokken, 10’unda konuşma bozukluğu gözlemlendi. Buna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). SVO tanısı almayan hastaların 166’sında halsizlik yokken, 29’unda mevcuttu. SVO tanısı almış olan hastaların 35’inde halsizlik yokken, 1’inde halsizlik gözlemlendi. Buna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,032$).

Tablo 10. Hastaların başvuru semptomları ile SVO tanısı alma durumlarının karşılaştırılması

Semptom		SVO yok (n=195)	SVO var (n=36)	p
Ateş	Yok	183 (%79,2)	35 (%15,2)	0,368
	Var	12 (%5,2)	1 (%0,4)	
İnkontinans	Yok	189 (%81,8)	35 (%15,2)	0,701
	Var	6 (%2,6)	1 (%0,4)	
Baş dönmesi	Yok	177 (%76,6)	34 (%14,7)	0,367
	Var	18 (%7,8)	2 (%0,9)	
Bulantı/kusma	Yok	176 (%76,2)	34 (%14,7)	0,331
	Var	19 (%8,2)	2 (%0,9)	
Baş ağrısı	Yok	164 (%71)	36 (%15,6)	0,003
	Var	31 (%13,4)	0	
Bilinç bulanıklığı	Yok	104 (%45)	19 (%8,2)	0,547
	Var	91 (%39,4)	17 (%7,4)	
Güçsüzlük	Yok	170 (%73,6)	18 (%7,8)	<0,001
	Var	25 (%10,8)	18 (%7,8)	
Solunum sıkıntısı	Yok	123 (%53,2)	29 (%12,5)	0,052
	Var	72 (%31,2)	7 (%3,0)	
Genel durum bozukluğu	Yok	167 (%72,3)	28 (%12,1)	0,171
	Var	28 (%12,1)	8 (%3,5)	
Konuşma bozukluğu	Yok	184 (%79,7)	26 (%11,3)	<0,001
	Var	11 (%4,8)	10 (%4,3)	
Halsizlik	Yok	166 (%71,9)	35 (%15,2)	0,032
	Var	29 (%12,6)	1 (%0,4)	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların başvuru semptomları ile başvuru sonuçlarının karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 11'de verilmiştir. Ateşi olan 12 hastanın %25'i (3 hasta) servise yatmış, %41,7'si (5 hasta) taburcu edilmiş ve %33,3'ü (4 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. İnkontinansı olan 6 hastanın %33,3'ü (2 hasta) servise yatmış, %50'si (3 hasta) taburcu edilmiş ve %16,7'si (1 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. Baş dönmesi olan 20 hastanın %20'si (4 hasta) servise yatmış, %60'ı (12 hasta) taburcu edilmiş ve %20'si (4 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. Bulantı/kusma yaşayan 20 hastanın %40'ı (8 hasta) servise yatmış, %45'i (9 hasta) taburcu edilmiştir. Baş ağrısı olan 30 hastanın %23,3'ü (7 hasta) servise yatmış, %70'i (21 hasta) taburcu edilmiş ve %6,7'si (2 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. Bilinç bulanıklığı olan 104 hastanın %4,8'i (5 hasta) vefat etmiş, %21,2'si (22 hasta) servise yatmış, %20,2'si (21 hasta) taburcu edilmiş ve %53,8'i (56 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. Güçsüzlük yaşayan 42 hastanın %21,4'ü (9 hasta) servise yatmış, %38,1'i (16 hasta) taburcu edilmiş ve %40,5'i (17 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. Solunum sıkıntısı olan 62 hastanın %6,5'i (4 hasta) vefat etmiş, %12,9'u (8 hasta) servise yatmış, %14,5'i (9 hasta) taburcu edilmiş ve %66,1'i (41 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. Senkop yaşayan 22 hastanın %25,8'i (8 hasta) servise yatmış, %54,8'i (17 hasta) taburcu edilmiştir. Genel durum bozukluğu olan 36 hastanın %5,6'si (2 hasta) vefat etmiş, %27,8'si (10 hasta) servise yatmış ve %58,3'si (21 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. Konuşma bozukluğu olan 21 hastanın %38,1'i (8 hasta) servise yatmış, %28,6'si (6 hasta) taburcu edilmiş ve %33,3'si (7 hasta) yoğun bakıma yatmıştır. Halsizlik yaşayan 21 hastanın %33,3'si (9 hasta) servise yatmış ve %48,1'si (13 hasta) taburcu edilmiştir.

Bu veriler, özellikle bilinç bulanıklığı ve solunum sıkıntısı gibi semptomların yoğun bakıma yatma oranlarının yüksek olduğunu, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi semptomların ise daha çok taburculukla sonuçlandığını göstermektedir. Genel durum bozukluğu ve güçsüzlük gibi semptomlar da yüksek yoğun bakım yatış oranları ile dikkat çekmektedir.

Tablo 11. Hastaların başvuru semptomları ile başvuru sonlanımlarının karşılaştırılması

Semptom		Vefat	Servise yatış	Taburculuk	Yoğun bakım yatış
Ateş	Yok	6 (%2,7)	54 (%24,1)	73 (%32,6)	79 (%35,3)
	Var	0	3 (%1,3)	5 (%2,2)	4 (%1,8)
İnkontinans	Yok	6 (%2,7)	55 (%24,6)	75 (%33,5)	82 (%36,6)
	Var	0	2 (%0,9)	3 (%1,3)	1 (%0,4)
Baş dönmesi	Yok	6 (%2,7)	53 (%23,7)	66 (%29,5)	79 (%35,3)
	Var	0	4 (%1,8)	12 (%5,4)	4 (%1,8)
Bulantı-kusma	Yok	6 (%2,7)	49 (%21,9)	69 (%30,8)	80 (%35,7)
	Var	0	8 (%3,6)	9 (%4,0)	3 (%1,3)
Baş ağrısı	Yok	6 (%2,7)	50 (%22,3)	57 (%25,4)	81 (%36,2)
	Var	0	7 (%3,1)	21 (%9,4)	2 (%0,9)
Bilinç bulanıklığı	Yok	1 (%0,4)	35 (%15,6)	57 (%25,4)	27 (%12,1)
	Var	5 (%2,2)	22 (%9,8)	21 (%9,4)	56 (%25)
Güçsüzlük	Yok	6 (%2,7)	48 (%21,4)	62 (%27,7)	66 (%29,5)
	Var	0	9 (%4)	16 (%7,1)	17 (%7,6)
Solunum sıkıntısı	Yok	2 (%0,9)	49 (%21,9)	69 (%30,8)	42 (%18,8)
	Var	4 (%1,8)	8 (%3,6)	9 (%4)	41 (%18,3)
Senkop	Yok	6 (%2,6)	49 (%21,9)	61 (%27,2)	77 (%34,4)
	Var	0	8 (%3,6)	17 (%7,6)	6 (%2,7)
Genel durum bozukluğu	Yok	4 (%1,8)	47 (%21)	75 (%33,5)	62 (%27,7)
	Var	2 (%0,9)	10 (%4,5)	3 (%1,3)	21 (%9,4)
Konuşma bozukluğu	Yok	6 (%2,7)	49 (%21,9)	72 (%32,1)	76 (%33,9)
	Var	0	8 (%3,6)	6 (%2,7)	7 (%3,1)
Halsizlik	Yok	6 (%2,7)	48 (%21,4)	65 (%29)	78 (%34,8)
	Var	0	9 (%4)	13 (%5,8)	5 (%2,2)

Hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin Beyin BT semptom varlığı durumu ile karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 12’de verilmiştir. Beyin BT’de semptom bulunma durumu yaş ve cinsiyet değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin Beyin BT bulgusu varlığı durumu ile karşılaştırılması

Beyin BT		BT normal (n=148)	BT Bulgu var (n=74)	p
Yaş	65 yaş altı	39 (%7,6)	21 (%9,5)	0,433
	65 yaş ve üstü	109 (%49,1)	53 (%23,9)	
Cinsiyet	Kadın	89 (%40,1)	43 (%19,4)	0,441
	Erkek	59 (%26,6)	31 (%14)	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin MR semptom varlığı durumu ile karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 13'te verilmiştir. MR'de semptom bulunma durumu yaş ve cinsiyet değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin Beyin MR bulgusu varlığı durumu ile karşılaştırılması

Beyin MR		MR normal (n=47)	MR Bulgu var (n=48)	p
Yaş	65 yaş altı	10 (%10,5)	9 (%9,5)	0,479
	65 yaş ve üstü	37 (%38,9)	39 (%41,1)	
Cinsiyet	Kadın	34 (%35,8)	26 (%27,4)	0,052
	Erkek	13 (%13,7)	22 (%23,2)	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin COVID-19 pnömonisi tanısı alma durumu ile karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 14'te verilmiştir. Toraks BT'de COVID-19 tutulumu bulunan hastaların 35'i 65 yaş altı yaşta, 126'sı 65 yaş ve üstü yaşta ve buna göre COVID-19 pnömonisi tanısı alma durumu yaşa göre anlamlı farklıydı ($p=0,007$). COVID-19 pnömonisi tanısı alma durumu cinsiyet değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin Toraks BT’de COVID-19 tutulum durumu ile karşılaştırılması

