

Covid-19 Enfeksiyonunda Akut İnme: Nöroloji Yoğun Bakım Deneyimi

Acute Stroke in Covid-19 Infection: Neurology Intensive Care Experience

Ümit GÖRGÜLÜ^{1*}, Mustafa Harun ŞAHİN¹, Hesna BEKTAŞ¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Coronavirus hastalığı 2019 (Covid-19), inme gibi trombotik olaylardaki artışla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, Covid-19'un inme hastalarının klinik, laboratuvar ve prognoz sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal-Metot: 1 Eylül 2020-30 Ocak 2021 tarihleri arasında Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören akut inme ve Covid-19 birlikteliği olan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tıbbi komorbiditeleri, nörolojik semptomları, inme risk faktörleri, inme şiddeti, laboratuvar test sonuçları, görüntülemeleri ve hastane sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Nöroloji yoğun bakımda tedavi edilen 287 Covid-19 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi ve 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $72,9 \pm 16$ (31-95), cinsiyetleri 11 erkek (%55) ve 9 kadındı (%45). 9 hasta inme geçirmeden önce Covid-19 enfeksiyonu tanısı almıştı, 11 hastada (%55) ise başvuru sırasında RT-PCR test ile (Real-time reverse transcription polymerase chain reaction) Covid-19 enfeksiyonu teşhisi konuldu. 18 hastada iskemik inme, 2 hastada intraserebral kanama vardı. Başvuru sırasında 13 (%65) hastada National Institutes of Health Stroke Scale Scores koruna göre orta şiddette inme tespit edildi. En sık başvuru şikayetleri, hemiparezi veya hemipleji (%85), konuşma bozukluğu (%60) ve bilinç bozukluğuydu (%60). Hipertansiyon (%75), diyabetes mellitus (%35), koroner arter hastalığı (%30) en sık eşlik eden komorbid hastalıklardı. Hastalarda prokalsitonin, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, interlökin-6, D-dimer, fibrinojen, laktatdehidrogenaz, total bilirubin yüksekliği ve düşük lenfosit seviyeleri mevcuttu. Vaka ölüm oranı %30'du.

Sonuç: Covid-19 komorbid hastalığı olan yaşlılarda iskemik inme riskini artırır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 ,inme, iskemik inme, hemorajik inme, mortalite

Alınış / Received: 07.02.2022 Kabul / Accepted: 01.03.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 15.04.2022



ABSTRACT

Objective: Coronavirus disease 2019 (Covid-19) has been related to an increase in thrombotic events such as stroke. The purpose of this study was to search the effect of Covid-19 on clinical, laboratory parameters, and outcomes in stroke patients.

Material-Method: Patients with acute stroke and Covid 19 who were treated in the Neurology Intensive Care Unit between September 1, 2020 and January 30, 2021 were included in the study retrospectively. Patients' demographics, medical comorbidities, neurological symptoms, stroke risk factors, stroke severity, laboratory test results, imagings, as well as hospital outcomes were all investigated.

Results: 287 Covid-19 patients treated in the neurology intensive care unit were reviewed retrospectively, and 20 patients were included in the study. The mean age of the patients was 72.9 ± 16 (31-95) years-old with 11 males (55 %) and 9 females (45 %). 9 patients had a pre-stroke diagnosis of Covid-19 infection, 11 patients (55%) were diagnosed with Covid-19 infection by RT-PCR test (Real-time reverse transcription polymerase chain reaction) at admission. 18 patients had ischemic stroke and 2 patients had intracerebral hemorrhage. Moderate stroke was detected in 13 (65%) patients at admission according to National Institutes of Health Stroke Scale Scores. The most common complaints at presentation were hemiparesis or hemiplegia (85%), speech disorder (60%), and impaired consciousness (60%). Hypertension (75%), diabetes mellitus (35%), coronary artery disease (30%) were the most common comorbid diseases. The patients had high procalcitonin, C-Reaktif protein, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-6, d-dimer, fibrinogen, lactate dehydrogenase and low lymphocyte levels. The mortality rate was 30%.

Conclusion: Covid-19 increases the risk of ischemic stroke in the elderly with comorbid disease.

