



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNİN ACİL SERVİSE SEREBROVASKÜLER  
HASTALIK TANISI İLE BAŞVURAN HASTALARA ETKİLERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK ANALİZİ**

Duygu KARAKAŞ USLUSOY

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2023



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNİN ACİL SERVİSE SEREBROVASKÜLER  
HASTALIK TANISI İLE BAŞVURAN HASTALARA ETKİLERİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK ANALİZİ**

Duygu KARAKAŞ USLUSOY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Erol ARMAĞAN

BURSA - 2023

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. COVID-19 .....	3
2.1.1. COVID-19 Mikrobiyolojik Özellikleri .....	3
2.1.2. COVID-19 Bulaş Yolları .....	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Patogenez.....	8
2.1.5. COVID-19 İmmünolojisi .....	9
2.1.6. Klinik Bulgular .....	11
2.1.7. Risk Faktörleri .....	13
2.1.8. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.9. Görüntüleme Bulguları .....	14
2.1.10. Tanı.....	16
2.1.11. Önleme ve Aşı .....	18
2.2. Serebrovasküler Hastalık.....	25
2.2.1. Serebrovasküler Hastalık Çeşitleri .....	28
2.3. İskemik ve Hemorajik SVH .....	30
2.3.1. Laküner Sirkülasyon İnfarktları (LACI) .....	30
2.3.2. Total Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları (TACI).....	31
2.3.3. Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları (PACI).....	31
2.3.4. Posteriyor Sirkülasyon İnfarktları (POCI) .....	32
2.3.5. SVH'lar için TOAST Sınıflandırması .....	33

<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>34</b>
3.1. Yöntem .....	34
3.1.1. Çalışmanın Sınırlılığı.....	34
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri .....	34
3.1.3. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem .....	34
3.2. Gereç .....	35
3.2.1. Veri Toplama Araçları .....	35
3.2.2. Verilerin Değerlendirilmesi .....	36
<b>BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>42</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>45</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>56</b>
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>58</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>59</b>

## ÖZET

Serebrovasküler hastalık (SVH) acil servislere sık başvuru nedenlerinden biridir. Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 enfeksiyonunun etkilerinin incelenmesi sonucunda virüsün SVH ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. Bu çalışmada, pandemi döneminde görülen SVH'ın pandemi öncesi döneme göre farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde serebrovasküler hastalığı bulunan hastaların pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemdeki başvuruları kayıt altına alınmıştır. COVID-19 enfeksiyonunun incelenmesi ve serebrovasküler hastalığın tanımı ve türleri hakkında bilgilere yer verilen çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran SVH hastalarının kayıtlarından yola çıkarak analizleri yapılmış ve sonuç olarak SVH tanısı alan hastaların pandemi öncesi ve sonrasındaki durumları hakkında bilgilere yer verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis, COVID-19 Enfeksiyonu, Serebrovasküler Hastalık

## SUMMARY

Cerebrovascular disease (CVD) is one of the common reasons for emergency department admissions. As a result of studying the effects of COVID-19 infection, which affects the whole world, it has been determined that the virus may be related to CVD. This study aimed to evaluate the differences in CVD seen during the pandemic compared to the pre-pandemic period. The applications of patients with cerebrovascular disease in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Emergency Department in the pre-pandemic and post-pandemic periods were recorded. In our study, which included information about the study of COVID-19 infection and the definition and types of cerebrovascular disease, analyses were performed based on the records of CVD patients admitted to the Emergency Department of Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, and as a result, information was provided about the conditions of CVD patients before and after the pandemic.

**Keywords:** Emergency department, COVID-19 infection, Cerebrovascular disease

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo-1</b> OCSP'nin Hazırladığı Laküner Sirkülasyon İnfarktları (LACI).....	30
<b>Tablo-2</b> OCSP'nin Hazırladığı Total Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları (TACI) .....	31
<b>Tablo-3</b> OCSP'nin Hazırladığı Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları (PACI) .....	32
<b>Tablo-4</b> OCSP'nin Hazırladığı Posteriyor Sirkülasyon İnfarktları (POCI).....	32
<b>Tablo-5</b> Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo-6</b> Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların SVO ve EKG değişkenlerinin karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo-7</b> Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların hemoraji kranial tutulum bölgelerinin karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo-8</b> Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların kranial tutulum bölgelerinin karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo-9</b> Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların şikâyet dağılımlarının karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo-10</b> Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların risk faktörlerinin dağılımlarının karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo-11</b> Pandemi sonrası acile gelen hastaların COVID-19 PCR ve Toraks BT'lerinin karşılaştırılması .....	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil-1</b> Yeni Betacoronavirus türlerinin genomları ile diğer Orthocoronavirinae genomları arasındaki filogenetik ilişkiler .....	4
<b>Şekil-2</b> Sars CoV-2 yapısı .....	5
<b>Şekil-3</b> COVID-19'un klinik evrelerine göre tedavide kullanılması önerilen ajanlar .....	18
<b>Şekil-4</b> SARS-CoV-2 yaşam siklusu ve tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizması.....	19
<b>Şekil-5</b> Willis Poligonu, Vertebro-Baziler ve İnternal Karotis Sistem Anatomisinin Diyagram Gösterimi.....	28



## KISALTMALAR DİZİNİ

Ab	: Antikor
ACA	: Anterior Serebral Arter
ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
Ad26.COv2.S	: Johnson & Johnson
AF	: Atriyal Fibrilasyon
Aİİ	: Akut İskemik İnme
ALT	: Alanin aminotransferaz
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AS	: Acil Servis
ASC	: Apoptosis associated speck like protein with a caspase recruitment domain
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ASVH	: Akut Serebrovasküler Hastalık
ATP	: Adenozin Trifosfatın
bAb	: Bağlayıcı Antikor
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BNT162b2	: BioNTech/Pfizer
BP	: Bell Paralizi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CADASIL	: Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati ile Subkortikal Enfarktlar ve Lökoensefalopati
CDC	: ABD Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi
ChadOx1	: AstraZeneca
CK	: Kreatinin Kinaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ECMO	: Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
EUA	: Acil Kullanım İzni
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IL-6	: İnterlökin-6
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LACI	: Laküner Sirkülasyon İnfarktları
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MCA	: Orta Serebral Arter
mRNA-1273	: Moderna
NINDS	: Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü
NK	: Natural Killer
NSR	: Normal Sinüs Ritmi
OCSP	: Oxfordshire Community Stroke Project
PACI	: Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon İnfarktı
PaO <sub>2</sub> /FeO <sub>2</sub>	: Arteriyel Oksijen Basıncı/Fraction Of Inspired Oxygen
PCA	: Posterior Serebral Arter
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin Değeri
PF-4	: Trombosit Faktör 4
POCI	: Posteriyor Sirkülasyon İnfarktı
PT	: Protrombin Zamanı
R0	: Bulaştırma Katsayısı
RBD	: Receptor Binding Domain
RNA	: Ribonükleik asid
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SAK	: Subaraknoid Kanama
SARS-COV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SpO <sub>2</sub>	: Kan Oksijen Doygunluğu

SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SVO	: Serebrovasküler Olay
TACI	: Total Anteriyör Sirkülasyon İnfarktları
TMPRSS2	: Transmembrane Protease Serine 2
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke
VITT	: Aşı ile İndüklenen Trombositopenik Tromboz

## GİRİŞ

Serebrovasküler hastalık günümüzde yetişkinlerde yaygın ciddi nörolojik durumlardan birisi olmaya devam etmektedir (1). Akut serebrovasküler hastalık, ister iskemik ister hemorajik olsun, zamana duyarlı ve dinamik seyirli olması nedeniyle hızlı tanı ve tedavi gerektirmektedir (2). Hem yeni başlangıçlı hem de tekrarlayan inmeler geri dönüşü olmayan beyin hasarına neden olabilir ve yüksek ölüm oranına sahiptir (3).

Akut iskemik inme (Aİİ) hastalarının prognozunu iyileştirmek için acil servislerde kardiyovasküler ve metabolik stabilizasyon, acil tromboliz, antikoagülan ve antiagregan tedaviler veya mekanik trombektomi gibi uygun tedavi yöntemleri başlanmalıdır. Etiyolojik araştırmalarda ve düzeltilebilir risk faktörlerinin tedavisinde gecikme, Aİİ'nin erken nüksetmesine neden olabilir (4).

Akut hemorajik inme, hızlı ölüm riski taşıması sebebiyle özellikle tehlikelidir (2). AS yönetimi yakın izlem ve monitorizasyon, kafa içi basınç kontrolü ve komadaki hastalar için kalıcı hava yolunun sağlanmasını içermektedir. Ayrıca bu hastalara inmenin yerleşim yerine göre cerrahi tahliye veya medikal tedavi planlanmaktadır (5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 hastalığını 11 Mart 2020'de küresel bir pandemi ilan etti. Bu hastalıktan sorumlu olan Severe Akut Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2) virüsünün sitopatik ve nörotropik olduğu ve hem vasküler hemde immün mekanizmalar yoluyla nörolojik bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir (6,7). Çeşitli çalışmalar, COVID-19'un neden olduğu koagülopatinin, SARS-COV-2 virüsüne bağlı ASVH'nin (akut serebrovasküler hastalık) patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermiştir (8,9). Ayrıca ASVH tanısıyla ilişkili bulguların diğer nörolojik bulgulardan daha sık meydana geldiği bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada 24 ay boyunca Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi AS'ye SVH ile uyumlu şikayetlerle başvuran toplam 543 hasta retrospektif kesitsel olarak incelenerek, pandemi öncesi dönemde (1 Nisan 2019- 1 Mart 2020) başvuran 352 hasta ve pandemi dönemi (1 Nisan 2020- 1 Mart 2021) başvuran 191 hasta çalışmaya dahil edilerek, COVID-19 pandemi sürecinin acil servise serebrovasküler hastalık tanısıyla başvuran hastalara etkilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. COVID-19

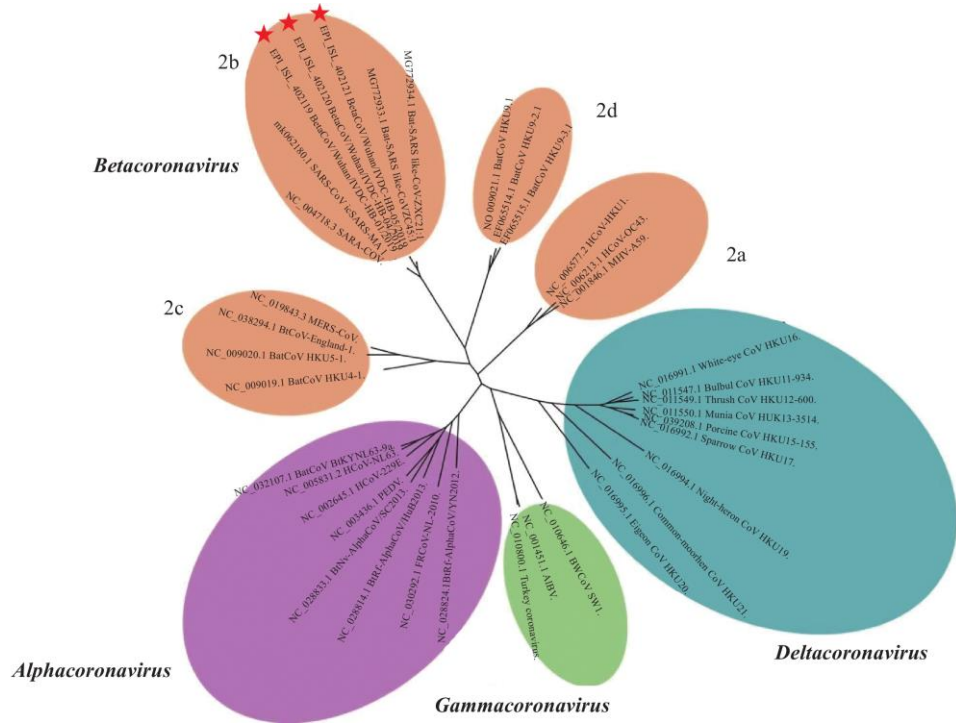
#### 2.1.1. COVID-19 Mikrobiyolojik Özellikleri

Koronavirüsler zarflı RNA virüsleridir, yüzeylerinde çubuksu çıkıntıları mevcuttur. Bu çıkıntılara Latince taç anlamına gelen “corona” adı verilmektedir. Bu nedenle bu virüslere “coronavirüs” adı verilmiştir. Bu virüsler tek zincirli ve pozitif polaritelidirler. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı polimeraz enzimi içermezler ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar (11).

Coronavirüs; Coronaviridae ailesinin bir üyesidir. Coronaviridae ailesi 2 alt familya, 5 cins, 23 alt cins ve yaklaşık 40 türden oluşmaktadır (12). Orthocoronavirinae alt familyadan olup tek başına 4 jenerasyonu vardır. Bunlar Alphacoronavirüs, Betacoronavirüs, Gammacoronavirüs ve Deltacoronavirüs'tür. Bunlardan Alphacoronavirüs ve Betacoronavirüs yarasadan ortaya çıkmıştır, ancak diğer iki jenerasyonun kuşlardan bulaştığı saptanmıştır (9). Pandemiden sorumlu olan COVID-19 Betacoronavirusün yeni bir türü sayılır (13).

İnsanda bulunabilen 7 çeşit Coronavirüs vardır. Bunlar kış ve erken bahar aylarında nezle, bronşit veya zatürre gibi hastalıklara neden olabilirler. Bunlar (14,15) (Şekil-1):

1. İnsan Coronavirüsü 229E (HCoV-229E) (Alfakoronavirüs).
2. İnsan Coronavirüsü OC43 (HCoV-OC43) (Betakoronavirüs).
3. SARS-CoV (Betakoronavirüs).
4. İnsan Coronavirüsü NL63 (HCoV-NL63, Haven koronavirüsü) (Alfakoronavirüs).
5. İnsan Coronavirüsü HKU1 (Betakoronavirüs).
6. MERS Coronavirüsü (MERS-CoV) (Betakoronavirüs).
7. Yeni Coronavirüs (COVID-19) (Betakoronavirüs).



**Şekil-1** Yeni Betacoronavirus türlerinin genomları ile diğer Orthocoronavirinae genomları arasındaki filogenetik ilişkiler: Orthocoronavirinae alt familyasındaki virüsler dört cins halinde sınıflandırıldı: Alphacoronavirus (mor), Betacoronavirus (turuncu), Gammacoronavirus (yeşil) ve Deltacoronavirus (mavi) (15)

### S Glikoprotein

Coronavisüs S proteini, sınıf I viral transmembran proteinidir. Virion yüzeyinde bulunur ve viriona corona veya taç şeklini veren proteindir. Bu protein virionun konakçı hücre reseptörü ile etkileşip hücreyi enfekte etmesinden sorumludur. Bu proteinin iki alt tipi söz konusu olup bunlardan S1 konak reseptörüne bağlanmaktan sorumlu iken S2 ise konak hücre ile füzyondan sorumludur.

S proteini konak hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne doğrudan bağlanmaktadır. S proteini çeşitli aminoasitlerden oluşur, bunlar virüsün insandan insana bulaşmasında adaptif evrim içerisinde olup yeni konak hücreye adapte olmak için değişmektedirler. Bu durum başka insanlara bulaştığında mutasyonların meydana gelmesinden sorumludur (16,17).

### **M Protein**

M proteini virionun zarında bulunur ve viral zarfa kesin bir şekil verir (13,18).

### **E Protein**

E proteini virüsün en küçük proteini olup virüsün toplanmasında ve salınmasında büyük role sahiptir. Eksikliğinde virüsün virülansını etkiler (18).