Toraks BT Tutulumu		Var (n=161)	Yok (n=70)	p
Yaş	65 yaş altı	35 (%15,2)	27 (%11,7)	0,007
	65 yaş ve üstü	126 (%54,5)	43 (%18,6)	
Cinsiyet	Kadın	64 (%27,7)	29 (%12,6)	0,462
	Erkek	97 (%42)	41 (%17,7)	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin SVO tanısı alma durumu ile karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 15’te verilmiştir. SVO tanısı alan 36 hastadan 5’i 65 yaş altıyken, 31’i 65 yaş ve üstüydü ve SVO tanısı alma durumu yaşa göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,039$). SVO tanısı alma durumu cinsiyet değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 15. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin SVO tanısı alma durumu ile karşılaştırılması

SVO tanısı		Tanı var (n=36)	Tanı yok (n=195)	p
Yaş	65 yaş altı	5 (%2,2)	57 (%24,7)	0,039
	65 yaş ve üstü	31 (%13,4)	138 (%59,7)	
Cinsiyet	Kadın	17 (%7,4)	76 (%32,9)	0,228
	Erkek	19 (%8,2)	119 (%51,5)	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin bilinç bulanıklığı semptomu alma durumu ile karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 16’da verilmiştir. Bilinç bulanıklığı semptomu alma durumu yaş değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ($p<0,001$). Hastalarda bilinç bulanıklığı semptomu 65 yaş ve üstü hastalarda daha fazla görüldü. Bilinç bulanıklığı semptomu alma durumu cinsiyet değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 16. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin bilinç bulanıklığı semptomu bulunma durumu ile karşılaştırılması

Bilinç bulanıklığı		Tanı var (n=108)	Tanı yok (n=123)	p
Yaş	65 yaş altı	14 (%6,1)	48 (%20,8)	<0,001
	65 yaş ve üstü	94 (%40,7)	75 (%32,5)	
Cinsiyet	Kadın	38 (%16,5)	55 (%23,8)	0,090
	Erkek	70 (%30,3)	68 (%29,4)	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin güçsüzlük semptomu alma durumu ile karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 17’de verilmiştir. Güçsüzlük semptomu alma durumu yaş ve cinsiyet değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 17. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin güçsüzlük semptomu bulunma durumu ile karşılaştırılması

Güçsüzlük		Tanı var (n=43)	Tanı yok (n=188)	p
Yaş	65 yaş altı	9 (%3,9)	53 (%22,9)	0,220
	65 yaş ve üstü	34 (%14,7)	135 (%58,4)	
Cinsiyet	Kadın	16 (%6,9)	77 (%33,3)	0,392
	Erkek	27 (%11,7)	111 (%48,1)	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların yaş ve cinsiyet değişkenlerinin, acil servisteki müdahalelerinin sonlanımlarıyla karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 18’de verilmiştir. Hastaların acil servisteki müdahalelerinin sonlanımları vefat olanların tümü 65 yaş ve üstü yaşta idi. Servise yatırılış verilen 57 hastadan 44’ü; taburcu edilen 78 hastadan 47’si; yoğun bakıma yatırılış verilen 83 hastadan 67’si 65 yaş ve üstü yaşta idi. Vefat eden hastaların tümü

kadıncı. Servise yatışı verilen 57 hastadan 35'i; taburcu edilen 78 hastadan 47'si; yoğun bakıma yatışı verilen 83 hastadan 48'i kadındı.

Tablo 18. Hastaların yaş ve cinsiyet değişkeni verilerinin sonlanım durumu ile karşılaştırılması

Sonlanım		Vefat	Servise yatış	Taburculuk	Yoğun bakım yatış
Yaş	65 yaş altı	0	13 (%5,8)	31 (%13,8)	16 (%7,1)
	65 yaş ve üstü	6 (%2,7)	44 (%19,6)	47 (%21)	67 (%29,9)
Cinsiyet	Kadın	6 (%2,7)	35 (%15,6)	47 (%21)	48 (%21,4)
	Erkek	0	22 (%9,8)	31 (%13,8)	35 (%15,6)

Hastaların Beyin BT bulgusu olması ile kan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 19'da verilmiştir. Kan değerleri ile BT sonucu semptom belirlenmesi durumunun karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 19. Beyin BT bulgusu varlığı durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması

Beyin BT	Bulgu var	Bulgu yok	p
WBC (K/uL)	9,49±5,23	9,39±5,25	0,854
HGB (g/dL)	12,72±2,47	12,64±2,50	0,828
PLT (K/uL)	226,56±89,85	212,44±80,24	0,243
NLR	8,09±5,94	10,14±17,12	0,324
CRP (mg/L)	77,96±80,65	70,11±68,60	0,456
INR	1,16±0,30	1,24±0,53	0,290
CK-MB (U/L)	3,69±7,14	3,65±5,91	0,973
Troponin (ng/mL)	32,37±28,73	40,22±81,54	0,526
D-Dimer (ug/mL)	1748,19±2367,83	2190,44±4608,78	0,608
Fibrinojen (mg/dL)	542,18±256,88	425,39±175,29	0,088
Ferritin (ng/mL)	518,24±556,99	579,64±610,66	0,785

Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların Beyin MR bulgusu varlığı durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 20’de verilmiştir. WBC (K/uL) değerleri MR sonucu semptom belirlenmesi durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ($p=0,025$). MR sonucu semptom belirlenen hastaların WBC (K/uL) değerleri daha yüksekti. D-Dimer (ug/mL) değerleri MR sonucu semptom belirlenmesi durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ($p=0,034$). MR sonucu semptom belirlenen hastaların D-Dimer (ug/mL) değerleri daha yüksekti.

Tablo 20. Beyin MR bulgusu varlığı durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması

Beyin MR	Bulgu var	Bulgu yok	p
WBC (K/uL)	9,60±4,27	7,69±3,81	0,025
HGB (g/dL)	12,05±3,11	12,44±2,47	0,499
PLT (K/uL)	222,26±92,02	215,53±87,45	0,717
NLR	9,07±8,69	7,35±4,80	0,237
CRP (mg/L)	73,53±79,08	61,53±55,58	0,397
INR	1,15±0,20	1,15±0,23	0,892
CK-MB (U/L)	5,00±10,05	2,69±3,05	0,181
Troponin (ng/mL)	42,20±39,82	31,77±64,55	0,414
D-Dimer (ug/mL)	2306,62±2880,35	895,35±1051,12	0,034
Fibrinojen (mg/dL)	473,09±298,11	460,62±164,90	0,903
Ferritin (ng/mL)	631,58±428,33	1092,13±958,34	0,291

Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastalar Toraks BT’lerinde COVID-19 tutulumu olma durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 21’de verilmiştir. Ferritin (ng/mL) değerleri COVID-19 pnömonisi tanısı alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ($p=0,017$). Buna göre COVID-19 pnömonisi tanısı alanların Ferritin (ng/mL) değerleri daha yüksekti.

Tablo 21. Toraks BT’de COVID-19 tutulumu olma durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması

Toraks BT tutulumu	Var	Yok	p
WBC (K/uL)	9,15±4,57	9,75±6,39	0,425
HGB (g/dL)	12,74±2,47	12,52±2,49	0,545
PLT (K/uL)	216,05±88,37	222,10±91,84	0,639
NLR	9,83±16,53	8,18±6,24	0,419
CRP (mg/L)	68,86±69,47	82,54±76,67	0,187
INR	1,19±0,35	1,25±0,64	0,422
CK-MB (U/L)	3,64±6,84	3,80±4,86	0,878
Troponin (ng/mL)	33,79±45,82	47,10±103,03	0,251
D-Dimer (ug/mL)	2172,78±4507,49	2086,03±3939,28	0,921
Fibrinojen (mg/dL)	421,16±175,38	509,72±226,76	0,130
Ferritin (ng/mL)	637,01±635,36	288,76±264,29	0,017

Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

SVO tanısı alma durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 22’de verilmiştir. Ferritin (ng/mL) değerleri SVO tanısı alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı (p<0,001). Buna göre SVO tanısı alanların Ferritin (ng/mL) değerleri daha düşüktü.