Keywords: Covid-19, stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, mortality



1. Giriş

SARS-CoV2'nin (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2'nin neden olduğu Covid-19, milyonlarca insanı etkileyen küresel bir salgın haline geldi. Covid-19 ağırlıklı olarak solunum sistemini etkilese de, yapılan çalışmalar, Covid-19'u nörolojik sistem üzerine etkileri de gösterilmiştir [1]. Covid-19 ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar baş ağrısı ve anosmi gibi hafif veya ensefalit ve inme gibi daha ciddi komplikasyonları içerebilir [2]. Literatürde Covid-19 da akut inme prevalansı %2 ile %6 arasında bildirilmiştir [3-7]. Daha çok iskemik inme de karşımıza çıkan bu birliktelik, özellikle yaşlı, ciddi enfeksiyonu ve komorbid hastalıkları hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) olan bireyleri etkilemektedir [8].

Covid-19 enfeksiyonunda inme belirtilerinin mekanizması henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Etiyolojisinde enfeksiyona ikincil gelişen sistemik inflamatuvar yanıt, Covid-19'a özgü sitokin fırtınası ve endotelial inflamasyona bağlı olarak gelişen hiperkoagülabilité sorumlu tutulmaktadır [9-13]. Covid-19 hastalarında daha yüksek saptanan D-dimer, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen ve prokalsitonin gibi belirteçler trombogenezden sorumlu tutulurken, fibrinojen düşüklüğü ve trombositopeni ise kanama ile ilişkilendirilmiştir [14]. Ayrıca Covid-19 enfeksiyonu olmadan inme geçiren bireylerle karşılaştırıldığında, Covid-19 ve inme hastaları daha yüksek NIHSS skoruna sahip, büyük damar tıkanıklığı sıklığı daha fazla olan, hastane içi ölüm oranı yüksek genç

yaştaki hastalardır [15]. Biz de çalışmamızda inme hastalarında Covid-19'un klinik, laboratuvar ve prognoz sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

2. Materyal ve Metot

1 Eylül 2020-30 Ocak 2021 tarihleri arasında nöroloji yoğun bakım ünitesinde tedavi gören akut inme ve Covid-19 birlikteliği olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi hastanemiz etik kurulunun 20/10/2021 tarih E1-21-2078 sayılı onayı alındı.

Çalışmaya SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif, iskemik inme veya intraserebral kanama (İSK) olguları kabul edildi. Olguların demografik verileri, yakınmaları, komorbid hastalıkları [HT, hiperlipidemi (HL), KAH, DM, kalp yetmezliği (KY), atriyal fibrilasyon (AF), kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite], nörolojik muayeneleri, NIHSS skorları (National Institutes of Health Stroke Scale Scores), laboratuvar parametreleri, beyin BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları, yatış tanıları, önerilen tedaviler ve prognozları kaydedildi.

Laboratuvar parametrelerinde hastaların ilk glukoz, üre, kreatinin (Cr), albumin, keatininkinaz (CK), alaninaminotransferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), laktatdehidrogenaz (LDH), total bilirubin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), troponin T/l, tam kan sayımı (lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, hemoglobin, platelet), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin (APTT), INR, fibrinojen, D-Dimer, ferritin, ESR, CRP, prokalsitonin, interlökin-6 (IL-6), SARS sonuçlarına bakıldı.

İskemik inme ve İSK olgularında anatomik lokalizasyonlar beyin BT ve MRG görüntüleme tetkikleri incelenerek belirlendi. İskemik inme alt tipleri Banford sınıflamasına (Oxfordshire Community Stroke Projec) göre total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), laküner sendromlu inme (LACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI) olarak gruplandırıldı. İSK'lı inme olguları anatomik lokalizasyona göre putamino-kapsüler bölge, hemisferik ak madde (lober), talamus, serebellum, bazal ganglia, beyinsapı (mezensefalon, pons, bulbus) olarak gruplandırıldı.