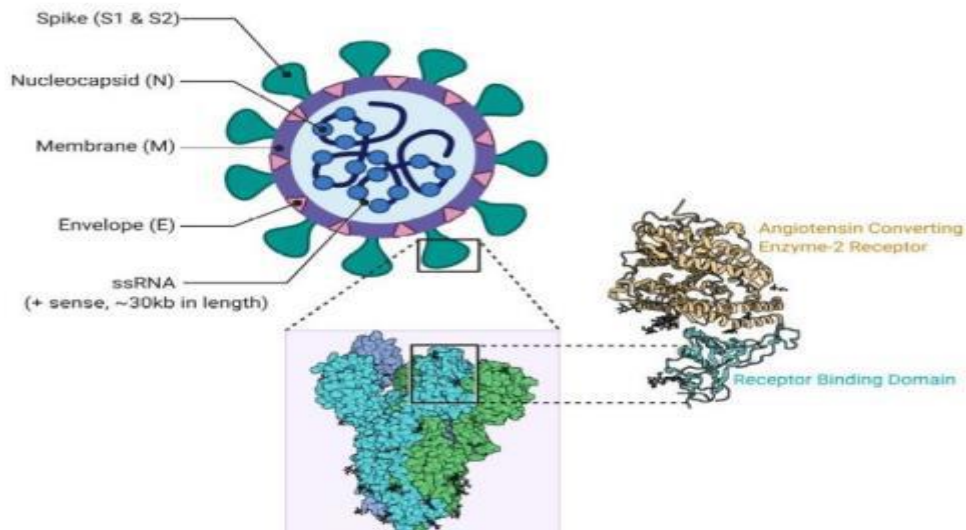
### **N Protein**

N proteini çok amaçlıdır. İşlevlerinden biri virüsün transkripsiyonundan sorumludur. Ayrıca interferon (İFN) ve RNA etkileşimini inhibe ederek konağın immün sistemini modüle etmektedir (18,19).

### **Hemaglütinin esteraz proteini**

Zarf üzerinde yer alan bu protein betacoronavirüslerde bulunur. Farklı hayvanlar ve türler arasında virüsün geçişini sağlar (20).

SARS-CoV-2 9860 aminoasidi kodlayabilen 29.891 nükleotid içeren tek iplikçikli RNA genomuna sahiptir (Şekil 2). Kökenleri henüz bilinemese de, genom çalışmaları yarasalarda bulunan bir suştan evrimleşmiş olduğunu düşündürmektedir (21).



**Şekil-2** Sars CoV-2 yapısı



### 2.1.2. COVID-19 Bulaş Yolları

Salgının başlarında Wuhan'da yapılan epidemiyolojik araştırmalar bulaşın, birçok kişinin çalıştığı veya ziyaret ettiği ve daha sonrasında dezenfeksiyon sebebiyle kapatılan canlı hayvanların satıldığı deniz ürünleri pazarlarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (12). Ancak salgının ilerlemesiyle insandan insana bulaş ana bulaşma şekli olmuştur (22).

Virüs öncelikle öksürme ve hapşırma yoluyla salınan damlacıklar yoluyla bulaşmaktadır. Ancak bu damlacıklara diğer kişilerin ellerinin teması sonrası ellerin gözlere, ağıza veya burun mukozasına temasıyla da bulaşabilmektedir. Aseptomatik bireyler de virüsü solunum yollarında taşıdıkları için bulaştırıcıdırlar (23).

SARS-CoV-2 gaita, kan, göz salgıları ve semen gibi solunum dışı örneklerde saptanmış olsa da, bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizliğini korumaktadır (24).

Bazı raporlar viral RNA'nın solunum yolundan saptanmasa bile dışkı örneklerinde bulunabileceğini tespit etmiştir (25). Doğrulaması güç olmakla birlikte fekal-oral geçiş klinik olarak henüz tanımlanmamıştır ve DSÖ-Çin ortak raporuna göre önemli bir bulaş yolu olarak kabul edilmemektedir (26).

İğneler veya kan ürünlerinin transferi gibi kan yoluyla bulaşma olasılığı düşük gözükmemektedir. Solunum yolu virüsleri genel olarak kan yoluyla bulaşmaz ve SARS-CoV-2 veya MERS-CoV, SARS-CoV için transfüzyonla bulaşan enfeksiyon bildirilmemiştir. SARS-CoV-2'nin aşınmış cilt gibi muköz olmayan zar bölgerinden temasıyla bulaşına dair de herhangi bir veri bulunmamaktadır (27).

Viral RNA'nın saptanması, bulaşıcı virüsün varlığını göstermez, bu sebeple viral RNA'nın iyileşme sonrası uzun süreli tespiti mutlaka enfeksiyözlüğü göstermemektedir (28).

Çalışmalardan elde edilen verilere göre enfekte kişilerin enfeksiyonun başlangıç safhalarında bulaştırıcılık riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Viral RNA seviyeleri üst solunum yolu örneklerinde, semptomların başlamasından hemen sonra hastalığın sonraki aşamalarına göre daha yüksek görünmektedir (29).

Khalili ve ark. yaptıkları bir metaanaliz çalışmasında ortalama inkübasyon süresinin 5,84 gün olduğunu saptamışlardır. İnkübasyon süresi ortalama 4,2 gün olup bulaşıcılık ise semptomların ortaya çıkmasından 2-3 gün önce şeklinde öngörülmüştür (29,30).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

İlk olarak 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Sonrasında giderek yayılıp ülkemizde de 11 Mart 2020'de ilk vaka saptanmıştır ve DSÖ tarafından Mart ayında pandemi ilan edilmiştir. Giderek artan vaka sayıları tüm dünyaya yayılmıştır ve enfeksiyona bağlı ölüm sayıları giderek artmıştır ve hemen hemen tüm dünya ülkelerinde COVID-19 nedeniyle ölüm vakaları bildirilmiştir (31).

Temmuz 2021'de Türkiye'nin dünya ülkeleri arasında vaka sayısı ile ilk beşte ve Avrupa ülkeleri arasında ikinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (31,32).

Olgu ölüm hızı hastalığın ciddiyetini ve bir toplumun hastalığa verdiği yanıtın göstergesidir. COVID-19'a bağlı olgu ölüm hızı ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Dünyada olgu ölüm hızı %2,3 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de en çok vaka sayısı ve en yüksek olgu ölüm hızı İstanbul'da bildirilmiş olup 100 binde 21 ölüm raporlanmış iken Akdeniz'de en düşük olup 100 binde 4,5 olarak raporlanmıştır. Böylece olgu ölüm hızında dünya ülkeleri arasında Türkiye 15. sıradadır (33).

Fazladan ölüm önceki yıllara göre raporlanmış fazladan ölüm sayısıdır, ancak bu sayı verilirken ölüm nedeni göz ardı edilmektedir, bu nedenle fazladan ölüm sayısı direkt COVID-19'a bağlanmamaktadır. Bununla birlikte pandemi sonrası ülkede gelişen fazladan ölüm sayısı hastalık hakkında fikir verebilir. Türkiye'de 2020 Mart ve Kasım arasında gerçekleşen ölüm sayısı 2015-2019 arasındaki ölüm sayısı ile kıyaslandığında 12.412 fazladan ölüm bildirilmiştir ve bu veri hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi vermektedir (34).

#### **2.1.4. Patogenez**

Coronavirüs, yıllardır insanlarda üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. SARS-CoV-2'nin yaptığı hastalık tablosu değişkendir, asemptomatik olabileceği gibi ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik ve anosmi gibi farklı semptomlara da neden olabilir (35).

COVID-19 hastalığının inkübasyon süresi yaş ve bağışıklığa bağlı değişken olabilir ve 2-14 gün arası sürebilmektedir (34). Etken; akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve hematolojik sistem gibi tüm sistemleri tutabilir ve ölüme kadar giden ağır tablolara neden olabilir (36).

Virüsün kaynağının zoonotik olduğu düşünülmektedir. Deniz ürünleri toptan satış pazarında satılan vahşi hayvanlardan insana bulaştığı düşünülmektedir ve insandan insana bulaşarak hastalığın yayılmasına neden olmaktadır (37). Enfekte kişi semptomatik veya asemptomatik olabilir ancak her hâlükârda taşıyıcı ve bulaştırıcıdır. Bulaştırıcılık, semptom başlamadan 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasına dek devam etmektedir (38).

Virüs sıklıkla nazofarenksten alınan örneklerde saptanır. Kan ve idrarda genellikle bulunmaz. Fekal örnekte de bulunup feko-oral enfeksiyona neden olabilmektedir, ancak vajinal sürüntü, sperm ve süt örneklerinde bulunmamaktadır. Viral yük, ağır hastalar ve yaşlılarda daha fazla bulunmuştur ve hastalığın yayılmasında önemli bir role sahiptir. Virüs cansız yüzeylerde birkaç saat canlılığını koruyabilmektedir. Bu süre, yüzey tipi, nem, ısı, ortamda bulunan organik maddelerin miktarı ile değişebilir. Bulaştırıcılık sadece virüsün canlılığına bağlı olmayıp temas süresi, yaş, meslek, ek hastalıklar gibi farklı etkenlerden de etkilenebilmektedir (39).

Hastalığın bulaştırma katsayısı (R0); duyarlı olan bir toplulukta bir bireyin etkeni aldıktan sonra enfekte olduğu dönem boyunca kaç farklı bireye hastalığı taşıdığıdır. Türkiyede yapılan bir çalışmada R0 enfeksiyonun 10. gününde 9,6 olarak bulunmuştur (40).

SARS-CoV-2, ACE-2 ve transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) yüzey reseptörü taşıyan hücreleri enfekte eder. Virüsün aktif replikasyonu ve salınımı, konak hücrenin piroptoza girmesine ve ATP, nükleik asit, ASC (Apoptosis-associated speck-like protein with a caspase-recruitment domain) oligomerleri dahil hasar ilişkili moleküllerin salınmasına neden olur. Bunlar komşu epitel hücre, endotel hücre ve alveol makrofajlar ile karşılaşarak proenflamatuvar sitokin salınımına neden olur. Bu sitokin ve kemokinler monosit, makrofaj ve T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çekerek enflamasyonu artırır ve akciğer hücrelerine hasar verir. Sonuç olarak sitokin fırtınası meydana gelir ve diğer organlara yayılır. Çoklu organ yetmezliğine neden olur ve serum CRP, laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, serum kreatinin, kreatinin kinaz (CK), IL6 ve D-dimer düzeyleri yükselir. Ayrıca B hücrelerden salınan antikorlar da hücresel hasara neden olabilir. Bağışıklık sistemi tam çalışır ise virüs nötralize edilir ve virüs ile enfekte hücreler ortadan kaldırılır ve akciğerde minimum hasar oluşumu ile virüs elimine edilmiş olur (41-43).

#### **2.1.5. COVID-19 İmmünolojisi**

Koronavirüs solunum yolu ile bulaşan bir hastalıktır. Asemptomatik formdan çok ağır ARDS'ye giden tabloya neden olabilir (8-34). Bunun nedeni Koronavirüsün immün sistemi aktive etmesi dışında sitokin fırtınasına, lenfopeniye, lenfosit fonksiyon bozukluğuna, granülosit, monosit ve makrofaj anormalliklerine ve bu sayede kontrolsüz enflamasyona neden olmasıdır (44).

### **2.1.5.1. Doğal İmmün Yanıt**

Doğal bağışıklık sistemi virüs ile karşılaşan ve savunma mekanizmasının temelini oluşturan ilk savunma mekanizmasıdır, aynı zamanda edinsel bağışıklık sistemi için zemin hazırlar. Virüs vücuda girdiğinde ilk olarak ağız, burun ve göz mukozası ile karşılaşır. ACE-2 ile ilişkiye girerek konak hücre içerisine girmiş olur ve interferon üretilir (45).

Doğal bağışıklık sistemin ana bileşenleri; dendritik hücre, makrofaj ve nötrofillerdir. Bu hücreler virüsü fagosite eder ve ortadan kaldırılmasına veya replikasyonun inhibe edilmesine neden olur. Ayrıca antijeni T helper hücrelere sunar ve proenflamatuvar sitokinler salgılayarak ortama diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasını sağlar. Böylece, edinsel bağışıklık yanıtını aktive eder. Monositler ortama toplanarak dendritik hücre ve makrofaj hücrelere dönüşürler. Natural killer (NK) hücreleri direkt toksik madde salgılayarak virüs ile enfekte makrofaj hücrelerini parçalayarak öldürülmesine neden olurlar. Kompleman sistemi bağışıklık sistemin aktivasyonuna, hücrelerin toplanmasına ve patojenin öldürülmesine neden olur. Bu doğal bağışıklık sistemi bazen aşırı aktivasyon ve aşırı yanıt gösterip hastalığın seyrini kötü yönde etkilemeye yol açabilir (46).

### **2.1.5.2 Edinsel İmmün Yanıt**

Edinsel immün sistem hücresel ve hümorale immün yanıtlardan oluşmaktadır. Hücresel bağışıklık yanıtı T hücre aracılığı ile gerçekleşirken, hümorale bağışıklık yanıtı B hücre aracılığı ile gerçekleşir (47).

T hücreleri T helper (CD4) ve T sitotoksik (CD8) hücrelerinden oluşur. T helper hücreleri antikor salgılar ve B hücrelerine yardımcı olur. T sitotoksik hücreleri virüs ile enfekte hücreleri öldürür (48).

Coronavirüs lenfopeniye neden olarak immün sistemi olumsuz yönde etkiler ve konak vücudunda hızlıca yayılım gerçekleştirir. Yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda lenfopeni olması nedeniyle hastalık daha ciddi seyretmektedir (49).

Hastalık geçiren kişilerde ve aşı olanlarda bellek T lenfositler saptanmaktadır ve 6 aya kadar vücutta kalabilmektedir. Bu sebeple 6 ay ara ile rapel aşı önerilmektedir (14).

B hücreleri virüs ile enfeksiyon sonrası aktive olup plazma hücrelerine dönüşür ve antikör salgılar. Vücudu virüs etkisinden kurtarmakta ve ikincil enfeksiyonu önlemekte önemli rol oynar (50).

Virüs ile enfekte olunmasının ardından IgM, IgG, IgA ve nötralize edici IgG antikör cevabı oluşur (yaklaşık semptomların başlangıcından 7-14 gün sonra) ve bu sayede enfekte eden virüsler nötralize edilir (51).

COVID-19 ile enfeksiyon sonrası vücudun yanıtı sadece yaş ve immün sistem ile değil, sosyoekonomik düzey, kültür, ekonomi gibi birçok faktör ile ilişkilidir. İmmün yanıtın net rolü halen tam olarak açıklanamamıştır. Ancak önemli yere sahip olduğu kanıtlanmış olup, bağışıklık sisteminin desteklenmesine ve aşılınmaya önem verilmektedir (17).

#### **2.1.6. Klinik Bulgular**

COVID-19 tek bir şehirden tüm dünyaya yayılmış olup asemptomatik hastalıktan çeşitli semptomlarla seyreden birçok hastalığa neden olabilmektedir. En sık görülen semptomlar ateş (%50), dispne (%29), öksürük (%6), halsizlik (%70,6), iştahsızlık (%36,2), eklem ağrısı, boğaz ağrısı (%10), anosmi, tat kaybı, baş ağrısı (%7,7), kas ağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı (%2,3), ishal (%11,3), ve cilt bulgularıdır (%20). Ciddi organ yetmezliği ve ARDS'ye neden olabilir (52). Hastalığın kuluçka dönemi 4-5 gün olup bulaştırıcılığı semptom başlamadan 2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasına kadar sürebilir. Viral yük hastalığın yayılımını belirler (50).

Son zamanlarda olgu bazında farklı tipte döküntülerin de görülebildiği bildirilmiştir. Bu döküntülerin geneli makülopapüler döküntü olup daha nadir olarak ürtikeryal lezyon, veziküler döküntü ve eritem izlenmiştir (17,50-52).