Tablo 22. SVO tanısı alma durumu ile kan değerlerinin karşılaştırılması

SVO tanısı	SVO var	SVO yok	p
WBC (K/uL)	10,17±5,21	9,18±5,19	0,302
HGB (g/dL)	12,69±2,19	12,67±2,53	0,959
PLT (K/uL)	230,69±95,50	215,58±88,18	0,359
NLR	8,99±6,32	9,38±15,17	0,881
CRP (mg/L)	93,30±96,42	69,40±66,06	0,167
INR	1,11±0,195	1,23±0,496	0,184
CK-MB (U/L)	4,76±8,98	3,46±5,45	0,303
Troponin (ng/mL)	59,24±135,06	33,65±45,06	0,313
D-Dimer (ug/mL)	2697,57±7076,84	2023,89±3480,88	0,520
Fibrinojen (mg/dL)	418,40±175,55	461,70±204,17	0,541
Ferritin (ng/mL)	181,95±120,80	626,65±120,80	<0,001

Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Bilinç bulanıklığı semptomunun olması ile kan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 23'te verilmiştir. Hastaların CRP (mg/L) değerleri bilinç bulanıklığı semptomu bulunma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ($p=0,050$). Bilinç bulanıklığı semptomu saptanan hastaların CRP (mg/L) değerleri daha yüksekti. Hastaların CK-MB değerleri bilinç bulanıklığı semptomu bulunma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ($p=0,027$). Bilinç bulanıklığı semptomu bulunan hastaların CK-MB değerleri daha yüksekti.

Tablo 23. Bilinç bulanıklığı semptomu ile kan değerlerinin karşılaştırılması

Bilinç bulanıklığı	Var	Yok	p
WBC (K/uL)	9,55±5,10	9,10±5,31	0,517
HGB (g/dL)	12,51±2,75	12,84±2,14	0,315
PLT (K/uL)	214,85±86,17	221,20±92,81	0,595
NLR	10,82±18,56	7,72±6,663	0,101
CRP (mg/L)	82,21±76,57	63,45±65,52	0,050
INR	1,26±0,43	1,16±0,49	0,116
CK-MB (U/L)	4,59±7,91	2,60±2,77	0,027
Troponin (ng/mL)	46,32±88,68	28,52±36,46	0,105
D-Dimer (ug/mL)	2645,22±4960,32	1463,04±3178,45	0,146
Fibrinojen (mg/dL)	458,96±195,49	445,50±205,17	0,814
Ferritin (ng/mL)	581,36±634,38	548,20±552,15	0,856

Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımlarının kan değerleriyle karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 24'te verilmiştir. Hastaların PLT (K/uL) değerleri acil servisteki müdahale sonlanımlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ($p=0,006$). Anlamlı farklılık acil servisteki müdahalesi sonrası taburcu ve vefat sonlanımları arasındadır. Acil servisteki müdahalesi sonrası taburcu ile sonlanan hastaların PLT (K/uL) değerleri vefat hastalardan daha yüksek bulundu. Hastaların CRP (mg/L) değerleri acil servisteki müdahale sonlanımlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ($p=0,050$). Anlamlı farklılık acil servisteki müdahalesi sonrası vefat ve taburcu

sonlanımları arasındadır. Acil servisteki müdahalesi sonrası vefat ile sonlanan hastaların CRP (mg/L) değerleri taburcu hastalardan daha yüksek bulundu.

Tablo 24. Hastaların acil servisteki müdahalelerinin sonlanımları ile kan değerlerinin karşılaştırılması

Sonlanım	Servis Yatışı	Taburcu	Yoğun bakım Yatışı	Vefat	p
WBC (K/uL)	10,07±6,70	9,56±4,75	8,78±4,79	7,80±2,82	0,446
HGB (g/dL)	12,08±2,75	12,55±2,40	13,21±2,35	12,97±1,47	0,066
PLT (K/uL)	216,04±79,84	242,86±100,53	194,65±79,55	187,86±46,79	0,006
NLR	10,25±8,32	8,09±6,06	7,72±8,13	9,56±3,69	0,244
CRP (mg/L)	92,77±86,60	61,57±61,02	66,43±66,15	99,40±67,57	0,050
INR	1,24±0,66	1,18±0,35	1,23±0,42	1,13±0,17	0,827
CK-MB (U/L)	4,46±8,30	3,99±5,57	3,02±5,66	1,68±1,39	0,592
Troponin (ng/mL)	64,55±123,64	34,75±36,04	27,58±48,29	15,62±9,89	0,065
D-Dimer (ug/mL)	1780,33±2383,55	2795,20±4724,83	1921,22±5370,46	2181,80±3153,99	0,767
Fibrinojen (mg/dL)	472,13±190,14	449,46±250,78	436,06±165,95	469,50±243,02	0,962
Ferritin (ng/mL)	581,74±383,82	412,83±623,52	674,09±654,08	1580,00	0,251

Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır.

Anlamli olanlar arasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

PLT (K/uL) anlamlılığı Servis yatış, Taburcu ile Vefat arasında anlamlı.

Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımlarının Beyin BT bulgusu varlığı durumuyla karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 25'te verilmiştir. Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımları, BT semptom varlığı durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 25. Beyin BT patolojik bulgu durumu ile sonlanımların karşılaştırılması

Sonlanım	Beyin BT		p
	Normal	Bulgu Var	
Vefat	4 (%1,7)	1 (%0,4)	0,682
Servis Yatışı	32 (%13,9)	22 (%9,5)	
Taburcu	51 (%22,1)	24 (%10,4)	
Yoğun bakım Yatışı	56 (%24,2)	25 (%10,8)	
Tedavi ret	5 (%2,2)	2 (%0,9)	
Toplam	148	74	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımlarının Beyin MR bulgusu varlığı durumuyla karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 26’da verilmiştir. Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımları, MR semptom varlığı durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 26. Beyin MR patolojik bulgu durumu ile sonlanımların karşılaştırılması

Sonlanım	Beyin MR			p
	MR yok	Normal	Bulgu Var	
Vefat	4 (%1,7)	1 (%0,4)	1 (%0,4)	0,094
Servis Yatışı	30 (%13)	13 (%5,6)	14 (%6,1)	
Taburcu	53 (%22,9)	18 (%7,8)	7 (%3)	
Yoğun bakım Yatışı	47 (%20,3)	13 (%5,6)	23 (%10)	
Tedavi ret	2 (%0,9)	2 (%0,9)	3 (%1,3)	
Toplam	136	47	48	

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımlarının COVID-19 pnömonisi tanı alma durumuyla karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 27’de verilmiştir. Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımları, COVID-19 pnömonisi tanı alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 27. Toraks BT tutulumu ile sonlanımların karşılaştırılması

Sonlanım	Toraks BT tutulumu		p
	Var	Yok	
Vefat	5 (%2,2)	1 (%0,4)	
Servis Yatışı	39 (%16,9)	18 (%7,8)	
Taburcu	47 (%20,3)	31 (%13,4)	0,147
Yoğun bakım Yatışı	65 (%28,1)	18 (%7,8)	
Tedavi ret	5 (%2,2)	2 (%0,9)	
Toplam	161	70	231

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımlarının SVO tanı alma durumuyla karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 28’de verilmiştir. Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımları, SVO tanı alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmadı ($p>0,05$).

Tablo 28. SVO tanı alma durumu ile sonlanımların karşılaştırılması

Sonlanım	SVO		P
	Var	Yok	
Vefat	1 (%0,4)	5 (%2,2)	
Servis Yatışı	9 (%3,9)	48 (%20,8)	
Taburcu	5 (%2,2)	73 (%31,6)	0,055
Yoğun bakım Yatışı	19 (%8,2)	64 (%27,7)	
Tedavi ret*	2 (%0,9)	5 (%2,2)	
Toplam	36	195	231

Ki-kare testi uygulanmıştır.

*Sonlanım durumları öngörülemediği için Ki-Kare testine alınmamıştır.

Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımlarının bilinç bulanıklığı semptomu bulunması durumunun karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 29’da verilmiştir.

Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımları ile bilinç bulanıklığı semptomu bulunması durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı (p<0,001). Bilinç bulanıklığı bulunan 108 hastanın 5'i vefat etmiş, 56'sı yoğun bakıma, 22'si servise yatış verilmiştir.

Tablo 29. Bilinç bulanıklığı semptomu bulunması durumu ile sonlanımların karşılaştırılması

Sonlanım	Bilinç bulanıklığı		p
	Semptom var	Semptom yok	
Taburcu	21 (%9,1)	57 (%24,7)	
Servis Yatışı	22 (%9,5)	35 (%15,2)	
Yoğun bakım Yatışı	56 (%24,2)	27 (%11,7)	<0,001
Vefat	5 (%2,2)	1 (%0,4)	
Tedavi ret	4 (%1,7)	3 (%1,3)	
Toplam	108	123	231

Ki-kare testi uygulanmıştır.

Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımlarının güçsüzlük semptomu bulunması durumuyla karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 30'da verilmiştir. Hastaların acil servisteki müdahale sonlanımları, güçsüzlük semptomu bulunması durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo 30. Güçsüzlük semptomu bulunması durumu ile sonlanımların karşılaştırılması

Sonlanım	Güçsüzlük		p
	Semptom var	Semptom yok	
Vefat	0	6 (%2,6)	
Servis Yatışı	9 (%3,9)	48 (%20,8)	
Taburcu	16 (%6,9)	62 (%26,8)	0,711
Yoğun bakım Yatışı	17 (%7,4)	66 (%28,6)	
Tedavi ret	1 (%0,4)	6 (%2,6)	
Toplam	43	188	231

Ki-kare testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda COVID-19 tanısı alan ve nörolojik semptomlarla acil servise başvuran 231 hastanın klinik özellikleri ve nörolojik tanı prevalansları incelenmiştir. Hastaların %15,6'sinde (n=36) SVO tanısı konulmuş ve bu hastaların çoğu ciddi COVID-19 semptomları göstermiştir. Beyin BT çekilen hastaların %33,3'ünde (n=74) patolojik bulgu tespit edilirken, beyin MR çekilen hastaların %50,5'inde (n=48) patolojik bulgu saptanmıştır. En sık rastlanan patolojik bulgu, hem beyin BT'de (%21,2) hem de beyin MR'da (%19,4) enfarkt olarak belirlenmiştir. Beyin MR bulgusu olan hastaların WBC değerlerindeki yükseklik (p=0.025) ve D-Dimer değerleri (p=0.034) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. SVO tanısı alan hastalarda ferritin değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=<0,001). Ayrıca, tipik COVID-19 tutulumuna sahip hastaların ferritin değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.017). Hastalarda bilinç bulanıklığı %50,6 oranında, güçsüzlük %29 oranında ve dispne %25,5 oranında görülmüştür. Bu bulgular, COVID-19'un nörolojik semptomları ve serebrovasküler komplikasyonları ile ilgili önemli klinik verilere işaret etmektedir.

COVID-19'un nörolojik komplikasyonları hakkında yayınlanan raporların çoğunun, bireysel vakalar veya küçük vaka serileriyle sınırlı olduğu görülmüştür (4, 92, 102). COVID sendromunun yüksek bağışıklık tepkisi ile ilişkili olabileceği ve bu yüzden kadın hastalarda daha yaygın görüldüğü düşünülmektedir (103). Literatürde; kadınların genetik olarak daha hızlı ve daha güçlü bağışıklık tepkileri geliştirmesinin buna sebep olacağı yönünde görüşler bildirilmiştir (104, 105). Stewart ve ark. uzamış COVID sendromu semptomlarının perimenopoz ve menopoz semptomlarıyla örtüşmesine dayanarak, hormonal farklılıklarının cinsiyetler arasındaki risk ve sonuçlardaki asimetriye de katkıda bulunabileceğini düşünmektedir (106). COVID sendromu yaşayan hastalarda solunumsal, psikiyatrik, dermatolojik, nörolojik komplikasyonlar kadın hastalarda anlamlı derecede daha fazla görülürken, endokrin ve böbrek komplikasyonları erkek hastalarda anlamlı derecede daha fazla olduğu bildirilmiştir (103). Çalışmamızda erkekler %59,7 ile çoğunlukta idi. Literatürde kadın hastalarda nörolojik semptom görülme oranının bizim çalışmamız ile uyumlu olmasa da hastalık şiddeti açısından literatür ile benzer şekilde olduğunu düşünüyoruz. Aynı

zamanda çalışmamızda nörolojik semptomlara sahip hastaların yaş ortalaması 71,13 yaş olup literatüre göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların %77,5'i 65 yaş ve üzerindedir. Bu yaş dağılımı, COVID-19'un yaşlı bireylerde daha ciddi seyrettiğini ve nörolojik komplikasyonların bu grupta daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (107). Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış ve geriye dönük olarak tüm hastalar taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Cinsiyet ve yaş açısından farklılıklar bulunmasına rağmen, anlamlı sonuçlar çıkarabileceğimiz yeterli hasta sayısına ulaştığımızı düşünmekteyiz.

Nörolojik semptomların özellikle yüksek insidansı göz önüne alındığında, bir COVID-19 enfeksiyonunun ardından nörolojik semptom geliştiren hastaların erken tanı ve tedavi protokolünde nörolojik semptomların önemli bir belirteç olduğu düşünülmektedir (108). COVID-19 da görülen nörolojik semptomların iyi tanınması ve patogenezinin aydınlatılarak buna göre tedavi rejimlerinin düzenlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, nörolojik semptom görülen bazı hastaların uygunsuz bir şekilde uzun COVID-19 ile ilişkilendirilmesi ve bunun doğru tanı ve tedaviyi geciktirerek prognozu olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir (109).

COVID-19 hastalığının akut aşamasından sağ kurtulan hastaların bir kısmının, çoğu organ sistemini kapsayan, haftalar veya aylarca sürebilen yeni veya kalıcı semptomlar yaşadığı bildirilmiştir (110). Nörolojik semptom görülen COVID-19 tanılı hastaların oranı literatürde %11,7-64,8 arasında değiştiği bildirilmiştir (4, 111, 112). COVID-19'a maruz kaldıktan sonra sadece hafif hastalık geçiren ve akut hastalıklarının tedavisi için hastaneye yatırılması gerekmeyen hastalarda bile, COVID-19 enfeksiyonunun sekelleri görülebilmektedir (105, 113).

Tunus'ta acil servise başvuran 1034 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, nörolojik semptomlar baş ağrısı (%41,1), oryantasyon bozukluğu (%2), davranış bozuklukları (%2), baş dönmesi (%2,5), uyku bozuklukları (%37,3), koku bozukluğu (%37,9), tat alma bozukluğu (%36,8), miyalji (%37,3) ve görme kaybı/bulanık görme (%7,4) olarak sıralanmıştır. Hastaların %16,8'inde COVID-19 sonrası baş ağrısının devam ettiği bildirilmiştir (114). Karadaş ve ark. 239 hastalık bir vaka serisinde, baş ağrısı (%26,7), baş dönmesi (%6,7), bilinç bozukluğu (%9,6), epileptik nöbetler

(%2,7) ve SVO (%3,8) en sık görülen nörolojik semptomlar olarak belirtilmiştir (77). Başka bir çalışmada, 214 SARS-CoV-2 hastasının %36,4'ünün baş ağrısı, bilinç bozuklukları ve parestezi gibi nörolojik semptomlar geliştirdiği belgelenmiştir (73). Wan ve ark. tarafından yapılan, hafif ve şiddetli COVID-19 hastalarını karşılaştıran 135 hastayı içeren bir çalışmada, en sık görülen semptomlar baş ağrısı (%33), miyalji ve yorgunluk (%32,5), bulantı/kusma ve ishal (%12) olarak rapor edilmiştir (115). Baş ağrısı prevalansının %11,7 ile %64,8 arasında değiştiği diğer çalışmalarda da COVID-19'lu katılımcılarda yaygın bir şikâyet olduğu rapor edilmiştir (4, 111, 112). Acil servise başvuran 10768 hastalık bir çalışmada, COVID-19 pozitif hastaların %64,8'i izole baş ağrısı şikâyeti bildirmiştir (116). Ancak bazı hastalarda koku ve tat kaybı kalıcı olabilir ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir (117). Çalışmamızda ise en sık görülen nörolojik semptomlar bilinç bulanıklığı, güçsüzlük ve genel durum bozukluğu olup, senkop ve baş ağrısı gibi semptomlar daha az gözlemlenmiştir. Literatürde COVID-19 hastalarında en sık görülen semptom baş ağrısı olarak bulunmuştur, ancak çalışmamız bu konuda farklı bulgular göstermiştir. Baş ağrısının etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, viral enfeksiyonun neden olduğu inflamasyon, vasküler değişiklikler ve sinir hasarı gibi faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

COVID-19 hastalarında koku ve tat kaybı (anosmi ve ageuzi) semptomları ise sık görülen diğer semptomlar arasındadır (114). Koku ve tat kaybı, COVID-19'un karakteristik nörolojik semptomları arasında yer almaktadır. Bu semptom hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabilir ve genellikle geçicidir. Çalışmamızda toplam 55 hastada (%23,8) tat-koku kaybı gözlenmiş ve bu açıdan literatürle uyumlu izlenmiştir.