İstatistik

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 16.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans, median değer, minimum-maksimum değer) yanı sıra bağımsız 2 grubun değerlendirilmesinde non-parametrik testlerden ki-kare testi kullanıldı ve bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

3. Bulgular

Nöroloji yoğun bakımda tedavi edilen 287 Covid-19 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. 20 hastada akut inme ve Covid-19 enfeksiyonu birlikteliği saptandı. 9 hasta inme geçirmeden önce Covid-19 enfeksiyonu tanısı almıştı, 11 hastada (%55) ise başvuru sırasında RT-PCR test ile Covid-19 enfeksiyonu teşhisi konuldu. Hastaların yaş ortalamaları $72,9 \pm 16$ (31-95) saptandı, cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu [11 erkek (%55), 9 kadın (%45), $p=0,65$]. Komorbid hastalıklardan HT %75, DM %30, KAH %30, kalp yetmezliği %10, AF %10, KBY %10, KOAH %5, HL %5, malignite %5 oranındaydı. Başvuru şikayetleri hemiparezi veya hemipleji %85, bilinç bulanıklığı %60, konuşma bozukluğu %60, parestezi %30, baş ağrısı %15, baş dönmesi %15, nöbet %5 olarak tespit edildi. Vaka ölüm oranı %30'du (Tablo 1).

18 hastada iskemik inme, 2 hastada İSK vardı. Başvuru sırasında hastaların %5'inde hafif (NIHSS 0-4), %65'inde orta (NIHSS 5-15), %15'inde orta-şiddetli (NIHSS 16-20), %15'inde şiddetli (NIHSS 21-42), inme saptandı. İskemik inme tanısı alan 18 olguda klinik inme alt tipini %55 PACI, %17 TACI, %17 LACI, %11 POCI oluşturmaktaydı. İSK saptanan 2 hastada anatomik lokalizasyon bazal gangliondu (Tablo 1).

Laboratuvar verilerinde hastanemizin referans değerlerine göre yüksek prokalsitonin, CRP, ESR, IL-6, D-dimer, fibrinojen, LDH, total bilirubin yüksekliği ve düşük lenfosit seviyeleri mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 1: Akut inme ve Covid-19 enfeksiyonlu hastalarının özellikleri

	n:20
Demografik veriler	
Yaş Cinsiyet	72,9 ± 16 (31-95) E/K: 11/9
RT-PCR test (+) saptanması	
İnme öncesi İnme ile beraber	11 (%55) 9 (%45)
Komorbid hastalık	
HT	15 (%75)
KAH	6 (%30)
DM	6 (%30)
KY	2 (%10)
AF	2 (%10)
KBY	2 (%10)
KOAH	1 (%5)
HL	1 (%5)
Malignite	1 (%5)
Şikayet	
Hemiparezi / Hemipleji	17 (%85)
Konuşma bozukluğu	12 (%60)
Bilinç bulanıklığı	12 (%60)
Parestezi	6 (%30)
Baş ağrısı	3 (%15)
Baş dönmesi	3 (%15)
Nöbet	1 (%5)
NIHSS	
0-4	1 (%5)
5-15	13 (%65)
16-20	3 (%15)
21-42	3 (%15)
İskemik inme	18 (%90)
Klinik tipi	
PACI	10 (%55)
TACI	3 (%17)
LACI	3 (%17)
POCI	2 (%11)
Serebralhemoraji	2 (%10)
Anatomik lokalizasyon	
Bazal ganglion	2 (%100)
Prognoz	
Vaka ölüm oranı	6 (%30)

HT; hipertansiyon, KAH; koroner arter hastalığı, DM; diyabetes mellitus, KY; kalp yetmezliği, AF; atriyalfibrilasyon, KBY; kronik böbrek yetmezliği, KOAH; kronik obstruktif akciğer hastalığı, HL; hiperlipidemi, malignite, NIHSS; National Institutes of Health Stroke Scale Scores, PACI; parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, TACI; total anterior sirkülasyon infarktı, LACI; laküner sendromlu inme, POCI; posterior sirkülasyon infarktı.

Tablo 2: Akut inme ve Covid-19 enfeksiyonlu hastalarının laboratuvar verileri

	n:20	Median (min-max)
Prokalsitonin (µg/L)	20	0,65 (0,02-1,24)
CRP (g/L)	19	0,045 (0,01-2,37)
ESR (U/L)	13	66 (0,2-107)
IL-6 (pg/ml)	10	83,6 (0,42-20,1)
D-dimer (mg/L)	19	6,02 (12,8-486)
Fibrinojen (g/L)	20	4,95 (1,95-9,37)
LDH (U/L)	19	275 (197-744)
Total bilirubin (mg/dl)	20	0,95 (0,2-36)
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	20	1,04 (0,55-3,81)

CRP; C-reaktif protein, ESR; eritrosit sedimentasyon hızı, IL-6; interlökin-6, LDH; laktatdehidrogenaz.