Hastalık şiddetine göre 4 gruba ayrılmış olup hafif, orta, ciddi ve kritik olarak değerlendirilir. Hafif olgularda semptomlar üst solunum yolu enfeksiyonu ile karakterize olup radyolojik bulgu saptanmaz. Orta olgularda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile radyolojide pnömoni bulguları mevcuttur. Hafif ve orta grup olgular tüm olguların %80,9 unu oluşturmaktadır (20,53).

Olguların daha azı ciddi ve kritik olgulardır. Ciddi olgularda dispne, taşipne, saturasyon düşüklüğü mevcuttur. Solunum yetmezliği, organ yetmezliği, septik şok gelişen hastalar ise kritik grupta değerlendirilir.

Hastalığın asemptomatik geçirilebileceği bilirse de asemptomatik hastaların sıklığı belirlenememiştir (54,55).

COVID-19 şiddeti Çin Sağlık Kurulu COVID-19 rehberine göre şu şekilde sınıflanmıştır (56):

1. Hafif tip: Bulguları hafif ve radyolojik olarak anormal görüntü saptanmamıştır.

2. Orta tip: Ateş, öksürük ve diğer semptomlar mevcut olup radyolojik olarak pnömonik opasite mevcuttur.

3. Şiddetli tip: Aşağıdakilerden birinin varlığında şiddetli olarak kabul edilir:

- a) Dakika solunum sayısı  $>30/dk$ .
- b) Oda havasında  $SpO_2: < \%93$ .
- c)  $PaO_2/FeO_2: < 300$  mmHg.

4. Kritik tip: Aşağıdakilerden birinin bulunması durumunda kritik olarak değerlendirilir:

- a) Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği.
- b) Şok.
- c) Yoğun bakım izlemi gerektiren diğer organ yetmezlikleri.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Rehberi sınıflaması şu şekildedir (48):

1. Komplike olmayan hastalar: Ateş, öksürük ve boğaz ağrısı olup solunum sıkıntısı olmayan dakika solunum sayısı  $< 24$  ve  $SpO_2 > \%93$  olup akciğer görüntülemesi normal olan hastalar.

2. Hafif-orta: Ateş, kas-eklem ağrısı gibi bulgular olup dakika solunum sayısı 30'un altında ve  $SpO_2 > \%90$  üzerinde olup akciğer görüntülemesinde hafif-orta pnömonik opasitesi olan hastalar.

3. Ağır pnömoni: Semptomları olup dakika solunum sayısı  $\geq 30$ ,  $SpO_2 \leq \%90$  olup akciğer görüntülemesinde yaygın bilateral pnömonik opasitesi olan hastalar.

### **2.1.7. Risk Faktörleri**

COVID-19'a yakalanma ve geçirilen hastalığın prognozu açısından genetik ve demografik özellikler kadar komorbid durumlar da oldukça önemlidir. Bu konu ile alakalı yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. Çin Halk Cumhuriyeti tarafından yapılan bir çalışmada 1558 hasta bu açıdan değerlendirilmiştir. Bu çalışma neticesinde karaciğer hastalıkları, malignite veya renal hastalıklar ile COVID-19 prognozu arasında hiçbir korelasyon saptanmazken; hipertansiyon, DM, KOAH, kardiyovasküler hastalıklar ile serebrovasküler hastalıklar kötü prognoz açısından önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (57). Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir başka çalışmada da obezite, DM ve HT kötü prognoz açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (58).

İtalya'da COVID-19 hastalığına bağlı olarak ölen 355 vaka ile yapılan bir başka çalışmada, hastaların ek komorbid durumlarının ortalaması "2.7" olarak bulunmuş ve yalnızca 3 hastada ek komorbid durum olmadığı gösterilmiştir (59). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir meta-analizde yaklaşık 300.000 doğrulanmış COVID-19 hastası incelendiğinde ek komorbid durumları bulunanların bulunmayanlara kıyasla ölüm oranlarının yaklaşık 12 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (16).

CDC'nin (ABD hastalık kontrol ve koruma merkezi) COVID-19 açısından risk faktörü olarak belirlediği durumlar; malignite, serebrovasküler hastalık, kronik renal yetmezlik, DM, KOAH, down sendromu, kardiyak hastalıklar, alzheimer-demans, obezite, sigara içiciliği, anemi, madde bağımlılığı, organ ve doku nakli olunması, kortikosteroidlerin ve diğer immünosüpresif ilaçların uzun süreli kullanımı olarak sıralanmıştır (60).

### **2.1.8. Laboratuvar Bulguları**

COVID-19'lu hastalarda lökositoz, trombositopeni ve lenfositopeni kötü prognozun üç tam kan bulgusu olarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14,46-49). Nötrofil ve lökosit seviyelerinde hastalığın başında azalma görülse de, geç fazında bu değerlerde anlamlı olarak yükseklik bulunmuştur. Bu durum ikincil bakteriyel enfeksiyonların ve fırsatçı mikrobiyanın oluşturduğu bir sonuçtur (61).



Düşük trombosit sayılarının da mortaliteyi etkileyen bir laboratuvar bulgusu olduğu saptanmış olup enfeksiyonla ani artış gösteren proinflamatuvar sitokinler megakaryositlerin proliferasyonunu uyararak trombositoya neden olabilmektedir (62).

Albüminde azalma ALT, AST, LDH ve serum kreatinin seviyelerinde artış gözlenebilir (25,63,64).

Şiddetli COVID-19 ile görülen enflamatuvar süreç COVID-19 dışı enfeksiyonlarla benzerlik göstermektedir. COVID-19'da CRP değişiminin, hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ancak PCT (prokalsitonin) düzeylerinin hastalığın progresyonu ile anlamlı bir değişkenlik göstermediği, bununla birlikte artan PCT'nin ikincil bakteriyel enfeksiyonun gelişimi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (25).

COVID-19'lu hastalarda yüksek d-dimer, fibrin-fibrinojen yıkım ürünleri düzeyleri, uzamış PT ve aPTT sonuçları prognozla ilişkili bulunmuştur (60,65). Hatta yapılan bazı çalışmalarda d-dimer'in 1 µg/L'den yüksek düzeyleri şiddetli COVID-19 ve kötü prognoz belirteci olarak bildirilmiştir (52).

İmmün biyobelirteçler ile ilgili olarak, IL-6 ve serum ferritin yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. IL-6 prokalsitonin değerlerinde yükselmeyi tetikler (64). Ciddi hastalıkta IL-6 ve Prokalsitonin yüksekliği birliktelik gösterir. Tüm bu belirteçler ile birlikte CRP yüksekliği, hastalarda "sitokin fırtınası" olarak da adlandırılan sistemik enflamatuvar yanıt sendromunun gelişimini düşündürür (66,67).

TNF-α seviyelerinde hafif ve ciddi hastalıkta anlamlı bir fark olmamasının nedeni henüz belirsizliğini korumaktadır (52).

#### **2.1.9. Görüntüleme Bulguları**

COVID-19 tanısında altın standart yöntem polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testidir. Pandeminin ilk zamanlarında PCR testine ulaşımın yetersizliği, sonuçlara uzun sürelerde ulaşılması, alan kişinin tecrübesi, enfeksiyonun erken döneminde yalancı negatiflik görülebilmesi gibi sebeplerle radyolojik görüntülemeler de tanısal olarak sıklıkla kullanılmıştır (68).

Akciğer grafisi, toraks BT ve toraks ultrasonografisi en sık başvuru radyolojik yöntemlerdir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) radyolojik yöntemler arasında ilk sırada bulunmaktadır (37). Fang ve arkadaşları (69), tarafından bir çalışmada BT ve PCR'nin tanı değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmış, BT'nin duyarlılığı %98 bulunurken, altın standart tanı testi olan PCR'nin erken dönemde duyarlılığı %71 olarak bulunmuştur. Her olgunun pnömoniye ilerlemeyeceğini düşünürsek toraks BT de toplam duyarlılığın PCR'a göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak BT tarama amaçlı kullanılmaması gereken bir yöntem olup PCR testi negatif fakat klinik olarak şüphede kalınan hastalarda yardımcı bir yöntem olarak kullanılmalıdır (70,71).

Düşük çözünürlükte BT ile buzlu cam görünümü saptanamayacağı için yüksek çözünürlüklü ince kesit olarak istem yapılmalıdır. COVID-19'lu hastalarda tromboza eğilim bilindiği için pulmoner emboli her zaman akılda tutulmalı gerekli durumlarda BT kontrastlı çekilmelidir. Hastalığın erken evresinde, toraks BT normal olabilir ve bu durum hastalığın dışlanması için yeterli değildir. Yapılan çalışmalarda asemptomatik kişilere çekilen BT görüntülerinde de akciğer bulgularının saptanabileceği belirtilmiştir (72).

Radyolojik görüntülerde toraks BT sonrası en sık başvuru yöntem akciğer grafisi olup tanı değeri %30–60 arasında değişmektedir (73). Akciğer görüntüsünün normal olması durumunda klinik olarak şüpheli olgularda BT ile tanı desteklenmelidir.

COVID-19 olgularında BT görüntülerinde daha nadir olarak nodül yapıları ve pulmoner vasküler genişleme, plevral efüzyon, fokal plevral kalınlaşma da saptanmıştır. Plevral sıvı ve perikardiyal sıvı beklenen bir bulgu olmamakla birlikte kötü prognozun bir göstergesi olarak düşünülmektedir (74). Lenfadenopati olgu bazında bildirilmekle birlikte beklenen tipik bulgulardan değildir.

Bronş duvarında inflamasyona bağlı hasar ve fibrozis kalınlaşmaya neden olur ve bu durum hava bronkogramı olarak tanımlanır (75). Hava bronkogramı hasarın ilerlediğini gösteren kötü prognoz ile ilişkili bir AC bulgusudur (52).

### 2.1.10. Tanı

COVID-19 hastalığı yeni başlangıçlı ateş ve üst/alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları (örn. Öksürük, dispne) olan hastalarda mutlaka akla gelmelidir. Belirli bir neden ile açıklanamayan hayati risk oluşturan ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu olanlarda, koku veya tat kaybı bulunanlarda, bunlarla birlikte kas-eklem ağrıları ve diyare şikayeti olanlarda yine ön tanılar arasında bulundurulmalıdır. COVID-19'u solunum yollarının diğer viral etkenlerinden ayırt ettirecek hastalığa özgü bir klinik belirti veya bulgu olmamakla beraber son iki hafta içinde COVID-19'un toplumsal bulaşının olduğu herhangi bir yerde bulunulur veya buralara seyahat öyküsü mevcutsa hastalık açısından risk mevcuttur. İlk semptomların oluşmasından ortalama birkaç gün sonra nefes darlığı başlaması da COVID-19 tanısı açısından önemlidir (76).

Klinik semptomlar sonrası COVID-19 şüphesi bulunan hastalar mutlaka testlerden geçirilmelidir. Çünkü mikrobiyolojik testler yapılmadan COVID-19tanısının kesin olarak konulması mümkün değildir. COVID-19 hastalığının doğru ve hızlı tespit edilmesi, toplumsal salgını kontrol altına almak için oldukça önem taşımaktadır (21). 10 Ocak 2020'de spesifik tanısal testler geliştirilmesi amacıyla virüsün genom dizisi saptanıp yayınlandı. Bu dizi üzerine yapılan çalışmalarla birlikte şu an klinisyenler COVID-19 enfeksiyonu kesin tanısı için ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemini kullanmaktadırlar (77).

RT-PCR nazal sürüntüler, trakeal aspirat örnekleri ve/veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örnekleri ile çalışılan bir testtir. Tanıda ilk tercih edilen yöntem hastalardan üst solunum yolu örneklerinin nazofarinks ve orofarinksten sürüntüler ile toplanmasıdır. Bronkoskopi kullanımı sırasında aerosoller yayıldığı için hem hastalar hem de sağlık çalışanları büyük risk altındadır ve bu sebeple ilk tercih olarak kullanılmamalıdır. Bronkoskopi daha çok, üst solunum yollarından alınan örneklerin sonucunun negatif geldiği ve klinik şüphenin devam ettiği entübe olan vakalarda düşünülmelidir. Bronkoskopiye alternatif olarak, entübe vakalarda solunum yollarından örnek toplamak amacıyla trakeal aspirasyon yöntemi kullanılabilir (78).

COVID-19 tanısı için üst solunum yollarından örnek alımı konusunda bazı belirsizlikler mevcuttur. Sadece orofaringeal bölgeden alınan örneklerin daha düşük duyarlılık gösterdiğini öne süren bazı veriler bulunması nedeni ile orofarinks sürüntüsü yerine nazofarinks sürüntüsü, orta konkadan alınan sürüntüler, anterior nazal bölgeden alınan sürüntüler, kombine bir şekilde alınan anteronazal ve orofaringeal sürüntüler önerilmektedir (79). Testlerin kesin doğruluğu ise uygulayıcı personele, test alım yöntemine, alım zamanına ve örneğin çalışıldığı laboratuvara bağımlılık gösterir. RT-PCR testinin pozitif olarak çıkması COVID-19 tanısını kesinleştirmektedir ve tanı için ek tetkik gerekli değildir (40). COVID-19 hastalığı açısından klinik şüphe bulunmayan hastalarda RT-PCR testinin negatif olarak sonuçlanması COVID-19 tanısının dışlanması için yeterlidir. Klinik şüphe varlığında ise testin tekrarlanması gerekmektedir. Tekrar testinin optimal zamanı tam olarak net olmamakla birlikte genel olarak ilk 24-48 saat içerisinde yapılması uygundur (80).

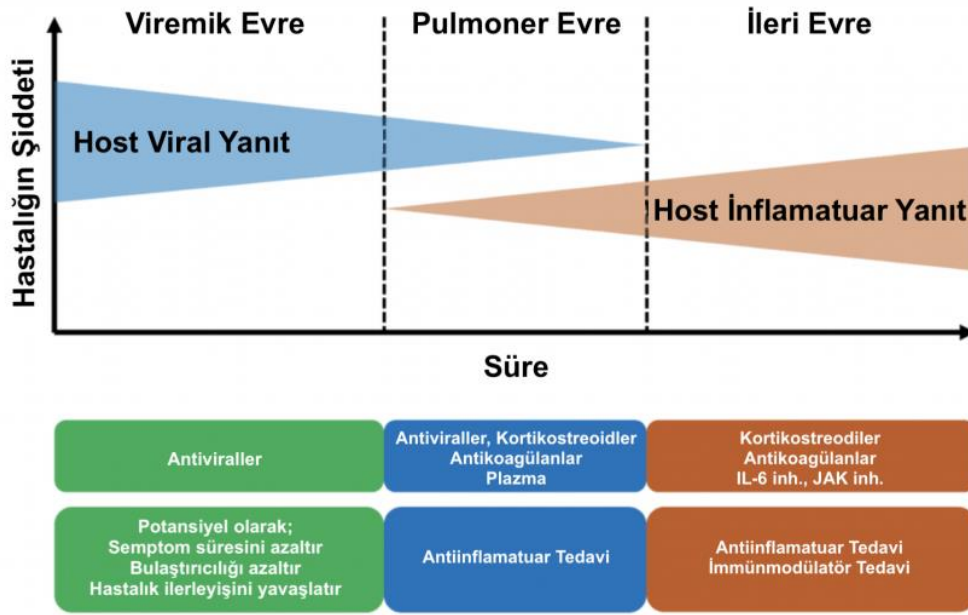
Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada akut üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile hastaneye yatırılıp yapılan bir grup vakada COVID-19 tanısı için yapılan ilk RT-PCR testlerinin hastaların %29 kadarında negatif olduğu ve bu hastaların daha sonraki kontrol testlerinde sonucunun pozitifleştiği tespit edilmiştir (81).