Bilinç bulanıklığı, COVID-19 hastalarında yaygın olarak görülen bir semptomdur ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. Hipoksi, inflamasyon ve direkt viral etkilerin bilinç değişikliklerine yol açabileceği düşünülmektedir (107). COVID-19 merkezi sinir sisteminde hipoksiye neden olabilir ve bu durum serebral kan akışını ve kafa içi basıncını etkileyerek baş ağrısından komaya kadar nörolojik semptomlara neden olabilir (77, 115). Uzun süreli COVID-19 geçirmiş 13,232 hasta üzerinde yapılan bir meta-analiz çalışmasında, hastaların %22'sinin en az 12 hafta boyunca bilinç bozukluğu yaşadığı tespit edilmiştir (116). Çin'in Wuhan kentinde, 799 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada hastaların yaklaşık %20'sinin bilinç değişikliği

bulgularına sahip olduğunu, bu durumun sitokin fırtınalarının neden olduğu ensefalopati semptomlarından kaynaklandığı düşünülmüştür (117). Bizim çalışmamızda bilinç bulanıklığı 108 hasta ile (%46,8) en sık görülen semptom olmuştur. Çalışmamız bu konuda literatürle ile karşılaştırıldığında bilinç bulanıklığı prevalansı literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak hastalarımızın ortalama yaşının yüksek olması öne sürülebilir. Amerika'da 65 yaş üzeri 817 adet geriatric COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışma ileri yaşın bilinç bulanıklığı için ciddi bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüş ve 75 yaş üzeri hasta grubunda bilinç bulanıklığının prevalansını %51 olarak bulmuştur (118). Bizim çalışmamızda literatüre benzer olarak 65 yaş üstü yaş grubunda bilinç bulanıklığı prevalansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Ensefalit, beyin iltihabı olarak tanımlanırken, ensefalopati beyin fonksiyonlarının bozulması olarak ifade edilir. Bu durumlar, ciddi nörolojik semptomlara yol açabilir ve uzun vadeli bilişsel ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilir (119). Nörolojik semptomlarda bilinç bulanıklığı ve eşlik eden semptomları inceleyen bir çalışmada viral ensefalit tanısı alan hastalarda BOS'ta COVID-19 yayılım titresinin düşük olduğu bildirilmiştir (120). Buna karşın aynı çalışmada BOS ile PCR testinin nörolojik semptom gösteren hastalarda daha güvenilir bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda uygun hastaları topladığımız tarih itibariyle hastanemizde COVID-19'un tanısı orofaringeal sürüntüden alınan örnekten çalışılan PCR ile konulmaktaydı. Bu yüzden literatürdeki bu bilgiyi destekleyecek herhangi bir veri elde edemedik. COVID-19'un diğer nörolojik komplikasyonları arasında ensefalit ve ensefalopati de bulunmaktadır.

COVID-19 ile ilişkili akut nöbet görülme sıklığının yüzde birin altında olduğu bulunmuştur (121). Yoğun bakım ünitesine kabul edilen enfekte hastaların EEG değişikliklerini inceleyen bir diğer çalışmada ise, hastaların yüzde 93,1'inde EEG anormallikleri tespit edilirken ve hastaların yüzde 37,9'unda keskin, ani ve çoklu dikenli deşarjlar ve iktal deşarjlar dahil olmak üzere spesifik epileptik anormallikler tespit edilmiştir (122). Hastanede yatan hastaların EEG'leri üzerinde yapılan bir meta-analiz, epileptiform deşarjların yüzde 20,3'lük bir prevalansa sahip olduğunu bildirmiştir. Bu oranın, epilepsi tanılı veya nöbet öyküsü olan hastalarda (%59,5),

böyle bir geçmişi olmayanlara (%22,4) göre daha yüksek olduğu görülmüştür (123). Bizim çalışmamızda ise literatürde de COVID-19'a eşlik eden nöbet vakaları bildirildiği gibi epileptik nöbet görülen 7 hasta (%3,2) vardı. Ayrıca çalışmamızda literatürdeki gibi epileptik nöbet görülen tüm hastalarda tam iyileşme görüldü. Dahil ettiğimiz hastaların nörolojik semptomlarının ve acil servise gelişinin sadece klinik olarak değerlendirildiği bu çalışmada epileptik nöbetin merkezi sinir sistemine verdiği hasarların veya nöbet alt tiplerinin araştırmasını yapmadık. İleride yapılacak çalışmalarda epileptik nöbetlerin COVID-19 sonrasında devamlılığı ve COVID-19 başlangıçlı olan hastaların ilişkisinin incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

COVID-19 tanılı 8 hastada periferik sinir felci geliştiği bildirilmiştir. Sinir hasarı 5 hastada hafif ve 3 hastada orta dereceli fonksiyon bozukluklarına yol açmış ve 7-21 gün arasında yoğun bakım yatışı gerektirdiği ve steroid tedavisinden sonra tamamen iyileştiği bildirilmiştir (4).Kacem ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaneye yatırılan 40,66 yaş ortalamasına sahip hastalarda nörolojik belirti oranı %76,1 (baş ağrısı: %48,9, miyalji: %46,6, görme/kaybı: %13,6, bilinç bozukluğu: %6,8) olarak bildirilirken 646 hastanın sadece 88'inde (%13,6) hastaneye yatış yapıldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 50 yaş üstü hastalarda nörolojik semptom görülmesi ile hastaneye yatış arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (124).

İskemik inmenin eşlik ettiği COVID-19 hastalarının incelendiği bir kohort çalışmasında, hastaların %50'sinde COVID-19'un ciddiyeti kritik seviyenin üzerindeyken, bu hastaların yarısı yoğun bakıma kabul edilmiştir (125). COVID-19 hastalarında serebrovasküler olay (SVO) tanısı konulduktan sonra tedavi protokollerinde herhangi bir değişiklik önerilmemekte, ancak hastanede tedavi edilmeleri tavsiye edilmektedir (126). İspanya'da çok merkezli ve COVID-19 tanılı 4530 kritik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %28,8'inin hayatını kaybettiği görülmüştür. Aynı çalışmada, hastaların %87,5'inin yoğun bakıma kabulü sırasında genel durum bozukluğu başta olmak üzere nörolojik semptomlar gösterdiği bildirilmiştir (127). COVID-19'un merkezi sinir sistemi nörolojik belirtilerine katılımına ilişkin sınırlı veri olmasına rağmen, yeni vaka raporları ve çalışmalardan elde edilen kanıtlar, özellikle şiddetli enfeksiyonu olan hastalarla nörolojik semptom ve belirtiler arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir (114). Çalışmamızda

COVID-19 tanısı alan ve nörolojik semptomlarla başvuran hastalar üzerinde yapılan incelemelerde serebrovasküler olayların (SVO) önemli bir yer tuttuğu görülmüştür. COVID-19 hastalarında serebrovasküler olay (SVO) tanısı alan 36 hasta (%15,6) bulunmuştur. Literatürde belirtilen bulgularla uyumlu olarak, bu hastaların büyük çoğunluğu ciddi COVID-19 semptomları göstermiştir. Çalışmamızda SVO tanısı konulan hastaların ciddi semptomlar gösterdiği ve hastane yatış oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. İskemik inme tanısı alan hastaların yaş ve cinsiyet değişkenleri ile beyin BT ve MR bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Nörolojik semptomların solunum semptomlarından önce ortaya çıkabileceği ve birçoğunun hastalık şiddetinde artış ve ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (75). Çalışmamızda acil servis sağkalım oranımız %97,7 oranındaydı. Literatüre göre daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğumuz görüldü. Literatürde şiddetli COVID-19 olarak sınıflandırılacak hastalar acil servisimize başvurduğunda, hastaların %37,2'si yoğun bakım ünitesine sevk edilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yönlendirilen hastaların oranı, literatürde bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir (128).

COVID-19 tanılı hastalarda nörolojik semptomların varlığı ve şiddetinin, laboratuvar sonuçlarında CRP, fibrinojen, ferritin, HGB ve D-Dimer düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (129). Lai ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve 28 çalışmanın incelendiği bir araştırmada, bu çalışmaların 11'inde nörolojik semptomların biyomarkerlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, COVID-19 hastalarında nörolojik semptomlar ile biyomarkerlar arasındaki ilişki %19,5 oranında bulunmuştur (129). Literatürde; D-dimer düzeyleri ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişki tanımlanmıştır (130). Aynı zamanda şiddetli COVID-19 vakalarında nörolojik semptomların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (130). Karadaş ve ark. yaptığı çalışmada nörolojik semptomları olan hastalarda nörolojik semptomları olmayan hastalara göre D-dimer kan düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (77). Beyrouiti ve ark. tarafından gerçekleştirilen COVID-19'a eşlik eden iskemik inmenin incelendiği çalışmada, tüm hastalarda ferritin, CRP ve troponin seviyelerinde yüksek sonuçlar izlenmesine rağmen, belirgin derecede yüksek D-dimer seviyeleri ($\geq 1000 \mu\text{g/L}$) ile büyük damar tıkanıklığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, üç hastada multipl enfarktüs,

iki hastada eşzamanlı venöz tromboz ve iki hastada terapötik antikoagülasyona rağmen iskemik inme görülmüştür (125). Nörolojik semptomları bulunan COVID-19 hastalarında, nörolojik semptom göstermeyen hastalara kıyasla daha düşük lenfosit seviyelerine ve trombosit sayılarına sahip oldukları bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda Beyin MR görüntülemesinde iskemik değişikliklerin olduğu hastalarda literatürle uyumlu şekilde WBC ile D-Dimer istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir.

2021 yılında Romanya'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 tanılı hastalarda CRP yüksekliğinin hastalığın şiddeti ve kötü prognozla ilgili olduğu öne sürülmüştür (131). 2023 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada, COVID-19 hastalarında trombosit sayısındaki azalmanın hastalığın ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu, özellikle invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda belirgin bir şekilde düşük trombosit sayısının gözlemlendiği bulunmuştur (132). Çalışmamızda literatürdeki bu verilerle benzer şekilde Plt ve CRP değerlerinin hastaların acil servis sonlanımlarıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğunu tespit ettik ($p=0,006$, $p=0,050$). Plt değerlerinde düşüklüğü hastaların yoğun bakıma yatış oranlarına istatistiksel olarak anlamlı şekilde etki etmiştir. Benzer şekilde CRP değerlerindeki artış hastalığın şiddeti ve acil sonlanımı üzerinde anlamlı etkisi vardır.