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamız akut inme ve Covid-19 enfeksiyonu birlikteliğini incelemek için retrospektif olarak tasarlandı. 20 akut inme ve Covid-19 birlikteliği olan hasta saptandı. 2277 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde çalışmada Covid-19'lu 108.571 hastanın %1.4'ünde akut inme meydana geldiği ve olguların %88,6'sında iskemik tipte olduğu saptanmıştır. İnmenin özellikle ileri yaş, vasküler komorbid hastalıklara sahip ciddi enfeksiyonu olan hasta grubunda görüldüğü, daha ağır klinik seyir ve kötü prognoza sahip olduğu vurgulanırken, cinsiyet açısından farklılık bulunmamıştır [15]. Bizim çalışmamızda da cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmazken, hastalar ileri yaş grubundaydı ve en sık HT olmak üzere DM, KAH gibi vasküler komorbid hastalıklar mevcuttu. Covid-19 ve inme birlikteliğinin genç yetişkinlerde de görülebildiği bilinmektedir [16]. Bizim de 3 hastamız (%15) 55 yaş altındaydı. Bu genç inme hastalarından 2'sinde Covid enfeksiyonu dışında inme için risk faktörü bulunmamaktaydı.

Hastalarımızın %45'i Covid-19 tanısını inme semptomları ile hastane başvuru sırasında aldı. Bunun nedeni özellikle asemptomatik Covid-19 vakalarının akut inme semptomları ile prezente olabilmesi olabilir [17]. Yapılan çalışmalarda Covid-19 ve inme birlikteliği olan hastaların en az yarısının bir veya daha fazla inme semptomu olduğu ve en sık eşiklik eden semptomların hemiparezi veya hemipleji (%66.7), bilinç kaybı veya bilinç düzeyinde azalma (%66.0) ve baş ağrısı (%11.9) olduğu daha az yaygın semptomların afazi, genel halsizlik ve baş dönmesi olduğu gösterilmiştir [18]. Bizim hastalarımızın da %75'inde birden fazla inme semptomu yakınması vardı. Hemiparezi veya hemipleji (%85), bilinç bulanıklığı %60, konuşma bozukluğu (%60) en sık semptomlar iken, parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet gibi semptomlar daha az sıklıkta tespit edildi.

Beyin damar hastalıkları dünyada en fazla fonksiyon kaybına neden olan, yaşam kalitesini en fazla etkileyen ve ölüm nedeni olarak da ikinci sırada yer alan hastalık grubudur. Covid-19 birlikteliği bu yıkıcı etkiyi daha da artırmaktadır [15,18]. Çalışmamızda da hafif inme hasta oranı sadece %5 olup, vaka ölüm oranı %30 gibi yüksek bir oranda izlenmiştir. 105'i Covid-19 pozitif toplam 277 akut inme tanılı hastanın retrospektif analizinde Covid-19 pozitif grupta hastane ölüm oranı %33 iken, Covid-19 negatif grupta %12,9 bulunmuştur [19]. Covid-19'da inme vakalarının %87 iskemik tipte olup, büyük damar oklüzyonu sık görülmektedir. Büyük damar oklüzyonu yüksek D-dimer seviyeleri veya diğer koagülopati belirtileri olan veya pulmoner emboli ve venöz trombozu olan bireylerde, öncelikle kardiyembolizm veya

paradoksal emboliden ve daha az sıklıkla büyük damar arter ateroskleroza ve plak rüptüründen kaynaklanıyor olabilir [15]. Çalışmamızda en sık görülen klinik inme tipi PACI (%55), en az POCI (%11) olarak saptandı. Laküner inme oranı %17 gibi düşük oranda saptandı. Büyük damar oklüzyonu etiolojisinde paradoksal emboli düşündürecek pulmoneremboli ve venöz tromboz olgumuz yoktu. AF hastalarımızın %10'unda mevcuttu.