Başka bir çok merkezli vaka-kontrol çalışması ise Fransa ve Belçika'da bulunan 11 hastanede, ilk RT-PCR testleri negatif olan ve kontrol testler ile COVID-19 tanısı alan vakalarla yürütülmüştür. 3 aylık süre ile yapılan çalışmada bu kritere sahip 80 hasta kaydedilmiş ve ortalama pozitifleşme süresi 6 gün olarak bulunmuştur. COVID-19 açısından güçlü klinik şüphesi bulunan 11 vakada ise alınan kontrol RT-PCR testlerinde yaklaşık olarak 11 gün sonrasında pozitifleşme görülmüştür (80).

İngiltere’de 2 aylık sürede kaydedilen toplam 4008 vaka ile yapılan bir çalışmada 283 vakada hastaneye ilk başvuruda alınan RT-PCR testi negatif olarak sonuçlanmış, ilerleyen günlerde yapılan kontrol testler ise pozitif olarak saptanmıştır. Bu araştırmada RT-PCR testinin %83.1 oranında duyarlılığa sahip olduğu ortaya konmuştur (82).

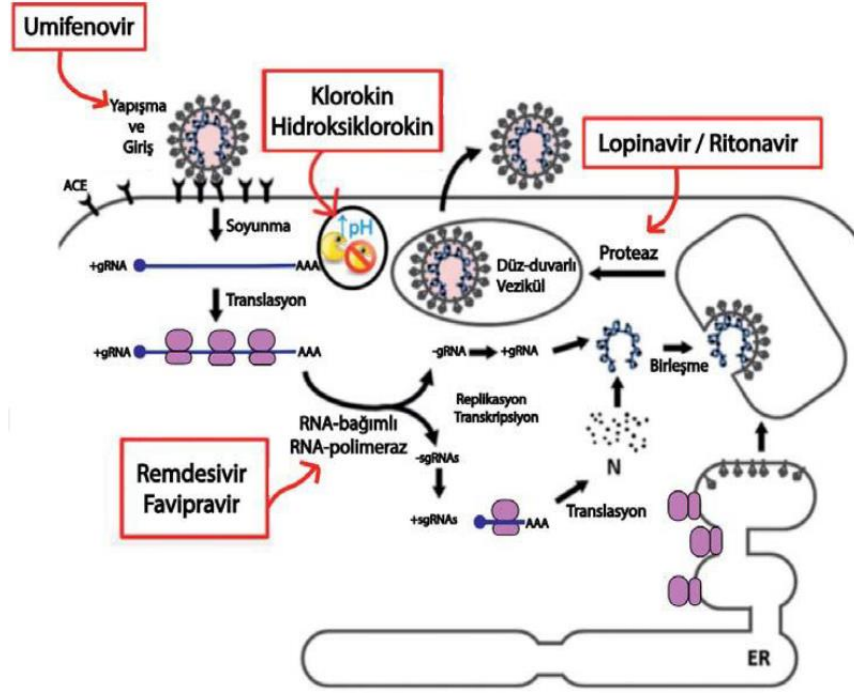
### 2.1.11. Önleme ve Aşı

COVID-19 pandemisinin dünya genelinde milyonlarca insanın ölümüne sebep olması üzerine tedaviler geliştirebilmek ümidiyle tüm dünyada bilimsel çalışmalar yapılmakta fakat henüz kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Günümüzde klinik pratikte çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Şekil 3).



**Şekil-3** COVID-19'un klinik evrelerine göre tedavide kullanılması önerilen ajanlar (83)

Bilim insanlarının üzerinde çalıştığı tedavi stratejileri, virüsün yaşam döngüsündeki kilit noktalara dayanmaktadır (14,84) (Şekil 4).



**Şekil-4** SARS-CoV-2 yaşam siklusu ve tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizması (84)

Sağlık Bakanlığı kılavuzlarında COVID-19 hastaları için oluşturulan iki tedavi algoritması bulunmaktadır; ilk grup evde, ikinci grup ise hastaneye yatırılarak takip ve tedavi edilmesi önerilen hastalara yönelik algoritmalarıdır. Hastaların evde veya hastanede takip edilme durumları solunum sıkıntısı, nefes darlığı, oral alımda azalma ve beslenmede zorluk olup olmamasına göre belirlenmektedir. Bu durumlardan herhangi biriyle başvuran hastalar hastaneye yatırılıp yapılarak takip ve tedavi edilmelidir. Eğer hasta 50 yaşın altında ve bu şikâyetlerden biri yoksa, komorbiditeside bulunmuyor ise ve ferritin <500 ng/mL, D-dimer <1000 ng/mL ise evde takip önerilmektedir (85).

Sağlık Bakanlığı'nın 7 Mayıs 2021 tarihli güncel kılavuzlarına göre orta/ağır pnömonisi olan ve evde veya hastaneye yatırılarak takip edilen tüm hastalara toplam 5 gün favipiravir tedavisi verilmesi önerilmiştir. Hidroksiklorokin tedavisi ise güncel kılavuzdan çıkartılmıştır (86).

Randomize kontrollü çalışmaların hidroklorokin ve plasebo kullanan gruplar arasında COVID-19 nedeni mortaliteyi önlemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması üzerine DSÖ 17 Haziran 2020'de hidroklorokin'i COVID-19 tedavi algoritmasından çıkartmıştır (87).

Araştırmalar, ARDS gelişen hastaların tedavisine glukokortikoid eklenmesinin mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Sağlık Bakanlığı kılavuzunda da oksijen ihtiyacı gelişen hastalara deksametazon 6 mg/gün başlanması önerilmektedir (87).

Deksametazonun COVID-19 tedavisi sırasında 28 günlük mortalite üzerindeki etkisi, Horby ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda deksametazon kullanımına bağlı 28 günlük mortalite, solunum desteğine ihtiyaç duyan COVID-19 pnömonili hastalarda önemli ölçüde azalırken; solunum desteğine ihtiyaç duymayan hastalarda herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (51).

Favipiravir, influenza enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan bir antiviral ilaçtır. Çin'de 236 COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, Arbidol ve Favipiravir kullanan iki gruptaki hastalar izlenmiş olup Favipiravir ile 7. günde daha hızlı klinik iyileşme olduğu saptanmıştır; fakat mortalite oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (88). Başka bir çalışmada Favipiravirin invitro çalışmalarda pratikte kullanılan tedavi dozuyla antiviral etkisinin olamayacağı belirtilmiştir (89). Favipiravir gebeler, lohusa kadınlar ve emziren anneler için önerilmemektedir (90).

COVID-19 enfeksiyonu hiperkoagülabilitateye yol açabileceğinden, antikoagülan kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. Oral antikoagülan kullanımına ilişkin bir metaanaliz, K vitamini antagonistlerinin ve yeni nesil oral antikoagülanların (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, vb.) daha düşük oranda ECMO (Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu), noninvaziv veya invaziv ventilasyon gereksinimi, daha az mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir; fakat tek başına antiplatelet tedavi alan hastalarda bu ilişki gösterilememiştir.

COVID-19 tanısı alan 3625 hasta üzerinde yapılan ve hastaneye yatıştan hemen sonraki ilk 48 saat içinde verilen antikoagölan tedaviye göre hastaların mortalitesini karşılaştıran bir çalışmada, Apiksaban ve Enoksaparinin profilaktik dozlarda kullanımının mortaliteyi anlamlı olarak azalttığını göstermiştir (91).

şiddetli COVID-19 pnömonili hastalarda sitokinlerin (IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , vb.) aşırı salınımına bağlı olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya diğer ismiyle sekonder lenfositik lenfohistiyositozis gelişebilir. Bu hastalarda tipik COVID-19 belirtilerine ek olarak refrakter ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, anemi ve koagülopati gelişebilmektedir. Laboratuvar bulguları ile gelişen MAS'ı saptamak için tekrarlayan ölçümlerle CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya seri ölçümlerde lenfosit ve trombosit sayılarındaki düşüşleri dikkate almak önemlidir (88). Özellikle yüksek IL-6 düzeyleri, COVID-19 hastalarında MAS tablosunda belirgin olduğundan, bu hastaların tedavisinde sitokin baskılama tedavileri öne çıkmaktadır. Tosilizumab, IL-6 reseptör antagonisti olarak kullanılan ve romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit ve dev hücreli arterit gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda kullanılan bir ilaçtır (83,90-92). Son zamanlarda şiddetli COVID-19 pnömonisinin klinik iyileşmesinde yararlı olduğu gösterilen bir ilaç olarak öne çıkmaktadır. Çin'de 21 ciddi COVID-19 pnömonili hastada yapılan bir çalışmada tosilizumab tedavisinin yararlı sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (93).

COVID-19 pandemisinin yönetiminde büyük bir atılım, SARS-CoV-2'ye karşı, yani BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson), ChadOx1 (AstraZeneca) aşılarının geliştirilmesi ve uygulanmasıyla gerçeleştirilmiştir (92). Bu aşıların tipik yan etkileri, birkaç bin gönüllüyle yapılan klinik deneylerde rapor edilmiştir (93,94).



### **2.1.11.1. BNT162b2 Aşısı (BioNTech-Pfizer)**

BNT162b2 mRNA, BioNTech-Pfizer, Mainz, Almanya/New York, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) menşei ile denemelerine başlanan BNT162b2 aşısı, Gıda ve İlaç İdaresi tarafından Aralık 2020'de acil kullanım izni (EUA) almış ve Ağustos 2021 tarihinde tam, nihai onay alarak COVID-19 mücadelesinde kullanılmaya başlanmıştır (95). Klinik deneylerden elde edilen sonuçlar, semptomatik koronavirüs hastalığını (COVID-19) önlemedeki etkinliği ve aşılı bireylerin anti-SARS-CoV-2 antikorlarında meydana gelen artış ile başarı göstermesi sonuçlarına bağlı olarak değerlendirilmiştir (96). Bireyleri SARS-CoV-2'den korumak için gereken immünolojik parametrelere ilişkin nitelikli bilgi, hızlı gelişen mortalite değerleri ile mücadele etmeyi gerektirdiğinden eksiklikleriyle kabul edildiği anlamını doğurmaktadır (97). Antikor aracılı viral nötralizasyon, COVID-19'a karşı immün korumanın belirlenmesinde hala altın standart olarak kabul edilmektedir (98). Ancak bu tedavi biçimi yaygınlık oranı oldukça yüksek olan COVID-19 için, hızlı bir uygulama süreci beklentisi ve toplum sağlığını hızlı bir biçimde korumaya alma amaçlarına hizmet etmemektedir. İmmün tedavi daha çok, COVID-19 sürecini yaşayan hastaların tedavisinde etkili olmuş, ancak genel yaygınlık için engelleyici olarak başvurulması güç bir tedavi biçimini ifade etmektedir (99). Dolayısıyla aşılarda genel kullanımda pratiklik sağlaması, yayılımı ve bulaşı önleme konusunda kullanımına geniş çaplı olarak başvurulması, altın standart olarak belirtilen immün tedavilerden daha hızlı toplum sağlığı koruması gerçekleştirdiğinden, kısmen nitelikli bildirim eksikliği ile ancak hızlı tedavi onay süreçlerini anlaşılabilir kılmaktadır (100). Bununla birlikte, COVID-19 aşılarının enfeksiyon sonrası tezahürleri arasında, SARS-CoV-2 ve patogenezi anlamak için yapılan çalışmalarda geniş nörolojik belirtilerin ortaya çıkmış olduğu bilinmektedir (101-106). COVID-19 pandemisinin tanımlanmasından itibaren, günümüze dek, bu aşının ortaya çıkardığı hümmoral yanıt , çoğunlukla Spike proteinlerinin farklı formlarını veya onun RBD (Receptor Binding Domain) kısımlarını hedef alan kemilüminesans teknolojiye dayanan, ticari olarak mevcut deneylerle bağlayıcı antikor (bAb) titrelerinin ölçülmesiyle, esas olarak ikinci dozdan sonra gösterilmiştir (107).

Az sayıda çalışmanın, birinci ve ikinci aşı dozundan sonra gelişen antikorların (Ab) nötralizasyon yeteneklerine odaklanmış olduğu görülmektedir ki (108-110), bu çalışmalardan elde edilen kısa süreli bildirimlerde BNT162b2'nin, 1. dozdan sonraki 14 gün ile 2. doz öncesi arasında yaklaşık %93 civarında bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (111-116).

#### **2.1.11.2. ChAdOx1 (Oxford–AstraZeneca/ COVID-19 vaccin)**

ChAdOx1, yaşlılar arasında etkinlik ve güvenliğine ilişkin yetersiz veri nedeniyle başlangıçta Almanya'da 65 yaşından küçük kişiler için önerilen bir COVID-19 aşısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Uygulama alanı, birkaç Avrupa ülkesiyle sınırlı görülmektedir (117). Bununla birlikte ChAdOx1 aşısının uygulamasında zamansal ilişki içinde serebral ven trombozu vakalarına rastlandığı raporlarla bildirilmiştir (117,118). Bu aşıda görülen yan etkiler arasında, aşı ile indüklenen trombositopenik tromboz (VITT) olarak adlandırılan immüneracılı bir mekanizmanın varlığından söz edilmektedir (117). Raporların içeriğinde, Avrupa Tıp Ajansı'na dayalı olarak sunulan bildirimlere göre, ChAdOx1 aşı uygulamasının yaklaşık 5 milyon kişiye uygulandığı ve 30 kişide venöz tromboembolik olaya rastlandığı bilgisine ulaşılmaktadır (118). Danimarka Ulusal Hasta Kaydı bildirimlerine göre ise, yüksek bir tromboembolik olay insidansının olmadığı görülmektedir, ancak düşük insidans nedeniyle sinüs-venöz tromboz vakalarının bildirimine dair sayı vurgusu yapılmaksızın gözlemde rastlanmıştır bilgisine yer verdiği görülmektedir (117).

#### **2.1.11.3. mRNA 1273 (Moderna)**

mRNA 1273 Coronavirüs tedavisi için geliştirilen aşı olarak bilinmektedir. mRNA-1273 SARS-CoV-2 aşısı, uluslararası standartlar ve normlara göre uygun şekilde test edilmiştir. 15210 kişiye uygulandıktan sonra bildirilen başlıca yan etkiler, uygulanan bölgede ağrı ve baş ağrısı olarak görülmektedir. Bununla birlikte ikinci doz aşığı olduktan sonra, en sık bildirilen yan etkiler arasında ateş, artan yorgunluk, kas-eklem ağrıları ve titreme olmuştur.

Aşılı kişilerin %1,5'inde aşırı duyarlılık reaksiyonları tanımlanmıştır. Aşığı olduktan sonra sadece iki ölüm bildirilmiş olmasına rağmen bunların aşıdan kaynaklanmayan ölümler olduğu görülmektedir. Ölümlerden biri intihar iken diğeri kardiyopulmoner arrest ile ilişkilidir (119). mRNA 1273'e dayalı en yaygın olarak görülen yan etki idiyopatik fasiyal sinir felci olarak da bilinen Bell paralizisini (BP) içermektedir (120). Genellikle kendi kendini sınırlayan, akut başlangıçlı, nedeni bilinmeyen periferik alt motor nöron felcidir ve yüzün yalnızca bir tarafındaki tüm kas gruplarını etkiler. Spontan kaynaklı akut fasiyal paralizinin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir (121).