Literatürde COVID-19 hastalarındaki yüksek ferritin düzeylerinin artış tromboembolik olaylarla ilişkisi gösterilmiş (133). Bu açıdan yüksek ferritin düzeyleri yaklaşan tromboembolik olayların ön belirteci olabilir. Ayrıca aynı çalışmada ferritin düzeyinin yüksekliği COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası ve sekonder hemofagositik lenfositoz (sHLH) gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ise literatürdeki bu verilerin aksine, SVO tanısı alan hastalarda ferritin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farklılığın çalışmamıza dahil edilen hastaların ırksal, genetik ve yaş gibi faktörler nedeniyle demir metabolizmasının etkilenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Qureshi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, COVID-19 hastalarında subaraknoid kanama (SAK) oluşumunun düşük (%0,1) olduğu ve bu oranın COVID-19 olmayan hastalarda daha yüksek (%0,2) olduğu bildirilmiştir (134). Aynı

çalışmada, COVID-19 tanısına eşlik eden subaraknoid kanaması (SAK) olan 86 hastada anevrizma tedavisi için endovasküler veya cerrahi prosedür kullanılmamışken, COVID-19 olmayan SAK'lı 376 hastanın 14'ünde endovasküler veya cerrahi prosedür uygulanmıştır (134). Fransa'da 6 ayrı beyin cerrahisi bölümünde yapılan önceki bir çalışmada, COVID-19 salgını sırasında anevrizmal subaraknoid kanama (SAK) nedeniyle başvuru sayısının azaldığı bildirilmiştir (135). Literatürde; SAK ve COVID-19'un birlikte görüldüğü hastalarda mortalitenin, COVID-19'un derin bir proinflatuar ve trombotik duruma neden olması nedeniyle COVID-19 olmayan SAK hastalarına göre önemli ölçüde daha yüksek olacağı düşünülmüştür (90). Aynı zamanda, COVID-19 ve SAK birlikteliği olan hastalarda daha yüksek oranda serebral iskemi öngörülmüştür (134, 136). Çalışmamız acil servise başvuran hastaları kapsadığından, hafif semptomları olan SAK'lı hastalar hastaneye başvurmamış ve dolayısıyla çalışmamızda yeterince temsil edilmemiş olabilir. Çalışmamızda, BT sonuçlarının incelenmesi sonucunda intrakraniyal kanama tanısı almış 7 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalardan biri, baş dönmesi ve bulantı/kusma semptomları ile başvurmuş ve yoğun bakım ünitesine yatışı gerçekleştirilmiştir. Diğer hastalar ise servise yatırılarak (3 hasta) veya taburcu edilerek (3 hasta) ayaktan COVID-19 tedavisine devam etmişlerdir. SAK'lı hastalarda ve benzer şekilde beyin BT veya beyin MR'da kitle tanısı konulan hastalarda vefat tespit edilmemiştir. Literatürdeki COVID-19 ilişkili SAK olgularında kullanılan görüntüleme yöntemleri ve olgu oranları, çalışmamızla uyum göstermektedir.

Yanan ve ark. tarafından Çin'de 214 hastayı içeren bir vaka serisinde, COVID-19 tanısına eşlik eden serebrovasküler olayların (SVO) %5 oranında olduğu bildirilmiştir (137)

COVID-19'un ciddi komplikasyonları arasında hemorajik ve iskemik inme yer almaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, özellikle ACE-2 reseptörleri yoluyla vasküler endotel hücrelerini hedef alarak, vasküler hasara ve trombotik olaylara yol açabilir (124). Hemorajik inme ise daha az yaygın bir COVID-19 sekeli olmakla birlikte, enfekte hastalarda mortalite riskini artırmaktadır (138). COVID-19'un hiperkoagülabilitate ve vasküler inflamasyon yoluyla serebrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği yönündeki çalışmalar mevcuttur (107).

Beyin BT ve MR sonuçları, COVID-19'un nörolojik etkilerini anlamada önemli veriler sunmaktadır. Çalışmamızda, beyin BT'si çekilen 222 hastanın %64,1'inde patolojik bulguya rastlanmamış, ancak %33,3'ünde enfarkt gibi ciddi bulgular tespit edilmiştir. Beyin MR'ı çekilen hastalar 95 hasta arasında en sık rastlanan bulgu 45 (%47,3) hasta ile enfarkt olmuştur. İtalya'da COVID-19 hastalarını inceleyen bir çalışma, enfeksiyonu doğrulanmış ve venöz tromboembolizm profilaksisi uygulanmış hastalarda iskemik serebrovasküler olaylarda (SVO) %2,5 oranında bir artış olduğunu göstermiştir (126). Çin'de enfeksiyonu doğrulanmış olarak yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarında iskemik SVO %5 oranında (137), Hollanda'da ise iskemik SVO'da %3,7 oranında bir artış görülmüştür (139). Dahası, COVID-19 ile enfekte olan genç hastalarda da SVO'nun ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (140).

İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, 1760 COVID-19 hastasının %8,2'sinde nörolojik komplikasyonlar bulunduğu ve bunların %38,7'sinde iskemik SVO, hemorajik SVO, geçici iskemik atak ve yüksek D-Dimer ile ilişkili serebral venöz tromboz dahil olmak üzere serebrovasküler hastalık geliştiği bildirilmiştir (141). Amerika'da yapılan bir çalışmada, SVO ön tanısıyla başvuran 19 PCR pozitif COVID-19 hastası incelenmiş ve bu hastaların hepsinin yoğun bakım ünitesine kabul edildiği bildirilmiştir (142). Hollanda'da Klock ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, pandemi döneminde yoğun bakımda kritik durumda olan hastaların %31'inin SVO tanılı COVID-19 hastaları olduğu bildirilmiştir (139). Çalışmamızın bulguları, literatürdeki bu verilerle tutarlılık göstermekte ve COVID-19'un nörolojik komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

COVID-19 ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar arasında Guillain-Barré Sendromu (GBS) da bulunmaktadır. GBS, genellikle enfeksiyon sonrası ortaya çıkan otoimmün bir polinöropati olup, COVID-19 ile ilişkisi literatürde geniş çapta tartışılmaktadır. COVID-19'un sinir hücreleri üzerindeki etkileri ve bağışıklık sistemi ile etkileşimleri, GBS gelişiminde önemli rol oynayabilir (143).

Chang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada nörolojik bozuklukların paterninin ve spektrumunun, yaygın COVID-19 varyantlarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Alfa

varyantının baskın olduğu dönemde, iskemik inme, GBS ve miyelit en yaygın durumlarken; Delta varyantının baskın olduğu vakalarda iskemik inme, ensefalopati ve GBS daha yaygın bulunmuştur. Omicron varyantının baskın olduğu dönemde ise ensefalit en yaygın hastalık olup, bunu iskemik inme, ensefalopati ve miyelit takip etmiştir. Aynı çalışmada Alfa varyantı 43,9 yaş, Delta varyantı 55,6 yaş ve Omicron varyantı 24,9 yaş ortalaması ile nörolojik semptom görülme yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bildirilmiştir (107). Çalışmamızda koronavirüs varyantlarına yönelik verimiz olmadığı için varyant tipleriyle semptom, tanı ve sonlanım ilişkileri hakkında bir değerlendirme yapamamaktayız.

Çalışmamız tek merkezde ve sınırlı bir hasta popülasyonu ile yapılmıştır. Tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle irksal ve bölgesel farklılıkların sonuçlar üzerine olabilecek etkisi ön görülememektedir. Çalışmamız tanımlayıcı bir çalışma olması nedeniyle kontrol grubu bulunmamaktadır. Çalışmamızda ortalama yaş literatüre göre yüksek olarak bulunmuş; benzer yaş grubunu içeren bir kontrol grubunun olmaması, yüksek yaşın kötü prognoz açısından önemli bir risk faktörü olması, kronik hastalıkların ve kullanılan ilaçların incelenmemiş olması sonlanımı etkileyebilecek diğer faktörlerin objektif değerlendirilebilmesi açısından bir kısıtlamadır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle anamnez bilgisi, muayene bulguları ve istenilen tetkikler gibi değişkenler verilerin doğru dökümanite edilmesiyle ilişkili olarak etkilenmiş olabilir.

