

COVID-19 Pandemisi Döneminde İnme Stroke During COVID-19 Pandemic

Mine SEZGİN^{ID}, Esme EKİZOĞLU^{ID}, Nilüfer YEŞİLOT^{ID}, Oğuzhan ÇOBAN^{ID}

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

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyayı çok kısa sürede etkisi altına almıştır ve halen büyük bir tehdit olarak varlığını sürdürmektedir. Ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olan inmenin bu pandemi döneminde görülme sıklığı, COVID-19 enfeksiyonu ile birlikteliği ve enfekte kişilerdeki seyrine ilişkin bilgiler giderek artmaktadır.

Pandemi döneminde inme sıklığı, tüm toplumda ve COVID-19 tanılı olgularda olmak üzere iki farklı açıdan değerlendirilebilir. Şimdiye dek bildirilen farklı serilerde kesin tanı ve yatırılarak izlem gerektiren COVID-19 olgularında inme sıklığı %2,8-5,4 arasında değişmektedir (1-2). Bir başka çalışmada yoğun bakımda izlenen olgularda iskemik inme sıklığı %1,6 olarak saptanmıştır (3). Literatürde bildirilen olguların çoğu iskemik inme tanılıdır (4). Bununla birlikte, bu çalışmaların retrospektif özellikte olup olgu sayılarının sınırlı olması ve inmeye ilişkin klinik ve nöroradyolojik özelliklerinin ayrıntılı olarak belirtilmemiş olması bu verileri değerlendirirken dikkat edilmesi gereken önemli noktalar. Dikkat çeken bir diğer durum ise orta ve ağır klinik gidişli COVID-19 olgularında daha sık inme görülmesidir. İlk gözlemler, iskemik ya da hemorajik inme varlığının COVID-19 enfeksiyonunun seyrinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu yönündedir (1). Bu durum hipertansiyon, diyabet gibi inme risk faktörlerinin COVID-19 enfeksiyonu için kötü prognoz göstergesi olması ile de açıklanabilir.

Genel popülasyonda ise, özellikle acil servislere yapılan başvurularda inme sıklığının azaldığına dair gözlemler bildirilmiştir. COVID-19 pandemisinin en yıkıcı etkilerini deneyimleyen İtalya'da son beş yılın verilerine bakıldığında ayda ortalama 51 yeni iskemik inme olgusunun izlendiği bir merkezde, 21 Şubat ve 25 Mart 2020 tarihleri arasında şaşırtıcı bir şekilde sadece altı iskemik inme olgusunun başvurduğu gözlenmiştir. Pandemi öncesi dönemde başvuran inmelerin %21'ini büyük damar tıkanmasına bağlı iskemik inmeler oluşturmaktayken pandemi döneminde sadece bir kardiyembolik büyük damar tıkanmasıyla gelişen iskemik inme kaydedilmiştir (5). Ağır inmelerde görülen bu azalma sosyodemografik nedenlerle tam olarak açıklanamamaktadır. Pandemi hızını kontrol altına almak için serbest dolaşımın kısıtlanması, çok acil durumlar dışında acil servislere başvurulmamasının teşvik edilmesi gibi önlemler ve enfekte olma endişesi ile acil servislere başvurmama eğilimi, kaydedilen inme sayısındaki azalmayı kısmen açıklayabilir. Ancak afazi, hemipleji gibi bulgulara seyredebilen büyük damar tıkanmasına bağlı inmelerin azalmasını açıklamakta yetersizdir, ciddi sekel bırakma olasılığı olan bu gibi tıbbi durumlarda hastaneye başvurudan ve yatıştan kaçınmak mümkün görünmemektedir.