#### **2.1.11.4. Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson)**

Janssen COVID-19 Aşısına ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Acil Kullanım İzni (EUA) verildi. Janssen COVID-19 Aşısı FDA tarafından onaylanmadı veya lisanslanmadı, ancak 18 yaş ve üstü bireylerde Coronavirus Hastalığı'nı (COVID-19) önlemek adına aktif bağışıklama için bir EUA kapsamında FDA tarafından yetkilendirildi (122). Bununla birlikte aşının yaygın kullanımına dair bildirimler Güney Afrika ülkelerine ait olarak görülmektedir. Güney Afrika'da, pandeminin başlangıcından bu yana, COVID-19'un, 55.000'den fazlası sağlık çalışanı olmak üzere 1.58 milyon kişide rapor edilmiş olduğuna literatürde rastlanmaktadır (123). Aşının yan etkilerine bakıldığında bildirimlerin düşük olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, tromboembolik olayların, esas olarak tromboemboli için risk faktörleri olan kişilerde meydana gelmiş olduğuna dair belirgin değerlendirmelere de rastlanmaktadır (124). Serebral manyetik rezonans görüntüleme, serebral venöz trombozu düşündüren sağ temporal ve insular loblarda T1-pozitif kontrast artışı ile sinyal değişikliğini ortaya çıkardı. Aşının yan etkilerinin araştırılması sırasında, trombositopeni ve trombosit faktör 4 (PF-4) antikörlerinin yokluğu, klinisyenleri VITT'yi düşünmeye itmiştir (125-131).

Özetle; COVID-19 hastalığının yüksek bulaş gücü düşünüldüğünde, aşılardan güçlendirilmesi ve istenmeyen etkilere nasıl daha az sahip olabileceğinin araştırılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Dolayısıyla yukarıda hızlı bir önlem olarak öne çıkan aşılama, halen COVID-19 pandemisi savaşında en güçlü mücadele yöntemidir. Gelecekte ortaya çıkabilecek varyantlar sebebiyle, aşuların güvenilirliğini arttırmak için yan etkileri azaltma yollarının araştırılması gerekmektedir (132-134).

## **2.2. Serebrovasküler Hastalık**

Felç, geçici iskemik atak, subaraknoid hemoraji, arter diseksiyonları, CADASIL, arteriyovenöz malformasyonlar, venöz sinüs trombozu, beyaz cevher lezyonları, mikro kanamalar, moyamoya hastalığı, vaskülit, sessiz enfarktüs gibi hastalıklar serebrovasküler anormallikler sonucunda ortaya çıkan ve ölüm riski yaratan hastalıklar olarak bilinmektedir (135). SARS-CoV-2 ile birlikte enfeksiyonu komplike hale getiren inme ve serebrovasküler hastalık riski, pandeminin başlangıcından bu yana kapsamlı bir şekilde rapor edilmiştir (136). Birçok bilim insanının dünya çapındaki düzenleyiciler ve hükümetlerle işbirliği içinde gerçekleştirdikleri, SARS-CoV-2'ye karşı hızlı önlemlerin alınması süreci, dünya çapında bir aşılamanın gerçekleşmesini sağlamıştır. Yeni DNA ve mRNA aşuları, antijen üretimi açısından büyük esneklik sunmuş ve etkili ve güvenli aşı üretimi de bu hıza bağlı olarak artmıştır. Bununla birlikte, toplu aşılama ilerledikçe, trombositopeni ve PF4'e karşı antikorlar (trombosit faktörü 4) ile bağlantılı olarak nadir fakat katastrofik tromboz vakaları meydana gelmiştir (135). Serebrovasküler hastalıklar da buradan kaynaklı olarak dünya çapında artan bir ivmeye neden olmuştur. COVID-19'dan korunma süreci ile ilgili olarak, aşılama ve önleyici tedbirler arasındaki ilişki, COVID-19 aşularının olumsuz yan etkilerinin görülme sıklığının yüksek olmasına dayanmaktadır (132,137,138). Ancak, aşılama öncesi serebrovasküler hastalık gösterimlerinin yaygın olması, aşının yan etkisi olarak ortaya çıktığı sonucuna doğrudan varılmasını engellemektedir (133). Pandemi öncesi dönemde acil servise gelen hasta tetkiklerinin bilinmesi, bu sebeple önemli görülmektedir. Serebrovasküler şikayetler ile başvuran hastalar, bu çalışmada retrospektif inceleme ile pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemde analiz edilmektedir.

Serebrovasküler hastalıkların en yaygını olarak bilinen inme, beynin bir bölgesindeki iskeminin sonucudur. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pompaları, temel olarak adenozin trifosfatın (ATP) zayıf üretimi ve aerobik mekanizmanın yetersizliği nedeniyle başarısız olmaktadır. İskemi, hücrelerin depolarizasyonuna yol açmakta, bu da hücrelere kalsiyum akışı, yüksek laktik asit düzeyleri, asidoz ve serbest radikallerin ortaya çıkması ile sonuçlanmaktadır. Hücre ölümünün glutamatı artırması eksitotoksisteye yol açmakta bunun bir sonucu olarak da inme /felç durumu ortaya çıkmaktadır (100,101). Serebrovasküler hastalıkların arasında tanımlanan, katastrofik sendrom, immün trombotik trombositopeni olarak adlandırılmıştır (135,139). Nadiren iskemik inme, aşya bağlı immün trombotik trombositopeninin semptom başlangıcı olabilir veya hastalığın seyrini zorlaştırabilecek bir unsur olarak görülmektedir (135,139-141).

SVH, iskemi veya kanama nedeniyle beynin bir bölümünün geçici veya kalıcı olarak etkilendiği veya beyni besleyen kan damarlarının patolojik bir süreçten doğrudan etkilendiği tüm hastalıkları kapsamaktadır. Bu yönüyle beyin damar hastalıkları olarak da anılmaktadırlar (142). Koronavirüsün, başlangıçta sadece solunum sistemi üzerinde etkisi olduğu düşünülürken, pandemi dönemi içerisinde sonradan saptanan bulgular ile kalp damar sistemi ve sinir sistemi üzerinde de etkileri olduğu gösterilmiştir. Serebrovasküler hastalıklar, ya da toplumda yaygın olarak bilinen inme/felç vakalarında artışın gözlemlendiğine ilişkin bilgiler de bu dönemde açığa çıkmaya başlamıştır (143).

Serebrovasküler hastalıklar, iskemik veya hemorajik olarak orataya çıkabilir. İskemik serebrovasküler hastalık, literatürde hemorajik serebrovasküler hastalıklardan daha yaygın olarak görülmektedir (144-146). SVH'larda, risk faktörlerinin değiştirilebilir ve değiştirilemez riskler olarak ele alındığı pek çok çalışma bulunmaktadır (146-149).

Yapılan alışmalarda, SVH'lar için; yaş, cinsiyet ve ırk değiştirilemez risk faktörleri olarak saptanırken; Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), İskemik kalp rahatsızlığı, Hiperlipidemi (HL), Serebrovasküler Hastalık (SVH) Öyküsü, sigara kullanımı, alkol, obezite gibi riskler değiştirilebilir risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (146). Bu değişkenler ayrıca, dolaylı etmenler olarak da kabul edilmektedir. Yani kesinlikle hastalığı ortaya çıkarır denemez, ancak, varlığı risk teşkil edebilir etmenler yahut risk faktörleri olarak anılmaktadırlar (150).

Öte yandan “Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (National Institute of Neurological Disorders and Stroke (ÖV))” tarafından yapılan tanımla Serebrovasküler Hastalık; “kanama yahut kan akışında bir zayıflıkla ortaya çıkan tıkanma (iskemi) sonucunda, beyindeki bir bölgenin kalıcı yahut geçici olarak hasar görmesi veya etkilenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Beyin ile alakalı taşıyıcı kan damar yada damarlarının değişimi veya patolojik durumu hastalığın ortaya çıkmasının yegane sebebini oluşturur” (149) ifadelerine başvurmaktadır. SVH'ın (daha sıklıkla bilinen tanımı ile inmenin) semptomları başka hastalıkların bulgularına da benzemektedir. Örneğin merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, ve geçici iskemik atak SVH ile başlangıçta benzerlik göstererek ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, tanımsal ayırım yapılırken SVH'ın akut olması ve ayırıcı bulguları serebrovasküler hastalık tanısının anlaşılmasını kolaylaştırır. Vücudun bir tarafında yüz, kol ve bacak kaslarının işlevini kaybetmesi ya da güçsüzlük olarak ortaya çıkan hemipleji, vücudun aksi yönünde motor defisitinin görülmesi, duylarda bozulma, merkezi sinir sisteminin gönderdiği sinyaller olarak görölmektedir. Dolayısıyla SVH için bulguları sunmaktadır ve klinik tanıyı oluşturmaktadır (146).

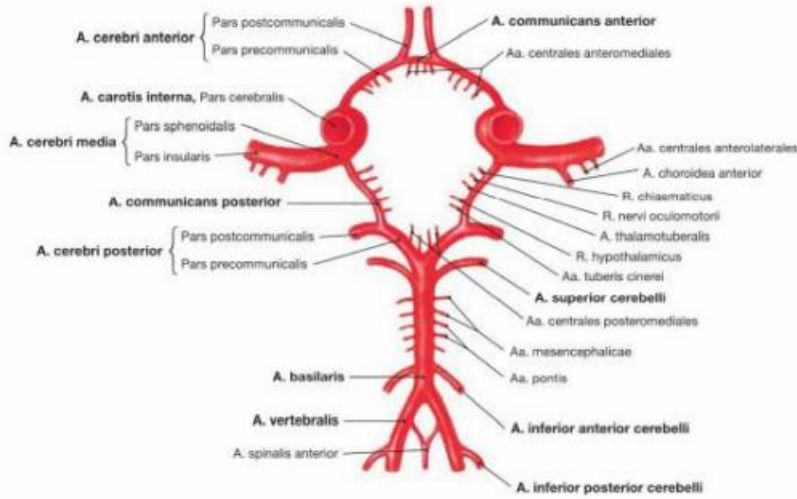
SVH'lar için yapılan ayırıcı tanı, hastalığın gösterdiği bulgular ile ilişkilendirilmektedir. Aşağıda bu ilişkiye dayanan gruplandırmaya yer verilmektedir (146-149).

### 2.2.1. Serebrovasküler Hastalık Çeşitleri

Serebrovasküler hastalıklara dair etyolojik sınıflandırmalar, patolojik bulgulara dayanmaktadır. Bu sınıflandırmalar, iskemik ve hemorajik adıyla anılan üst gruplar olarak ayrılmaktadır. Bu sınıflandırmayı takiben, patolojik değerlendirmeye konu olan lezyonun bulunduğu yer, oluşumu hakkında yapılan tetkiklerle yeni sınıflandırmaların ortaya çıktığı görülmektedir (146).

Serebral perfüzyon başlıca üç çift intrakranial arter tarafından sağlanır: anterior serebral arter (ACA), orta serebral arter (MCA) ve posterior serebral arter (PCA) (2).

Vertebral arterlerden oluşan basilar arter ile anterior ve posterior komünikan arterler ve kommon karotis arterlerden ayrılan internal karotis arterlerin uçları bağlanarak Willis poligonunu oluşturmaktadır (Şekil 5).



**Şekil-5** Willis Poligonu, Vertebro-Baziler ve İnternal Karotis Sistem Anatomisinin Diyagram Gösterimi (151)

### **2.2.1.1. İskemik SVH**

İskemik SVH'lar hemorajik kökenli SVH'lardan daha sık olarak görülmektedir. Bununla birlikte, iskemik SVH, hemoraji kökenli SVH'lardan daha az ölümcül sonuçlara yol açmaktadır. Fokal beyin disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen geçici iskemik ataklar ve serebral infarkt (iskemik inme), iskemik SVH'lar arasında yerini almaktadır (146). İskemik SVH'ların başlıca kümesi olan, geçici iskemik atak, nörolojik defisit ile kendini göstermektedir. Başka bir fokal beyin disfonksiyonuna dair açıklaması olmayan, iskemik kökenli SVH olarak bilinmektedir.

Geçici iskemik atak olarak anılma nedeni nörolojik defisitinin en çok 24 saat sürmesidir (146,152). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile akut infarkt bulgusuna rastlanan, migren, nöbet, senkop, hipoglisemi, tümör veya ödem şişliği (özellikle ensede), subdural kanama ile görülen geçici iskemik atak, çoğunlukla bariz bir inmeye yol açmamaktadır (147).

Fokal nörolojik defisite bağlı olarak ortaya çıkan SVH harici neden bulunmayan ve 24 saatin üzerinde nörolojik defisitinin sürdüğü vakalar inme olarak bilinmektedir. Genellikle kalıcı bozuklara yol açmakta veya ölüm ile sonuçlanabilmektedir (146). Klinik gidişata göre inme türleri, ilerleyen inme (kısmi olarak vücudun bir bölümünü etkileyen ancak diğer bölgelere giderek yayılan inme) ve tamamlanmış inme (gerek kısmi gerek ise vücudun tamamını etkileyen ilerleme olmayan inme) olarak görülmektedir (147,148). Ancak inmeye sebep olan etken, iskemik veya hemorajik kökenli olabilmektedir. Serebral infarkt (İskemik inme), en yaygın rastlanılan inme çeşidi olup, iskemik kökenlidir (149). Bunların yanı sıra beyinde çok sayıda iskemik lezyonun meydana gelmesine bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar arasında vasküler demans da yerini almaktadır (150).

### **2.2.1.2. Hemorajik SVH**

Subaraknoid kanama (SAK), geç serebral iskemi olarak tanımlanmaktadır (109,112). Genel anlamda SAK sonrası vakaların çoğunda (%70 oranında) damarlarda daralma görülmektedir. Anjiyo MR ile görüntülenen bu sonuç, SAK sonrası, ölüm ve/veya işlev bozukluğu oluşumunun başlıca nedeni sayılmaktadır (146,147).



SAK sonrası vasküler ve nöral değişiklikler arasında doku veya fonksiyon bozukluğu, motor defisit, duyuusal defisit, konfüzyon, dizartri gibi bulgular yer alır (142,143). Görme bozuklukları, baş ağrısı gibi semptomlar hemorajik SVH'ı göstermektedir. İntraserebral kanama da hemorajik serebrovasküler hastalıklar arasında yerini almaktadır (146). Mikrointraserebral kanamaların, sıklıkla iskemik SVH ile bağdaştırılan vasküler demansa yol açabileceğini gösteren çalışmalar da literatürde yerini almaktadır (143).

### 2.3. İskemik ve Hemorajik SVH

İskemik ve hemorajik SVH'lar için Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) tarafından bir çerçeve sunumu, literatürde yerini almaktadır. OCSP'nin sunduğu pratik çerçevede basit tanımsal fonksiyonlar bulunmaktadır (143). Bunlar, LACI, TACI, POCI, PACI ile sunulmaktadır.

#### 2.3.1. Laküner Sirkülasyon İnfarktları (LACI)

LACI, kapsüla interna, bazis pontis gibi motor ve duyuusal liflerin yer aldığı bölgelerin dolaşımını sağlayan perforan arterlerin aterosklerotik trombozuna bağlı meydana gelen küçük, derin enfarktüs olarak tanımlanırlar (153).

LACI, erken dönemde, başka iskemik inme alt sınıfları ile birlikte görülebilmektedir. Uzun dönemde ise kardiyovasküler yönden artan mortalite oranlarıyla tehlikeli hale gelebilmektedir (139). Bilişsel düzeyde azalma, bilinç bulanıklığı ile görülmektedir. Laküner inmede, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) potansiyel riskleri yaratan faktörler arasında yerini almaktadır (135). Tablo 1'de OCSP tarafından hazırlanan laküner inme çerçevesine yer verilmektedir.

**Tablo-1** OCSP'nin Hazırladığı Laküner Sirkülasyon İnfarktları (LACI) (143)

LACI	Saf motor inme - Motor Defisit
	Saf sensoriyal inme- Duyusal Defisit
	Sensorimotor inme- Duyu-motor entegrasyonu
	Ataksik hemiparez-Premidal serebellar tipte ataksi
	Dizartri/Beceriksiz El Sendromu

Laküner infarktlar için, prognoz iyi olarak başlayıp, kardiyovasküler ve bilişsel tutulumlarla ilerleme gösterebilmektedir. Başlangıçta az sekel ile bulguları olsa da, ilerleyen süreçlerde prognozlar kötüleşebilmektedir. Sekeller ise belirginleşebilmektedir.