Elde edilen verilere göre, koronavirüs enfeksiyonlarında nörolojik tutulum nadir bir durum değildir. Çalışmamızda, en sık görülen nörolojik semptom bilinç bulanıklığı olmuştur. Ayrıca baş dönmesi, baş ağrısı ve tat-koku bozuklukları da sık görülen nörolojik semptomlar arasında yer almıştır. Bu bulgular, COVID-19 tanısı alan hastalarda nörolojik komplikasyonların yaygın olduğunu göstermektedir ve literatürdeki çalışmalar da bu durumu desteklemektedir. Dolayısıyla, COVID-19 hastalarında detaylı nörolojik muayene ile nörolojik belirtileri tespit etmek mümkündür. Ancak, COVID-19'un etki mekanizmasının tam olarak belirlenememesi ve hastaneye başvuru aşamasında hastalarda görülen semptomlara bağlı olarak standart bir tedavi protokolünün oluşturulamaması önemli bir zorluk olarak karşımıza

çıkaktadır. Bu durum, literatürde de vurgulanan bir sorundur ve gelecekte yapılacak araştırmalarla daha net bir anlayışa ulaşılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonu, sadece solunum sistemi tutulumunun ötesinde multisistemik etkileri olan bir hastalıktır ve hastalarda sıklıkla nörolojik semptomların gelişmesine sebep olmaktadır. COVID-19'a eşlik eden nörolojik semptomların varlığı, BT ve MR görüntülemeleri ile desteklenmekte ve CRP, D-Dimer, Plt ve WBC düzeyleri santral görüntülemeler ile anlamlı olarak ilişkilidir.

Nörolojik semptomların klinisyenler tarafından iyi tanınması ve COVID-19 hastalarının nörolojik kliniklerinin dikkatle takip edilmesi büyük önem taşımaktadır. Nörolojik semptomların olası gelişim mekanizmalarının göz önünde bulundurulması, tedavi süreçlerinin düzenlenmesi ve uygun müdahalelerle hastaların iyileşme sürecinin hızlandırılması, morbidite ve mortalitenin düşürülmesine katkıda bulunabilir.

COVID-19'a eşlik eden nörolojik semptomların tanınması ve yönetimi, hastalığın multisistemik doğası göz önünde bulundurularak kapsamlı bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Ftiha F, Shalom M, Jradeh H. Neurological symptoms due to Coronavirus disease 2019. *Neurol Int.* 2020;12(1):8639.
2. Iltaf Sr S, Fatima M, Salman Sr S, Salam J-u, Abbas SJC. Frequency of neurological presentations of coronavirus disease in patients presenting to a tertiary care hospital during the 2019 coronavirus disease pandemic. 2020;12(8).
3. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, Warnke CJJon. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. 2021;268:392-402.
4. 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 neurology.* 2020;77(6):683-90.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Co-ronavirus Disease. 2019.
7. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020;52(6):910-41.
8. Hofmann H, Pyrc K, Van Der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann SJPotNAoS. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. 2005;102(22):7988-93.
9. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen K-YJCmr. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. 2015;28(2):465-522.
10. McIntosh K, Peiris JJCv. Coronaviruses. 2009:1155-71.
11. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du LJV. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. 2019;11(1):60.
12. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases: a review. 1995:197-211.
13. Estevão A. COVID-19. *Acta Radiológica Portuguesa.* 2020;32(1):5-6.
14. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England journal of medicine.* 2020;382(13):1199-207.
15. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(5):2000062.

16. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*. 2020;323(14):1406-7.
17. Ashcroft P, Lehtinen S, Angst DC, Low N, Bonhoeffer S. Quantifying the impact of quarantine duration on COVID-19 transmission. *Elife*. 2021;10.
18. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International journal of infectious diseases*. 2020;92:214-7.
19. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi NL, Tang S, Xiao Y, Wu J. Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and its implication for public health interventions. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2):462.
20. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(3):105924.
21. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. 2020;20(6):656-7.
22. Monto AS, DeJonge PM, Callear AP, Bazzi LA, Capriola SB, Malosh RE, et al. Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of households in Michigan. 2020;222(1):9-16.
23. Meng X, Huang X, Zhou P, Li C, Wu AJIC, Epidemiology H. Alert for SARS-CoV-2 infection caused by fecal aerosols in rural areas in China. 2020;41(8):987-.
24. Akin L, Gözel MGJTjoms. Understanding dynamics of pandemics. 2020;50(9):515-9.
25. Weaver AK, Head JR, Gould CF, Carlton EJ, Remais JVJAroph. Environmental factors influencing COVID-19 incidence and severity. 2022;43:271-91.
26. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, Chan K-H, Wu T-C, Chan JM-C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):841-3.
27. Bhadra S, Jiang YS, Kumar MR, Johnson RF, Hensley LE, Ellington AD. Real-time sequence-validated loop-mediated isothermal amplification assays for detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *PloS one*. 2015;10(4):e0123126.
28. Chan JF-W, Choi GK-Y, Tsang AK-L, Tee K-M, Lam H-Y, Yip CC-Y, et al. Development and evaluation of novel real-time reverse transcription-PCR assays with locked nucleic acid probes targeting leader sequences of human-pathogenic coronaviruses. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(8):2722-6.
29. Huang P, Wang H, Cao Z, Jin H, Chi H, Zhao J, et al. A rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:1101.

30. Lee SH, Baek YH, Kim Y-H, Choi Y-K, Song M-S, Ahn J-Y. One-pot reverse transcriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) for detecting MERS-CoV. *Frontiers in microbiology*. 2017;7:2166.
31. Chu DK, Pan Y, Cheng SM, Hui KP, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clinical chemistry*. 2020;66(4):549-55.
32. Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(5):10.1128/jcm. 00310-20.
33. Konrad R, Eberle U, Dangel A, Treis B, Berger A, Bengs K, et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(9):2000173.
34. Cordes AK, Heim A. Rapid random access detection of the novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2, previously 2019-nCoV) using an open access protocol for the Panther Fusion. *Journal of Clinical Virology*. 2020;125:104305.
35. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):2000045.
36. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clinica chimica acta*. 2020;505:172-5.
37. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):386-9.
38. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E7.
39. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-3.
40. Cobb B, Simon CO, Stramer SL, Body B, Mitchell PS, Reisch N, et al. The cobas® 6800/8800 System: a new era of automation in molecular diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2017;17(2):167-80.
41. Marlowe EM, Hardy D, Krevolin M, Gohl P, Bertram A, Arcenas R, et al. High-throughput testing of urogenital and extragenital specimens for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* with cobas® CT/NG. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2017;7(3):176-86.
42. Greub G, Sahli R, Brouillet R, Jaton K. Ten years of R&D and full automation in molecular diagnosis. *Future microbiology*. 2016;11(3):403-25.

43. Pfefferle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Eurosurveillance*. 2020;25(9):2000152.
44. Eigner U, Reucher S, Hefner N, Staffa-Peichl S, Kolb M, Betz U, et al. Clinical evaluation of multiplex RT-PCR assays for the detection of influenza A/B and respiratory syncytial virus using a high throughput system. *Journal of virological methods*. 2019;269:49-54.
45. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E5.
46. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
47. Goyal N, Chung M, Bernheim A, Keir G, Mei X, Huang M, et al. Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review for Radiologists. *Journal of Thoracic Imaging*. 2020;35(4):211-8.
48. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-7.
49. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020.
50. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020;47:1275-80.
51. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. 2020;56(5).
52. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar SJEr. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. 2020;30:6129-38.
53. Potter GE, Bonnett T, Rubenstein K, Lindholm DA, Rapaka RR, Doernberg SB, et al. Temporal Improvements in COVID-19 Outcomes for Hospitalized Adults: A Post Hoc Observational Study of Remdesivir Group Participants in the Adaptive COVID-19 Treatment Trial. *Ann Intern Med*. 2022;175(12):1716-27.
54. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20.
55. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-408.

56. Wai AK, Chan CY, Cheung AW, Wang K, Chan SC, Lee TT, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;30:100602.
57. Rahmah L, Abarikwu SO, Arero AG, Essouma M, Jibril AT, Fal A, et al. Oral antiviral treatments for COVID-19: opportunities and challenges. *Pharmacol Rep.* 2022;74(6):1255-78.
58. Butler C, Hobbs R, Gbinigie O, Rahman NM, Hayward G, Richards D, et al. Molnupiravir Plus Usual Care Versus Usual Care Alone as Early Treatment for Adults with COVID-19 at Increased Risk of Adverse Outcomes (PANORAMIC): Preliminary Analysis from the United Kingdom Randomised, Controlled Open-Label, Platform Adaptive Trial. *SSRN Electronic Journal.* 2022/10/04.
59. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med.* 2022;387(9):790-8.
60. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes IT, Patel R, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2023;176(1):77-84.
61. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-15.
62. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* 2023;388(1):89-91.
63. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(10):985-96.
64. Wynia MK, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Davis CB, Kwan BM, et al. Real-World Evidence of Neutralizing Monoclonal Antibodies for Preventing Hospitalization and Mortality in COVID-19 Outpatients. *Chest.* 2023;163(5):1061-70.
65. Dryden-Peterson S, Kim A, Joyce MR, Johnson JA, Kim AY, Baden LR, Woolley AE. Bebtelovimab for High-Risk Outpatients With Early COVID-19 in a Large US Health System. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(11):ofac565.
66. Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(2):222-38.
67. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, Merdji H, Poissy J, Dupuis C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care

Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(9):906-16.

68. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
69. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines: NIH; 2024 [updated 28/02/2024. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
70. Mohseni Afshar Z, Tavakoli Pirzaman A, Hosseinzadeh R, Babazadeh A, Taghizadeh Moghadam MA, Miri SR, et al. Anticoagulant therapy in COVID-19: A narrative review. *Clin Transl Sci.* 2023;16(9):1510-25.
71. Vandenbrielle C, Van Aelst L, Balthazar T, Dauwe D, Delcroix M, Gunst J, et al. Anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill: Should we go for more? *Journal of Cardiology.* 2020;27(5):156-8.
72. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience.* 2020;11(7):995-8.
73. 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, behavior, and immunity.* 2020;87:18-22.
74. Al-Olama M, Rashid A, Garozzo DJAn. COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. 2020;162:1495-9.
75. Ousseiran ZH, Fares Y, Chamoun WT. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and detailed comprehension. *The International journal of neuroscience.* 2023;133(7):754-69.
76. Nersesjan V, Amiri M, Lebech A-M, Roed C, Mens H, Russell L, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. 2021;268:3086-104.
77. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya ARJNS. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. 2020;41:1991-5.
78. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. 2020;7(11):2221-30.
79. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *Plos one.* 2021;16(2):e0246590.
80. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Kocasoy Orhan E, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. 2020;21:1-10.
81. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a

- longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health–Europe*. 2021;6.
82. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, Wisnivesky JP. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA network open*. 2021;4(10):e2130645-e.
 83. Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E, Vassallo C, Manera MR, Alemanno F. Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: an exploratory study in the rehabilitation setting. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:643646.
 84. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS one*. 2020;15(11):e0240784.
 85. Franke C, Boesl F, Goereci Y, Gerhard A, Schweitzer F, Schroeder M, et al. Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome. *Brain Behav Immun*. 2023;109:139-43.
 86. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Zoller T, Steinbeis F, et al. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany—a first analysis of a prospective observational study. *MedRxiv*. 2021:2021.02.06.21249256.
 87. Islam MF, Cotler J, Jason LAJFB, Health, Behavior. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. 2020;8(2):61-9.
 88. Garg RK, Paliwal VK, Gupta AJJoMV. Encephalopathy in patients with COVID-19: a review. 2021;93(1):206-22.
 89. Slooter AJ, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. 2020;46:1020-2.
 90. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel. 2020;15(5):540-54.
 91. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. 2020;91(8):846-8.
 92. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith BJR. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. 2020;296(2):E119-E20.
 93. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, Haenggi DJB, behavior, immunity. Letter to editor: Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: A neurovascular complication of COVID-19. 2020;87:150.
 94. Spence JD, de Freitas GR, Pettigrew LC, Ay H, Liebeskind DS, Kase CS, et al. Mechanisms of stroke in COVID-19. 2020;49(4):451-8.

95. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, McCullough LD, Rubinos CA, et al. Peripheral nervous system manifestations associated with COVID-19. 2021;21:1-14.
96. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. 2020;7(4).
97. ELİAÇIK S, TAN FU, ÇELİKBAŞ AK. COVID-19 Pandemisinde Artmış Akut Polinöropati Vakaları; Nörologları Neler Bekliyor? Increased Cases of Acute Polyneuropathy in COVID-19 Pandemic; What Awaits Neurologists?
98. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan NJNS. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. 2020;41:3039-56.
99. Çoban O. COVID-19 HASTALARIN SERUMUNDA NEOPTERİN ENDOTELİN-1 ve NİTRİK OKSİT SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ 2022.
100. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood CJAr. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. 2020;19(6):102537.
101. Needham E, Newcombe V, Michell A, Thornton R, Grainger A, Anwar F, et al. Mononeuritis multiplex: an unexpectedly frequent feature of severe COVID-19. 2021;268:2685-9.
102. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. 2020;94:55-8.
103. Sylvester SV, Rusu R, Chan B, Bellows M, O'Keefe C, Nicholson SJCMR, Opinion. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. 2022;38(8):1391-9.
104. Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S, et al. POST-COVID-19 SYNDROME, INFLAMMATORY MARKERS AND SEX DIFFERENCES (preprint). 2021.
105. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. 2021;27(4):601-15.
106. Stewart S, Newson L, Briggs TA, Grammatopoulos D, Young L, Gill PJTLRHE. Long COVID risk-a signal to address sex hormones and women's health. 2021;11.
107. Chang T, Wijeyekoon R, Keshavaraj A, Ranawaka U, Senanayake S, Ratnayake P, et al. Neurological disorders associated with COVID-19 in Sri Lanka. BMC Neurology. 2023;23(1):351.
108. Teodoro T, Chen J, Gelauff J, Edwards MJ. Functional neurological disorder in people with long COVID: A systematic review. European Journal of Neurology. 2023;30(5):1505-14.
109. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020;143(10):3104-20.

110. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas IJCriels. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. 2021;58(5):297-310.
111. Daou BJ, Koduri S, Palmateer G, Thompson BG, Chaudhary N, Gemmete JJ, Pandey ASJN. Neurological implications of COVID-19 and lessons learned from prior epidemics and pandemics. 2020;87(2):E234-E8.
112. Rodriguez-Morales AJ, Rodriguez-Morales AG, Méndez CA, Hernández-Botero SJCtmr. Tracing new clinical manifestations in patients with COVID-19 in Chile and its potential relationship with the SARS-CoV-2 divergence. 2020;7:75-8.
113. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe BJN. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. 2021;594(7862):259-64.
114. Troyer EA, Kohn JN, Hong SJB, behavior,, immunity. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. 2020;87:34-9.
115. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. 2020;8(4):420-2.
116. Zawilska JB, Kuczyńska KJJoPR. Psychiatric and neurological complications of long COVID. 2022;156:349-60.
117. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. 2020;368.
118. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department. JAMA Network Open. 2020;3(11):e2029540-e.
119. Matschke J, Lutgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schroder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol. 2020;19(11):919-29.
120. Moghimi M, Moghtader A, Jozpanahi M, Khodadadi K, Jafarzade M, Abbaspour Z. Correlation between CSF biomarkers and COVID-19 meningoencephalitis: A case series. Respiratory Medicine Case Reports. 2021;32:101335.
121. Kuroda NJE, Behavior. Epilepsy and COVID-19: updated evidence and narrative review. 2021;116:107785.
122. Karadas O, Ozturk B, Sonkaya AR, Duzgun U, Shafiyev J, Eskin MB, et al. EEG changes in intensive care patients diagnosed with COVID-19: a prospective clinical study. Neurological Sciences. 2022;43(4):2277-83.
123. Kubota T, Gajera PK, Kuroda NJE, Behavior. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. 2021;115:107682.

124. Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurological Sciences*. 2021;42(1):39-46.
125. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(8):889-91.
126. Bridwell R, Long B, Gottlieb MJ, Ajoem. Neurologic complications of COVID-19. 2020;38(7):1549. e3-. e7.
127. Pun BT, Badenes R, La Calle GH, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. 2021;9(3):239-50.
128. Termorshuizen F, Dongelmans DA, Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Arbous MS, de Lange DW, et al. Characteristics and outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU: a nationwide cohort study on the comparison between the consecutive stages of the COVID-19 pandemic in the Netherlands, an update. *Annals of Intensive Care*. 2024;14(1):11.
129. Lai Y-J, Liu S-H, Manachevakul S, Lee T-A, Kuo C-T, Bello DJ, et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. 2023;10:1085988.
130. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020;395(10223):497-506.
131. Paranga TG, Pavel-Tanasa M, Constantinescu D, Plesca CE, Petrovici C, Miftode I-L, et al. Comparison of C-reactive protein with distinct hyperinflammatory biomarkers in association with COVID-19 severity, mortality and SARS-CoV-2 variants. *Frontiers in Immunology*. 2023;14.
132. Chen Y, Han P, Gao Y, Jiang R, Tao M, Li X. The value of the neutrophil to lymphocyte ratio and PLT count for the diagnosis and prediction of COVID-19 severity. *PLOS ONE*. 2023;18(10):e0293432.
133. Liu H, Guo N, Zheng Q, Zhang Q, Chen J, Cai Y, et al. Association of interleukin-6, ferritin, and lactate dehydrogenase with venous thromboembolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):324.
134. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Lobanova I, et al. Subarachnoid Hemorrhage and COVID-19: An Analysis of 282,718 Patients. *World Neurosurgery*. 2021;151:e615-e20.
135. Bernat AL, Giammattei L, Abbritti R, Froelich SJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on subarachnoid hemorrhage. 2020;64(4):409-10.
136. Singhania N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhania GJ, et al. Current overview on hypercoagulability in COVID-19. 2020;20:393-403.

137. 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. 2020;5(3).
138. 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):137-49.
139. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. 2020;191:145-7.
140. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PSJC. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. 2020;12(3).
141. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):421.
142. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115-9.
143. Luijten LWG, Leonhard SE, van der Eijk AA, Doets AY, Appeltshauser L, Arends S, et al. Guillain-Barre syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study. *Brain*. 2021;144(11):3392-404.