Yakın dönemde, Oxley ve ark. tarafından, New York'taki bir merkezde, ağır inme bulguları ile başvuran genç iskemik inme olgularının sayısında artış olduğuna ilişkin dikkat çekici gözlemler paylaşılmıştır. Söz konusu merkeze 50 yaşın altında büyük damar tıkanmasına bağlı inme ile başvuran olgu sayısı pandemi öncesi dönemde, iki haftalık sürede ortalama 0,73 iken, 23 Mart - 7 Nisan 2020 döneminde beş hasta başvurmuştur (6). Bu genç inme olgularının hepsi COVID-19 tanısı almıştır ve yalnız üçünde hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi inme risk faktörleri bilinmektedir. Olguların başvuruda ortalama Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skorları (NIHSS) 13-23 değerleri arasındadır ve ortalama hastaneye başvuru süreleri 12,3 (değer aralığı: 2-28) saattir. Yukarıda da değinildiği gibi, yakınmalarının 28. saatinde başvuran olguların hastaneye başvuru süresi enfekte olma endişesi nedeniyle geciktirdiği belirtilmektedir. Bu nedenle, bu olguya akut inme tedavisi verilememiştir. Trombektomi yapılabilen diğer dört olgudan yalnızca biri belirgin fayda görmüştür. Ancak, bu hastanın da COVID-19'a bağlı çoklu organ yetmezliği gelişmesi üzerine genel durumu kötüleşmiş ve yoğun bakımda izlenmesi gerekmiştir. Dolayısıyla, özellikle ağır olguların pandemi döneminde hastaneye başvurularının gecikmesi hastaların akut iskemik inme tedavilerinden yararlanamamaları riskini de beraberinde getirmekte ve pandemi süreci inme tedavisinde ayrı bir sorun oluşturmaktadır (6).

COVID-19 enfeksiyonu seyrinde inme gelişimine ilişkin patofizyolojik mekanizmalara yönelik pek çok görüş öne sürülebilir. Ağır olgularda görülen kontrol edilemeyen sitokin fırtınası çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Özellikle endotel sistem aracılı yıkıcı patolojik mekanizmalar ile mikrotrombotik yolun aktivasyonu inmeye neden olabilir. Enfekte olgularda D-dimer, fibrinojen ve CRP gibi

Cite this article as: Sezgin M, Ekizoglu E, Yesilot N, Coban O. COVID-19 Pandemisi Döneminde İnme. Arch Neuropsychiatry 2020;57:83-84.

tromboza eğilim ve inflamasyon belirteçleri ile tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-2 (IL-2) reseptörü ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı görülmüştür. Özellikle IL-6'nın inmedeki rolü netlik kazanmamıştır. Artmış IL-6 seviyelerinin beyindeki infarkt hacmini ve uzun dönem sonlanımı olumsuz yönde etkilediğini bildiren çalışmalar vardır (7). Laboratuvar koşullarında yapılan bir çalışmada ise IL-6'nın inme sonrası anjiyogenezi arttırdığı gösterilmiştir (8).