### 2.3.2. Total Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları (TACI)

Total Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları (TACI), yüksek serebral fonksiyon bozukluğu ile karakterize olarak görülmektedir. Görme bozukluğu TACI tespiti için prognozun iyi olmadığını gösteren bir risk faktörünü oluşturmaktadır (141-143). Ayrıca vücutta yüz, bacaklar veya kollarda iki veya daha fazlasında motor defisit veya duysal defisite rastlanmaktadır. LACI ile ayırıcı tanısı da buradan doğmaktadır. LACI için tek yüz, bacaklar veya kollardan birinde defisit veya duysal defisit yer alması yeterli bulunmaktadır (141). Serebral fonksiyonlarda bozukluk veya bilinç kaybının eşlik etmesi TACI için görme bozukluğunun çok ileri düzeyde olması ile karakterizedir(144,145,147). TACI için OCSP tarafından hazırlanan inme çerçevesine Tablo 2’de yer verilmektedir.

**Tablo-2** OCSP’nin Hazırladığı Total Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları(TACI) (143)

TACI	Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, vızıospasyal bozukluk)
	Homonim hemianopsi
	Ipsilateral motor ve/veya duysal bozukluk
	Bilinç bozukluğu veya yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu

### 2.3.3. Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları (PACI)

Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon İnfarktı (PACI), LACI ve TACI aralığında görülmektedir. Motor ve duysal defisit TACI için tanımlandığı gibi en az iki etki organında (yüz, kol ve bacaklar), sınırlı tek tarafı (sağ veya sol tarafı) etkilemesi onu TACI’dan ayırmaktadır. Yüksek serebral fonksiyon bozukluğu, TACI’de olduğu üzere PACI’de de görülmektedir. Motor ve duysal defisit tek tarafı sekeli kendini göstermektedir. Tablo 3’te PACI çerçevesi’nin OCSP sunumuna yer verilmektedir.

**Tablo-3** OCSP'nin Hazırladığı Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları (PACI) (143)

PACI	TACI için tanımlanan yüz, kol veya bacaklardan ikisi
	Tek başına yüksek serebral fonksiyon bozukluğu
	Sınırlı ipsilateral motor ve duysal defisit

PACI için prognoz genel olarak kötü seyretmektedir. İmmobilite ve kalıcı sekeller oluşmasına bağlı olarak yüksek mortalite oranı görülebilmektedir (143).

#### **2.3.4. Posteriyor Sirkülasyon İnfarktları (POCI)**

Posteriyor Sirkülasyon İnfarktı (POCI), beyin sapı serebellum tutuluğu gösteren bulgularla karakterize olarak görülmektedir. Bu sebeple serebellar fonksiyonlarda bozukluklar göz, sinir sistemi, motor ve duysal defisit ortaya çıkmasına neden olmaktadır (143,144).

Homonim hemianopsiye POCI bulgularında rastlanılmaktadır. Prognozu iyidir ancak ilerleyen inme ile ilerleyebilmektedir (143,144). OCSP tarafından hazırlanan POCI çerçevesine Tablo 4'te yer verilmektedir (143).

**Tablo-4** OCSP'nin Hazırladığı Posteriyor Sirkülasyon İnfarktları (POCI) (143)

POCI	Ipsilateral kranial sinir ve kontrateral motor ve/veya duysal defisit
	Bilateral motor ve/veya duysal defisit
	Konjuge göz hareketlerinde bozukluk
	Ipsilateral piramidal bulgular olmaksızın serebellar fonksiyonlarda bozukluk
	İzole homonim hemianopsi

Yukarıdaki OCSP tarafından hazırlanan çerçevelerin sunumu görülmektedir. Trial of Org 10172 in Acute Stroke (TOAST) tarafından yapılan sınıflandırmaya göre ise (144) arter alanında LACI, PACI, POCI, TACI görülmektedir. TOAST sınıflandırması SVH'lar için 1993 yılında tanımlanmıştır ve sınıflandırmaya dair maddelere aşağıda yer verilmektedir.

### **2.3.5. SVH'lar için TOAST Sınıflandırması**

Serebrovasküler hastalıkların sınıflandırılmasına dair yapılan çalışmaların ilkelerinden kabul edilen TOAST, OCSP'den daha geniş ancak pratik olmayan bir listeyi sunmaktadır. Bu listenin sunumuna aşağıda yer verilmektedir.

#### **1. İnme tiplerine göre**

- İskemik
- Hemorajik (SAK ve beyin kanaması)

#### **2. Mekanizmalarına göre**

- Trombotik enfarktüs
- Embolik enfarktüs
- Hemodinamik enfarktüs

#### **3. Klinik kategorilere göre**

- Büyük bir arterin ateroskleroza (tromboz veya emboli)
- Kardiyak emboli
- Küçük damar blokajı
- Diğer/ tanımlanmamış etiyolojiler
- Nedeni belirlenemeyenler

#### **4. Arter bölgesine göre**

- Total anterior dolaşım infarktı
- Parsiyel anterior dolaşım infarktı
- Posterior dolaşım infarktı
- Laküner dolaşım infarktı

Çalışma kapsamında SVH sınıflandırması için arter bölgesi (TOAST) ve OCSP çerçevesinin birlikte kullanımı sağlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Yöntem

#### 3.1.1. Çalışmanın Sınırlılığı

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine SVH ile uyumlu şikayetler ile başvuran hastalar 24 ay süresince kayıt altına alınmıştır. Çalışma kapsamında pandemi öncesi dönem 1 Nisan 2019 ila 1 Mart 2020 tarihleri arasında SVH şikâyeti ile uyumlu şikayetlerle Acil servise gelen 352 hasta ile sınırlıdır. Pandemi dönemi için ise 1 Nisan 2020 ila 1 Mart 2021 tarihleri aralığında SVH şikâyeti ile uyumlu görünen şikayetler ile Acil Servise başvuran 191 hasta ile sınırlıdır. Çalışmaya toplam 543 hasta dahil edilmiştir.

#### 3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Çalışmaya COVID-19 (1 Nisan 2019 - 1 Mart 2020 ) öncesi Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne serebrovasküler hastalık şikayetlerine benzer şikayetler ile başvuru yapan hastaların tamamı (n=352) ve COVID-19 pandemi (1 Nisan 2020- 1 Mart 2021) dönemi dahil edilmiş olup, yine Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine serebrovasküler hastalık şikayetlerine benzer şikayetler ile başvuru yapan hastaların tamamı (n=191) dahil edilmiştir.

Araştırmaya SVH şikayetleri haricindeki vakalar ile 18 yaş altı kişiler dahil edilmemiştir. Çalışma kapsamında pandemi öncesi ve pandemi sonrası dönemde SVH şikâyeti ile başvuran vakaların tamamı (n=543), retrospektif kesitsel incelemeye tabi tutulmuştur.

#### 3.1.3. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart, nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veri için t-testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır.

Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir.

### **3.2. Gereç**

Bu tez çalışmasında, Serebrovasküler hastalık şikâyeti ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran hastaların retrospektif kesitsel verileri hasta kayıt defterinden incelenmiştir. Kayıtlar 24 aylık (2 yıllık) ile sınırlı tutulmuştur.

Çalışma kapsamında toplanan veriler, Excel dosyasına işlenerek verilerin çözümüne geçilmiştir.

#### **3.2.1. Veri Toplama Araçları**

Araştırma kapsamında kullanılan veriler, hasta kayıtlarına dayanmaktadır. SVH için yapılan değerlendirmelere dair; yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü, obezite, sigara tüketimi, hiperlipidemi (HL), acil servise başvuru şekli, motor defisit, duyuşal defisit, dizartri, baş dönmesi, bulantı-kusma, senkop, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, görme kaybı, nöbet, genel durum bozukluğu, iskemik serebrovasküler olay (SVO), hemorajik serebrovasküler olay (SVO), total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior (vertebro-baziler) sirkülasyon infarktı (POCI), laküner sendrom infarktı (LACI), putaminokapsular hemoraji, talamik hemoraji, lobar hemoraji, beyin sapı hemoraji, serebellar hemoraji, intraventriküler hemoraji, subaraknoid hemoraji, EKG ve sonlanım şekli bilgileri titizlikle veri dosyasına işlenmiştir. Toplam 543 SVH şikâyeti pandemi öncesi (1 Nisan 2019 ila 1 Mart 2020) ve pandemi (1 Nisan 2020- 1 Mart 2021) dönemlerine ayrılarak verilerin tamamı Excel Dosyasına işlenmiştir.

Verilerin tamamı hasta kayıtlarındaki isimlerin karartılması ile işlendiğinden kodlama yapılmamıştır. Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile tamamlanmıştır (Ek-2).

### **3.2.2. Verilerin Değerlendirilmesi**

Çalışma kapsamında toplanan verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışma kapsamında veri toplama araçlarında yer alan parametrelerin tamamı, SVH hastalığına işaret eden şikâyetler dikkate alınarak pandemi öncesi (n=352) ve pandemi dönemi (n=191) 543 hastanın tamamı çalışmaya dahil edilmiştir.

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde acile gelen hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şekli ve sonlanım şekli karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo-5).

**Tablo-5** Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		<b>Pandemi Öncesi (n=352)</b>	<b>Pandemi Sonrası (n=191)</b>	<b>P</b>
Yaş		69,55±13,42	70,68±13,55	0,350
Cinsiyet	Kadın	159 (%45,17)	84 (%43,98)	0,790
	Erkek	193 (%54,83)	107 (%56,02)	
Başvuru şekli	Ayaktan	272 (%77,27)	149 (%78,01)	0,844
	112 ile	80 (%22,73)	42 (%21,99)	
Sonlanım şekli	Taburculuk	56 (%15,91)	38 (%19,9)	0,528
	Klinik Yatış	217 (%61,65)	115 (%60,21)	
	Yoğun Bakım Yatış	78 (%22,16)	37 (%19,37)	
	Ölüm	1 (%0,28)	1 (%0,52)	

Pandemi öncesi ve sonrası dönemde acile gelen hastaların SVO ve EKG dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo-6).



**Tablo-6** Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların SVO ve EKG değişkenlerinin karşılaştırılması

		<b>Pandemi Öncesi (n=352)</b>	<b>Pandemi Sonrası (n=191)</b>	<b>P</b>
SVO	İskemik	300 (%85,23)	167 (%87,43)	0,479
	Hemorajik	52 (%14,77)	24 (%12,57)	
EKG	NSR	278 (%82,74)	160 (%85,11)	0,382
	AF	52 (%15,48)	28 (%14,89)	
	Dal Bloğu	5 (%1,49)	0 (%0)	
	PACE Ritmi	1 (%0,3)	0 (%0)	

Pandemi öncesi ve sonrası dönemde acile gelen hastaların hemorajik kranial tutulum bölgelerinin dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 7).

**Tablo-7** Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların hemorajik kranial tutulum bölgelerinin karşılaştırılması

		<b>Pandemi Öncesi (n=352)</b>	<b>Pandemi Sonrası (n=191)</b>	<b>P</b>
Putaminokapsular hemoraji	Yok	343 (%97,44)	182 (%95,29)	0,180
	Var	9 (%2,56)	9 (%4,71)	
Talamik hemoraji	Yok	338 (%96,02)	178 (%93,19)	0,148
	Var	14 (%3,98)	13 (%6,81)	
Lobar hemoraji	Yok	333 (%94,6)	183 (%95,81)	0,536
	Var	19 (%5,4)	8 (%4,19)	
Beyin sapı hemoraji	Yok	349 (%99,15)	191 (%100)	0,555
	Var	3 (%0,85)	0 (%0)	
Serebellar hemoraji	Yok	348 (%98,86)	190 (%99,48)	0,661
	Var	4 (%1,14)	1 (%0,52)	
İntraventricüler hemoraji	Yok	343 (%97,44)	190 (%99,48)	0,177
	Var	9 (%2,56)	1 (%0,52)	
Subaraknoid hemoraji	Yok	347 (%98,58)	191 (%100)	0,168
	Var	5 (%1,42)	0 (%0)	

Pandemi öncesi ve sonrası dönemde acile gelen hastaların iskemik kranial tutulum bölgelerinin dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 8).

**Tablo-8** Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların iskemik kranial tutulum bölgelerinin karşılaştırılması

		<b>Pandemi Öncesi (n=352)</b>	<b>Pandemi Sonrası (n=191)</b>	<b>P</b>
Total anterior sirkülasyon enfarktı (TACI)	Yok	321 (%91,19)	169 (%88,48)	0,309
	Var	31 (%8,81)	22 (%11,52)	
Parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı (PACI)	Yok	230 (%65,34)	128 (%67,02)	0,694
	Var	122 (%34,66)	63 (%32,98)	
Posterior sirkülasyon enfarktı (POCI)	Yok	285 (%80,97)	161 (%84,29)	0,334
	Var	67 (%19,03)	30 (%15,71)	
Laküner sirkülasyon enfarktı (LACI)	Yok	263 (%74,72)	139 (%72,77)	0,622
	Var	89 (%25,28)	52 (%27,23)	

Pandemi öncesi ve sonrası dönemde acile gelen hastaların şikâyet dağılımları karşılaştırıldığında senkop (p=0,024) ve genel durum bozukluğu (p=0,030) şikâyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken diğer şikâyetler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 9). Acile senkop şikâyeti ile gelen hastaların pandemi sonrasında (%12,5) öncesi döneme (%6,82) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Genel durum bozukluğu şikâyeti ile acile gelen hastaların pandemi öncesindeki oranı %2,56 iken pandemi sonrasında bu oran %0'a düşmüştür. Diğer şikâyet türleri açısından bir farklılık bulunamamıştır.

**Tablo-9** Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların şikâyet dağılımlarının karşılaştırılması

		<b>Pandemi Öncesi (n=352)</b>	<b>Pandemi Sonrası (n=191)</b>	<b>P</b>
Motor Defisit	Yok	190 (%53,98)	98 (%51,31)	0,552
	Var	162 (%46,02)	93 (%48,69)	
Duyusal Defisit	Yok	295 (%83,81)	170 (%89,01)	0,099
	Var	57 (%16,19)	21 (%10,99)	
Dizartri	Yok	229 (%65,06)	135 (%70,68)	0,183
	Var	123 (%34,94)	56 (%29,32)	
Baş dönmesi-bulantı-kusma	Yok	293 (%83,24)	162 (%84,82)	0,634
	Var	59 (%16,76)	29 (%15,18)	
Senkop	Yok	328 (%93,18)	167 (%87,43)	<b>0,024</b>
	Var	24 (%6,82)	24 (%12,57)	
Baş Ağrısı	Yok	335 (%95,17)	184 (%96,34)	0,528
	Var	17 (%4,83)	7 (%3,66)	
Bilinç Bulanıklığı	Yok	320 (%90,91)	182 (%95,29)	0,065
	Var	32 (%9,09)	9 (%4,71)	
Görme Kaybı	Yok	340 (%96,87)	186 (%97,38)	0,735
	Var	11 (%3,13)	5 (%2,62)	
Nöbet	Yok	351 (%99,72)	191 (%100)	1,000
	Var	1 (%0,28)	0 (%0)	
Genel Durum Bozukluğu	Yok	343 (%97,44)	191 (%100)	<b>0,030</b>
	Var	9 (%2,56)	0 (%0)	

Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların risk faktörlerinin dağılımları karşılaştırıldığında HT, DM, iskemik kalp hastalığı, obezite, sigara ve HL açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken SVH öyküsü açısından farklılık bulunmuştur (Tablo 10). Pandemi öncesi dönemdeki hemorajik SVH öykü oranı %2,8 ile pandemi sonrası döneme göre (%0) daha yüksek bulunurken SVH öyküsü olmayanların oranı (%84,3) pandemi sonrası dönemde daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo-10** Pandemi öncesi ve sonrasında acile gelen hastaların risk faktörlerinin dağılımlarının karşılaştırılması

		<b>Pandemi Öncesi (n=352)</b>	<b>Pandemi Sonrası (n=191)</b>	<b>P</b>
HT	Yok	129 (%36,6)	68 (%35,6)	0,552
	Var	223 (%63,4)	123 (%64,4)	
DM	Yok	245 (%69,6)	125 (%65,4)	0,321
	Var	107 (%30,4)	66 (%34,6)	
İskemik Kalp Hastalığı	Yok	219 (%62,2)	128 (%67,0)	0,266
	Var	133 (%37,8)	63 (%33,0)	
SVH Öyküsü	Yok	262 (%74,4) <sup>a</sup>	161 (%84,3) <sup>b</sup>	<b>0,007</b>
	İskemik	80 (%22,7)	30 (%15,7)	
	Hemorajik	10 (%2,8) <sup>a</sup>	0 (%0) <sup>b</sup>	
Obezite	Yok	346 (%98,3)	189 (%99,0)	0,719
	Var	6 (%1,7)	2 (%1,0)	
Sigara	Yok	324 (%92,0)	176 (%92,1)	0,967
	Var	28 (%8,0)	15 (%7,9)	
HL	Yok	334 (%94,9)	181 (%94,8)	0,951
	Var	18 (%5,1)	10 (%5,2)	

<sup>a,b</sup> istatistiksel olarak anlamlı bulunması durumunda yapılan ikili karşılaştırmada benzer gruplar için aynı sembol farklı bulunan gruplar için farklı sembol kullanılmıştır.

Bu çalışmada pandemi sonrası dönemde 191 hastadan 11'inde COVID-19 PCR alınmış olup pozitiflik oranı saptanmamıştır. Yine bu çalışmada pandemi sonrası dönemde 191 hastadan 34'üne Toraks BT çekilmiş olup COVID-19 uyumlu sonuç saptanmamıştır (Tablo 11).

**Tablo-11** Pandemi sonrası acile gelen hastaların COVID-19 PCR ve Toraks BT'lerinin karşılaştırılması

		<b>Pandemi Öncesi (n=352)</b>	<b>Pandemi Sonrası (n=191)</b>	<b>P</b>
COVID-19 PCR	Alınmamış	-	180 (%94,2)	-
	Negatif	-	11 (%5,8)	
Toraks BT	Çekilmemiş	-	157 (%82,2)	-
	Pnömoni Yok	-	27 (%14,1)	
	COVID-19 Atipik	-	7 (%3,7)	

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Koronavirüs enfeksiyonunun iskemik SVH ile ilişkili olabileceği olasılığı ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde, ardından Amerika Birleşik Devletleri'nde iskemik inme nedeni ile yatırılan genç hastaların COVID-19 hastalığı teşhisi konması sonrasında tespit edilmiştir (154). COVID-19 hastalığı ile ilişkili ASVH, vaka serileri ve derlemeler ile literatürde yer bulmuştur. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda Aİİ geçirme riskinin ise 5 kat arttığı bildirilmiştir (61). Mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da SARS-CoV-2 nörovasküler invazyonunun etiyolojik patofizyolojide rol oynadığı tahmin edilmektedir (155-158).

Literatür, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra arteriyel ve venöz tromboembolizmin ortaya çıkabileceğini ve hastanede yatan vakalarda venöz tromboembolizmin daha yaygın olduğunu bulmuştur (52,159).

Arteriyel ve venöz vasküler kompartmanlardaki inflamasyon ve pıhtılaşmanın, COVID-19 enfeksiyonundan bağımsız olarak ortak biyolojik faktörler tarafından aynı anda tetiklenebileceği öne sürülmüştür (160).

SVH görülme sıklığının yaşa bağlı olarak arttığı ve 55 yaş sonrası her on yılda iki katına çıktığı bildirilmiştir (161). Birleşik Krallık'ta 17 milyondan fazla hasta üzerinde yapılan popülasyona dayalı OpenSAFELY çalışması (162), yaşın COVID-19 hastalığına bağlı ölümlerin en güçlü belirleyicisi olduğunu göstermiştir. İleri yaş ve kronik komorbiditeler COVID-19 prognozunu olumsuz etkilemektedir (6). Çalışmamızda, pandemi öncesi grupta yaş aralığı 24-96 ve pandemi sonrası grupta 28-95 olarak saptanmıştır.

Cinsiyete göre COVID-19 hastalığına duyarlılık incelendiğinde, Avrupa ülkelerinde 50 yaşın altındaki kadınlarda SARS-COV-2 enfeksiyonuna yatkınlığın erkeklerden daha fazla olduğu saptanmıştır (162). Öte yandan, tüm yaş gruplarındaki erkeklerin, COVID-19 hastalığı nedeniyle hastaneye yatış oranlarının %20 daha fazla ve yoğun bakım gereksinimlerinin daha sık olduğu ve kadınlara göre 1,74 kat daha fazla ölüm oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir (162).

Shakil ve ark.'ın (154) AHA COVID-19 veri tabanını kullanarak yaptıkları çalışmada iskemik akut serebrovasküler hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının ileri yaştaki erkek hastalar olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak pandemi sırasında acil serviste SVH tanısı alan erkek hastaların oranı %56 iken, pandemi öncesi başvuran erkeklerde bu oran %54,8 olarak tespit edildi.

COVID-19 Pandemi öncesinde hastaların acil servise tedavi amaçlı başvuru sıklığının COVID-19 pandemi dönemine göre daha fazla olduğu görülmektedir. Bunun nedeni olarak insanların evde izole kalmaları ve alınan önlemlerin etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki iskemik SVH oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmaması, pandemi sürecinde acil servis başvurularındaki azalma ile açıklanabilir (163).

Shakil ve ark.'ın (154) yaptıkları çalışmada, non-iskemik inmeler arasında %15,2 intraserebral kanama, %11,4 subaraknoid kanama, %7,3 epidural/subdural kanama, %0,7 serebral venöz sinüs trombozu ve %8,3 başka türlü sınıflandırılmayan inme tanıları bulunduğu belirtildi. Çalışmamızda, önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, vaka grubunda çoğunlukla putaminokapsüler hemoraji ve talamik hemoraji saptanmıştır.

Hasta sonlanımı değerlendirilirken komorbidite durumu göz ardı edilmemesi gereken önemli bir faktördür. Acil servise gelen hastaların başvurma sebeplerinin hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü, obezite, sigara tüketimi, hiperlipidemi (HL) komorbiditelerinin pandemi öncesi ve sonrası dönemde farklılık göstermediği saptandı.

Motor defisit, duyuşal defisit, dizartri, baş dönmesi, bulantı kusma, senkop, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, görme kaybı, nöbet, genel durum bozukluğu, iskemik serebrovasküler olay (SVO), hemorajik serebrovasküler olay (SVO), total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior (vertebro-baziler) sirkülasyon infarktı (POCI), laküner sendrom infarktı (LACI), putaminokapsular hemoraji, talamik hemoraji, lobar hemoraji, beyin sapı hemoraji, serebellar hemoraji, intraventriküler hemoraji, subaraknoid hemoraji, EKG gibi elde edilen verilen işlenmesi pandemi öncesi ve sonrasında farklılık göstermemektedir. Bu durum pandemi sürecinde acil servis başvurularındaki azalma ile açıklanabilir. Yine çalışmamızda, mortalite ve taburculuk oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran SVH uyumlu hastaların COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde kayıtları tutulmuştur. Pandemi öncesinden başlayarak pandemi sonrası döneme kadar (01.04.2019-01.03.2021 tarihleri arası) 543 hasta dosyası taranmıştır. Pandemi öncesinde 352 hasta, pandemi sonrasında ise 191 hasta ile sınırlı olmak şartıyla çalışma grupları düzenlenmiş olup örneklem toplanması sağlanmıştır. Bu bağlamda SVH tanısı alan hastaların COVID-19'ten ne kadar etkilendiğinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

COVID-19 pandemisi retrospektif çalışmaların ve vaka sunumlarının literatüre katkısını bir kez daha göstermiştir. Bu çalışmanın örneklerinin artmasıyla birlikte elde edilen veriler daha da güçlenecek, dünya genelinde fazla sayıda ve her yaş grubundan insanı etkileyen COVID-19 hastalığının SVH için bir risk faktörü olup olmadığına ışık tutacaktır. COVID-19 geçmişli olan hastaların koruyucu hekimlik çalışmalarında olası SVH riskini önlemek adına koruyucu tetkik ve tedaviler erken aşamada başlanabilecek; böylece mortalite ve morbiditelerin azaltılmasına katkıda bulunacaktır. Prospektif çalışmalara yön vermesi açısından, SVH ve COVID-19 ilişkisi ile ilgili bulguları literatüre sunacak, geniş kapsamlı, hedefe odaklanmış ve klinik pratiğe uygun retrospektif çalışmaların devam etmesi önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Stone CK, Humphries R. Neurologic Emergencies, in Current Diagnosis & Treatment: Emergency Medicine Inc.: United States of America, 2017; p. 636-67.
2. Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, et al. The Neurovascular Unit and Responses to Ischemia, in Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management 2021; Elsevier, Inc: Philadelphia. p. 82-91.
3. Andersen SD, Gorst-Rasmussen A, Bach FW, Lip GYH, Larsen TB. Recurrent stroke: the value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and the Essen stroke risk score in a nationwide stroke cohort. Stroke, 2015; 46(9): 2491-7.
4. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Neurology, 2021; 20(10): 795-820.
5. Jankovic J, Newman NJ, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Mechanisms of Intracerebral Hemorrhage, in Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set, K.C.S. Shoamanesh A., Editor. 2021; Elsevier Health Sciences: USA. p. 1014-30.
6. Beghi E, Giussani G, Westenberg E, et al. Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. Journal of neurology, 2021; 1-10.
7. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I, Tayebinia H. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. International Journal of Surgery, 2020; 79: 143-53.
8. Ankaralı H, Ankaralı S, Erarslan N. COVID-19, SARS-CoV2, enfeksiyonu: güncel epidemiyolojik analiz ve hastalık seyrinin modellenmesi. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi. 2020; 25(Special Issue on COVID 19): 1-22.
9. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. New England Journal of Medicine. 2020; 382: 2081-90.
10. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin and Apixaban on Mortality. Heparin and Apixaban on Mortality. 2020; 120: 1691-9.
11. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. J Formos Med Assoc. 2020; 119: 670-3.
12. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature reviews Microbiology. 2019; 17(3): 181-92.
13. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in Southern Connecticut. JAMA, 2020; 323: 2520-2.
14. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. The Lancet infectious diseases, 2020; 20(6): 656-7.



15. Tan W, Zhao X, Ma X, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019– 2020. *China CDC weekly*, 2020; 2(4): 61-2.
16. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol*. 2020; 73: 366-9.
17. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 2020; 395(10224): 565-74.
18. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19), 2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> In: *StatPearls*. (Erişim Tarihi: Jan 9, 2023).
19. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
20. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020; 42(1): 3-11.
21. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The early natural history of SARS-CoV-2 infection: clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2020; p. 1124-6.
22. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary microbiology*, 2020; 244: 108693.
23. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: why children fare better than adults? *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020; 87: 537-46.
24. Erturk SM. CT of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a reference standard is needed. *American Journal of Roentgenology*, 2020; 215(1): W20-W20.
25. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117: 11875-7.
26. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat coronaviruses in China. *Viruses*, 2019; 11(3): 210.
27. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2020; 16: 1359.
28. Faust SN, Horby P, Lim WS, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *MedRxiv*, 2020.
29. Freitas ARR, Napimoga M, Donalisio MR. Assessing the severity of COVID-19. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2020; 29: e2020119.
30. Casas CG, Catala A, Hernández GC, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 2020; 183(1): 71-7.

31. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, 2020; 25(1): 1-10.
32. Ghayda RA, Lee J, Lee JY, et al. Correlations of clinical and laboratory characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*, 2020; 17(14): 5026.
33. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry*, 2020; 295(15): 4773-9.
34. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 2020; 382: 1708-20.
35. Gupta-Wright A, Macleod CK, Barret J, et al. False-negative RT-PCR for COVID-19 and a diagnostic risk score: a retrospective cohort study among patients admitted to hospital. *BMJ open*, 2021; 11(2): e047110.
36. Gül Z, Büyükuysal L, Acet Öztürk NA, et al. COVID-19 Tedavi Stratejileri Bölüm 12 "Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı", Bursa Tabip Odası Yayınları, 2020.
37. T.C. Sağlık Bakanlığı. "COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi." Erişim (Erişim Tarihi: July 16, 2020) (2020).
38. Guner R, Hasanoglu I, Kayaaslan B, et al. Comparing ICU admission rates of mild/moderate COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, favipiravir, and hydroxychloroquine plus favipiravir. *Journal of Infection and Public Health*, 2021; 14(3): 365-70.
39. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697–722.
40. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases*, 2020.
41. Huang R, Zhu L, Xue L, et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. *PLoS neglected tropical diseases*, 2020; 14(5): e0008280.
42. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020; 18(9): 2103-9.
43. Wilkinson DA, Pandey SA, Thompson BG, Kepp RF, Hua Y, Xi G. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage. *Neuropharmacology*, 2018; 134: 240-8.
44. Ji P, Zhu J, Zhong Z, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. *Medicine*, 2020; 99(47).
45. Kang Z, Li X, Zhou S. Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019. *Eur Radiol* 2020; 30: 4356–7.
46. Kavsak PA, de Wit K, Worster A. Emerging key laboratory tests for patients with COVID-19. *Clinical biochemistry*, 2020; 81: 13.

47. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology & Infection*, 2020; 148.
48. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine*, 2020; 172: 577-82.
49. Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol*, 2020; 55(6): 327-31.
50. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Annals of hematology*, 2020; 99: 1421-8.
51. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human coronavirus-229E,-OC43,-NL63, and-HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of virology*, 2021; 428.
52. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2020; 40(9): 2033-44.
53. McFee RB. COVID-19 laboratory testing/CDC guidelines. *Disease-a-month*, 2020; 66(9): 101067.
54. McKechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19?. *Cell Host Microbe*, 2020; 27(6): 863-9
55. National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine. "Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial Version 7)." *Chinese Medical Journal*, 2020; 33(09): 1087-95.
56. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*, 2020; 323(18): 1775-6.
57. Paces J, Strizova Z, SMRZ D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiological research*, 2020; 69(3): 379.
58. Pan Y, Yu X, Li Q, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 26 asymptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 carriers. *The Journal of infectious diseases*, 2020; 221(12): 1940-7.
59. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*, 2020; 288(2): 192-206.
60. Qiu P, Zhou Y, Wang F, et al. Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2020; 32(9): 1869-78.
61. Sagris D, Papanikolaou A, Kvernland A, et al. COVID-19 and ischemic stroke. *European journal of neurology*, 2021; 28(11): 3826-36.
62. Sanrı E. COVID-19 Tedavisinde Deksametazon Mortaliteyi Azaltıyor mu? <https://acilci.net/COVID-19-tedavisinde-deksametazon-mortaliteyi-azaltiyor-mu/> (Erişim tarihi: 12 Nisan 2021).