Enfekte hastaların postmortem incelemelerinde endotel hücrelerinde viral inklüzyon yapıları saptanmış; böylelikle doğrudan endotel hasarı ve yaygın endotelial inflamasyona bağlı iskemik olayların gelişebildiği bildirilmiştir (9). Sepsiste kompleman aktivasyonu ile oluşan membran atak kompleksi de, mikroorganizmaların yanı sıra konak endotel hücrelerine de zarar verebilir. Oluşan endotel hasarı sonucu iki ana yolun etkilenebildiği öne sürülmüştür. İnflamatuvar yolak aktivasyonu sonucu sitokin salınımı (IL-1, IL-6, TNF- α vb.) ve nitrik oksit salınımı ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tetiklenebilmektedir. Diğer yolak olan mikrotrombotik yolağın aktivasyonunda ise ilk aşamada platelet aktivasyonu ile von Willebrand faktör multimerleri (vWFM) oluşur. Yıkılamayan vWFM'ler hedef organlarda aktive trombositlerle birlikte mikrotrombüslerin oluşumuna neden olur. Sonuç olarak endotel hasarı ile ilişkili vasküler mikrotrombotik hastalık gelişir. Bu durum klinikte çoklu organ yetmezliği ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) benzeri hastalıklarda karşımıza çıkabilmektedir (10). COVID-19 enfeksiyonunda da ortaya çıkan sitokin fırtınası ile birlikte protrombotik aktivasyonla yaygın mikrovasküler trombozlar görülmekte ve bu hastalarda D-dimer düzeyleri yüksek bulunmaktadır (11). Hastalarda akut miyokardit ve kalp yetersizliğine yol açan ağır bir kardiyak etkilenme de ortaya çıkabilmektedir (12) ve bu durum özellikle kardiyomiyokardiyal inme için bir risk faktörü olabilecektir. Bunların yanı sıra, COVID-19 enfeksiyonu seyrinde gelişen akut solunum sıkıntısı sendromuyla ilişkili ağır hipoksi serebral otoregülasyonu negatif yönde etkileyerek intraserebral kanama, serebral vazodilatasyon ve ödem gibi tablolara yol açabilir (13). Ağır hastalık seyrinde artmış olan D Dimer, ferritin, laktat dehidrogenaz ve IL-6 ile birlikte görülen lenfopeni *Sitokin Fırtınası*'nın bir göstergesi olabilir (14). Yine, inflamazom, Tip 1 interferon yanıtı ve NkFB yollarının aktive olması hiperinflamasyona katkıda bulunuyor olabilir (15). Bununla birlikte fibrinojen değerlerindeki azalma ve trombositopeni koagulopatiye yol açıyor olabilir. Bu hastalarda sıklıkla görülen trombositopeni ve trombotik komplikasyonları önlemede kullanılan antikaögen tedavilerin de intraserebral kanama riskini arttırması söz konusu olabilecektir.

Sonuç olarak inme açısından bakıldığında hem pandeminin toplumsal etkileri hem de COVID-19 enfeksiyonu sürecinin kendisi pek çok bilinmezi beraberinde getirmektedir. Kısa bir izlem sürecinde bu alanda bildirilen gözlemler, COVID-19 enfeksiyonunun diğer bilinen viral pnömoni tablolarından farklı bir klinik etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu dönemde çok yönlü bakış açısıyla olguların özenli bir şekilde izlenerek kaydedilmesi ile artacak bilgi birikimi altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve uygun klinik yaklaşımların belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Kaynaklar

1. Mao L, Wang M, Hu Yu, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;e201127. [Crossref]
2. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med 2020. [Crossref]
3. Klok, FA, Kruip M J H A, Van deer Meer N J M, Arbous M S, Gommers DAM PJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020. [Crossref]
4. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID 19 and Intra cerebral hemorrhage: Causative or Coincidental. New Microbes New Infect 2020;35:100669. [Crossref]
5. Morelli N, Rota E, Terracciano C, Immovilli P, Spallazzi M, Colombi D, Zaino D, Michieletti E, Guidetti D. The Baffling Case of Ischemic Stroke Disappearance from the Casualty Department in the COVID-19 Era. Eur Neurol 2020. [Crossref]
6. Oxley, T J, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med 2020;e60. [Crossref]
7. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, del Zoppo JG, Hallenbeck JM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. BMC Neurol 2004;4:2. [Crossref]
8. Ridker PM. Anticytokine agents targeting interleukin signaling pathways for the treatment of atherothrombosis. Circ Res 2019;124:437-50. [Crossref]
9. Zsuzsanna Varga, Andreas J Flammer, Steiger P, Haberecker P, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruchitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. Lancet 2020;395:1417-1418. [Crossref]
10. Chang JC. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. Thromb J 2019;17:10. [Crossref]
11. Wang HY, Li XL, Yan ZR, Sun XP, Han J, Zhang BW. Potential neurological symptoms of COVID-19. Ther Adv Neurol Disord 2020;13:1-2. [Crossref]
12. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. Covid-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020;17:259-260. [Crossref]
13. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun 2020. [Article in press] [Crossref]
14. Zhou F, Yu T, Du R, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-1062. [Crossref]
15. Ingraham NE, Lofti-Emran S, Thielen BK, Techar K, Morris RS, Holtan SG, Dudley RA, Tiganelli CJ. Immunomodulation in COVID-19. Lancet Respir Med 2020. [Crossref]