63. Schuchat A. Public health response to the initiation and spread of pandemic COVID-19 in the United States, February 24–April 21, 2020. In *The COVID-19 Reader*. Routledge, 2020; p.142-51.
64. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Medicina clinica*, 2020; 155(4): 143-51.
65. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1021-8.
66. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020; 69(24): 759.
67. Tang X, Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms. *Neurological Sciences*, 2021; 1-13.
68. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 2020; 20(6): 363-74.
69. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020; 96: 115–7.
70. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Rehberi Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgin-yonetimievde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html> (Erişim tarihi: 8 Şubat 2021).
71. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020c) COVID-19 Evde Takip Algoritması <https://COVID19.saglik.gov.tr/Eklenti/39697/0/COVID-19evdetakipalgoritmasi>. (Erişim tarihi: 8 Şubat 2021).
72. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020d) COVID-19 Yatan Hasta Algoritması, <https://COVID19.saglik.gov.tr/Eklenti/39698/0/COVID-19yatanhastaalgoritmasi> (Erişim tarihi: 8 Şubat 2021).
73. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2020; 144(12): 1465-74.
74. Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turk J Med Sci* 2020; 50: 664–78.
75. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, 2020; 52(6): 910-41.
76. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of medical virology*, 2020; 92(6): 568-76.
77. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (albania NY)*, 2020; 12(7): 6049.
78. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; 323(13): 1239-42.

79. Xu T, Huang R, Zhu L, et al. Epidemiological and clinical features of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*, 2020; 92(10): 1884-9.
80. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 2020; 8(4): 420-2.
81. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020; 117(20): 10970-5.
82. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, et al. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells*, 2021; 10(4): 821.
83. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination. *N. Engl J Med*, 2021; 384(20): 1964-5.
84. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020; 30: 4381–9.
85. Zandi M, Farahani A, Zakeri A, et al. Clinical symptoms and types of samples are critical factors for the molecular diagnosis of symptomatic COVID-19 patients: a systematic literature review. *International Journal of Microbiology*, 2021.
86. Abbasi J. COVID-19 and mRNA vaccines—first large test for a new approach. *Jama*, 2020; 324(12): 1125-7.
87. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2021; 385(13): 1172-83.
88. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature reviews immunology*, 2021; 21(10): 626-36.
89. Greinacher A, Langer F, Makris M, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): update on diagnosis and management considering different resources. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2022; 20(1): 149-56.
90. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *The New England journal of medicine*, 2021; 384(22): 2124–30.
91. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *The New England journal of medicine*, 2021; 384(23): 2202–11.
92. Sangli S, Virani A, Cheronis N, et al. Thrombosis with thrombocytopenia after the messenger RNA–1273 vaccine. *Annals of internal medicine*, 2021; 174(8): 1480-2.
93. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *The New England journal of medicine*, 2021; 384(22): 2092–101.

94. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2017; 15(11): 2099–114.
95. Mullier F, Minet V, Bailly N, et al. Platelet microparticle generation assay: a valuable test for immune heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. *Thrombosis research*, 2014; 133(6): 1068-73.
96. Greinacher A, Selleng K, Mayerle J, et al. Immune-Response in COVID-19 Vaccination Study Group; Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein. *Blood*, 2021; 138(14): 1269–77.
97. Uzun G, Althaus K, Bakchoul T. No correlation between anti-PF4 and anti-SARS-CoV-2 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New England Journal of Medicine*, 2021; 385(14): 1334-6.
98. Baker AT, Boyd RJ, Sarkar D, et al. ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Science Advances*, 2021; 7(49): eabl8213.
99. Greinacher A, Selleng K, Palankar R, et al. Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood*, 2021; 138(22): 2256-68.
100. Kowarz E, Krutzke L, K lp M, et al. Vaccine-induced COVID-19 mimicry syndrome. 2022; *eLife* 11: e74974.
101. De Michele M, Piscopo P, Crestini A, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and spike protein. 2021.
102. Schulz JB, Berlit P, Diener HC, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Annals of neurology*, 2021; 90(4): 627-39.
103. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 2021; 385(18): 1680-9.
104. Van Kammen MS, De Sousa DA, Poli S, et al. Characteristics and outcomes of patients with cerebral venous sinus thrombosis in SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *JAMA neurology*, 2021; 78(11): 1314-23.
105. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT) [Internet]. [https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine\\_20210407.pdf/](https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210407.pdf/) (Erişim Tarihi:11.10.2022).
106. The ISTH releases interim guidance on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) [Internet]. <https://www.isth.org/news/561406/The-ISTH-Releases-Interim-Guidance-on-Vaccine-Induced-Immune-Thrombotic-Thrombocytopenia-VITT-.htm> (Erişim Tarihi:12.11.2021).
107. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *H mostaseologie*, 2021; 41(03): 184-9.

108. Lavin M, Elder PT, O'Keeffe D, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)—a novel clinico-pathological entity with heterogeneous clinical presentations. *British journal of haematology*, 2021; 195(1): 76-84.
109. Salih F, Schönborn L, Kohler S, et al. Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache. *The New England journal of medicine*, 2021; 385(22): 2103–5.
110. De Michele M, Iacobucci M, Chistolini A, et al. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature communications*, 2021; 12(1): 4663.
111. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsen SL, Kristensen CC, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2021; 19(7): 1771–5.
112. Al-Mayhany T, Saber S, Stubbs MJ, et al. Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2021; 92(11): 1247-8.
113. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *The Lancet*, 2021; 397(10285): e11.
114. Kenda J, Lovrič D, Škerget M, Milivojević N. Treatment of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia related acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021; 30(11): 106072.
115. Costentin G, Ozkul-Wermester O, Triquenot A, et al. Acute ischemic stroke revealing ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: impact on recanalization strategy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021; 30(9): 105942.
116. Walter U, Fuchs M, Grossmann A, et al. Adenovirus-vectored COVID-19 vaccine–induced immune thrombosis of carotid artery: a case report. *Neurology*, 2021; 97(15): 716-9.
117. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 2021; 385(8): 720-8.
118. Ceschia N, Scheggi V, Gori AM, et al. Diffuse prothrombotic syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administration: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2021; 15(1): 1-4.
119. Patriquin CJ, Laroche V, Selby R, et al. Therapeutic plasma exchange in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 2021; 385(9): 857-9.
120. Jacob C, Rani KA, Holton PJ, et al. Malignant middle cerebral artery syndrome with thrombotic thrombocytopenia following vaccination against SARS-CoV-2. *Journal of the Intensive Care Society*, 2022; 23(4): 479-84.

121. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*, 2019; 133(9): 906–18.
122. Pomara C, Sessa F, Ciaccio M, et al. Post-mortem findings in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica*. 2021; 106(8): 2291-3.
123. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology*, 2020; 99(6): 1205-8.
124. Padoan A, Cosma C, Bonfante F, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies after one or two doses of Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer): Kinetics and comparison with chemiluminescent assays. *Clinica Chimica Acta*, 2021; 523: 446-53.
125. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral venous thrombosis: a comprehensive review. *European neurology*, 2020; 83(4): 369-79.
126. Wu K, Werner AP, Koch M, et al. Serum neutralizing activity elicited by mRNA-1273 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2021; 384(15): 1468-70.
127. Iftikhar H, Noor SMU, Masood M, Bashir K. Bell's palsy after 24 hours of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Cureus*, 2021; 13(6).
128. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *Journal of the neurological sciences*, 2021; 428: 117607.
129. Sessa F, Salerno M, Esposito M, Di Nunno N, Zamboni P, Pomara C. Autopsy findings and causality relationship between death and COVID-19 vaccination: a systematic review. *Journal of clinical medicine*, 2021; 10(24): 5876.
130. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England journal of medicine*, 2021; 384(5): 403-16.
131. Šín R, Štruncová D. Status epilepticus as a complication after COVID-19 mRNA-1273 vaccine: A case report. *World Journal of Clinical Cases*, 2021; 9(24): 7218.
132. Warkentin TE, Kaatz S. COVID-19 versus HIT hypercoagulability. *Thrombosis research*, 2020; 196: 38-51.
133. Koupenova-Zamor M, Corkrey HA, Vitseva O, et al. SARS-CoV-2 Initiates Programmed Cell Death in Platelets. 2021; 129: 631–46.
134. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*, 2020; 183(1): 16-27.
135. Portegies MLP, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebrovascular disease. *Handbook of clinical neurology*, 2016; 138: 239-61.
136. Pomara C, Sessa F, Ciaccio M, et al. Post-mortem findings in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica*, 2021; 106(8): 2291-3.
137. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2020; 1359-67.



138. Donahue MJ, Strother MK, Hendrikse J. Novel MRI approaches for assessing cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 2012; 43(3): 903-15.
139. Makris M, Pavord S, Lester W, Scully M, Hunt B. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, 2021; 5(5).
140. Khaku AS, Tadi P, Gunn AA. Cerebrovascular Disease (Nursing). In: StatPearls. StatPearls Publishing, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568674/> (Erişim Tarihi: Aug 8, 2022).
141. Sacco RL. Pathogenesis, classification, and epidemiology of cerebrovascular disease. *Merritt's Neurology*, 2000.
142. Arslan O. Serebrovasküler hastalıklarda endotelin-1 gen polimorfizminin etkisi. 2013.
143. Yiğit İ. Acil servise başvuran iskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklı hastalarda" ubikuitin C-terminal hidrolaz-LI" düzeylerinin araştırılması/Analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-LI levels in ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease patient presented to the emergency department. 2016.
144. Alsaldah M. Aortoiliak tıkaçıcı hastalıklarda cerrahi tedavi uygulanan hastaların erken ve orta dönem sonuçlarının incelenmesi. 2014.
145. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Medical Clinics*, 2019; 103(2): 295-308.
146. Khaku AS, Tadi P. Cerebrovascular disease. 2017.
147. Eren F, Ekmekçi AH, Karabağlı H, Öztürk Ş. Dijital Substraksiyon Anjiyografi Sonrası Subaraknoid Kanamayı Taklit Eden Baş Ağrısı: Bir Olgu Sunumu. *Turk J Neurol*, 2018; 24: 59-62.
148. Tunç A, Yağız O, Dereci H, Güngen BD, Öztürk A. Subaraknoid Kanamaya Bağlı Bilateral Anterior Serebral Arter Enfarktı: İki Olgu Sunumu. *İstanbul Med J*, 2013; 14: 279-82.
149. Kızılkılıç EK, İnce FB. Serebral Anevrizmalarda Klinik ve Muayene Bulguları. 2022.
150. Stura G, Ferrio MF, Bergui M. Cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Rivista di Neuroradiologia*, 2002; 15(5): 611-4.
151. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy, Vol. 3, English: Head, Neck and Neuroanatomy. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2013.
152. Us H, Hanoğlu L, Karagöz N, et al. İntraserebral hemoraji sonrası vasküler demansın özellikleri. 2001; 7(1): 1-6.
153. Çoban O, Ekizoğlu E. İskemik İnme. *İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji* 2019. <http://www.itfnoroloji.org/svh/iskemik.htm> (Erişim Tarihi:17.10.2021).
154. Shakil SS, Emmons-Bell S, Rutan C, et al. Stroke among patients hospitalized with COVID-19: results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke*, 2022; 53(3): 800-7.
155. Torices S, Cabrera R, Stangis M, et al. Expression of SARS-CoV-2-related receptors in cells of the neurovascular unit: implications for HIV-1 infection. *Journal of neuroinflammation*, 2021; 18: 1-16.

156. MacLean MA, Kamintsky L, Leck ED, Friedman A. The potential role of microvascular pathology in the neurological manifestations of coronavirus infection. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2020; 17: 1-10.
157. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell stem cell*, 2020; 27(6): 951-61.
158. Dhamoon MS, Thaler A, Gururangen K, et al. Acute cerebrovascular events with COVID-19 infection. *Stroke*, 2021; 52(1): 48-56.
159. Naeimi R, Ghasemi-Kasman M. Update on cerebrovascular manifestations of COVID-19. *Neurological Sciences*, 2020; 41(12): 3423-35.
160. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: is there a link?. *Thrombosis and Embolism: from Research to Clinical Practice: Volume 1*, 2017; 273-83.
161. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation research*, 2017; 120(3): 472-95.
162. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC working group on coronary pathophysiology & microcirculation, ESC working group on thrombosis and the association for acute CardioVascular care (ACVC), in collaboration with the European heart rhythm association (EHRA). *Cardiovascular research*, 2021; 117(14): 2705-29.
163. Dula AN, Brown GG, Aggarwal A, Clark KL. Decrease in stroke diagnoses during the COVID-19 pandemic: where did all our stroke patients go?. *JMIR aging*, 2020; 3(2): e21608.

## EKLER

### **EK-1: Veri Toplama Formu**

Protokol Numarası

Başvuru Tarihi

Yaş

Cinsiyet

Başvuru Şekli (Ayaktan, 112)

EKG (NSR, AF, Dal bloğu, Pace ritmi)

İskemik Kranial Tutulum Bölgesi (LACI, TACI, PACI, POCI)

Hemorajik Kranial Tutulum Bölgesi (Putaminokapsüler, Talamik, Lobar, Beyin sapı, Serebellar, İntraventricüler, Subaraknoid)

Bulgular (Motor defisit, Duyusal defisit, Dizatri, Baş dönmesi, Senkop, Baş ağrısı, Bilinç bulanıklığı, Görme kaybı, Nöbet, Genel durum bozukluğu)

Komorbidite (HT, DM, İskemik kalp hastalığı, SVH öyküsü, Obezite, Sigara, HL)

Sonlanım şekli (Taburculuk, Klinik yatış, Yoğun bakım yatış, Ölüm)

Toraks BT (Çekilmemiş, Pnömoni yok, COVID-19 atipik, COVID-19 uyumlu)

COVID-19 PCR (Alınmamış, Negatif, Pozitif)

## EK-2: Etik Kurul Karar Formu

### ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>		Covid-19 Pandemi Sürecinin Acil Servise Serebrovasküler Hastalık Tanısı İle Başvuran Hastalara Etkilerinin Retrospektif Olarak Analizi							
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:</b> 2022-1/25	<b>Tarih:</b> 05 Ocak 2022							
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi. 1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna, 2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine, 3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
<b>ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>									
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu							
<b>BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI</b>		Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU							
<b>ÜYELER</b>									
<b>Unvanı/Adı/Soyadı</b>	<b>Uzmanlık Alanı</b>	<b>Kurumu</b>	<b>Cinsiyet</b>		<b>Araştırma ile İlişki</b>		<b>Katılım *</b>		<b>İmza</b>
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.EHİ BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı	Anesteziyoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.M.Senaç YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Alparslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Özen ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıkları Endokr.ve Metab.	BUÜ.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Biyofizik AD	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi. Tıp Tarihi ve Etik AD	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Ahmet BAYRAM	Hukuk	Bursa UÜ.Rektörlüğü Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Tolga MUHTAR Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* Toplantıda Bulunma

## TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her türlü desteğini ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli tez hocam Prof. Dr. Erol Armağan'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında ve eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, manevi desteğini eksik etmeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Vahide Aslıhan Durak'a teşekkür ederim.

Asistanlık süresi boyunca eğitimime katkı sağlayan, çok değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şahin Aslan'a, Prof. Dr. Şule Akköse Aydın'a, Prof. Dr. Özlem Köksal'a, Doç. Dr. Halil İbrahim Çıkrıklar'a ve Öğr. Gör. Dr. Fatma Özdemir'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, sonsuz sevgilerini sunan, hep yanımda olan canım annem Semiha Karakaş'a ve babam Remzi Karakaş'a çok teşekkür ederim.

Varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, sevinçlerimi ve üzüntülerimi paylaşan sevgili kardeşlerim Özlem Karakaş'a, Derya Karakaş'a ve canımın içi biricğim Muhammed Eneshan Karakaş'a teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren bana mutluluk veren, her koşulda yanımda olup beni destekleyen, ilgisini ve sevgisini hiç esirgemeyen kıymetli eşim İbrahim Halil Uslusoy'a teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

06.02.1992 yılında Bursa'da doğdum. 2006-2010 yılları arasında Bursa Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde okudum. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2017 yılında mezun oldum. 2019 yılının temmuz ayında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak göreve başladım. 2021-2023 yılları arasında Afet Tıbbı Tezsiz Yüksek Lisans programını bitirdim.