Pandemi döneminde hemorajik inme oranı daha yüksek bulunmuştur [20]. Bununla birlikte Covid-19 enfeksiyonunda iskemik inmeye kıyasla çok daha nadirdir (%0.3) ve mortal (%44,7) seyretmektedir [21]. 188 İSK'sı olan Covid-19 hastasındaki verilerde medyan yaş 58, erkek cinsiyet hakimiyeti ve lobar (%56) tip kanamanın daha sık görüldüğü ve hastaların %75'inin daha önce antikoagülan tedavisi aldığı saptanmıştır [22]. Çalışmamızda İSK iskemik inmeye kıyasla çok daha az sıklıkta; ileri yaş (66 ve 67) 2 erkek hastada (n:2, %10) bazal ganglionlarda saptandı. Her iki hastada antiagregan/antikoagülan kullanım öyküsü yoktu, bir hastamız düzenli antihipertansif tedavi kullanmaktaydı. Her iki hasta şifa ile taburcu oldu. Covid-19 enfeksiyonu ve İSK'nın ilişkili olup olmadığı belirsizdir. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörlerine afinitesinden dolayı, virüsün intrakraniyal arterlere doğrudan zarar vererek damar duvarı yırtılmasına yol açması mümkün gözükmektedir. Ayrıca, RAS'ın (Renin anjiyotensin sistemi) aşağı regülasyonu kan basıncını yükseltebilir ve HT tanısı almış hastaları hemorajik inme açısından daha yüksek risk altına sokabilir [23].

Covid-19 hastalarında ilk başvurudaki yüksek D-dimer (D-dimer>2500 ng/mL) seviyeleri, hastanede yatış sırasında pıhtılaşma ile ilişkili komplikasyonlar (tromboz veya kanama), kritik hastalık ve artmış mortalite için anlamlı bulunmuştur [24-26]. Ayrıca trombotik komplikasyonu olan hastalarda, olmayanlara göre ESR, CRP, fibrinojen, ferritin ve prokalsitonin daha yüksektir [26]. Çalışmamızın laboratuvar verilerinde hastanemizin referans değerlerine göre yüksek prokalsitonin, CRP, ESR, IL-6, D-dimer, fibrinojen, LDH, total bilirubin yüksekliği ve düşük lenfosit seviyeleri mevcuttu. Bu da Covid-19 enfeksiyonuna bağlı hiperkoagülibiteyi göstermektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülasyon Covid-19 hastalarında trombotik hastalık riskini azaltmak için önerilmektedir [27] ve biz de tedavide DMAH uyguladık. Covid-19'da trombositopeni ve fibrinojen düşüklüğü ile seyreden dissemine intravasküler koagülopati (DİK) ise nadir olarak gözlenmekle birlikte, hastalarda artmış kanama riski yaratmaktadır [26] İSK hastalarımızda D-dimer yüksek saptanırken, DİK bulguları yoktu.

Tüm bu sonuçların yanında çalışmamızın bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. İlk olarak sadece yoğun bakım hastalarının çalışmaya kabul edilmesi nedeni ile hafif kliniğe sahip olgular değerlendirilemedi. İkinci olarak hastalar özellikle temas izolasyonunun gerektirdiği kısıtlılıklar nedeni ile doppler ultrason, ekokardiyografi, holter elektrokardiyografi gibi tetkikler yapılarak inme etyolojisi açısından sınıflandırılmadılar.

Covid-19 komorbid hastalığı olan yaşlılarda iskemik tip inme riskini artırır, ağır klinik seyir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Koagülasyon ve inflamatuvar belirteçler trombotik komplikasyonu olan hastalarda yüksektir.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

[1] Uday Jain.. Effect of COVID-19 on the Organs. Cureus 2020 Aug; 12(8): e9540.

[2] Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. In.Vol 194. Clinical Neurology and Neurosurgery: Elsevier B.V.; 2020:105921–105921.

[3] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77:683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127

- [4] Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5:279–284. doi: 10.1136/svn-2020-000431
- [5] Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, et al; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
- [6] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
- [7] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382:2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- [8] Li Y, Man Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke & Vascular Neurology* 2020;5:e000431. doi:10.1136/svn-2020-000431
- [9] Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, Alberici A, Baldelli E, Benini M, Bonacina S, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology.* 2020;95:e910–e920. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848
- [10] Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, Humphries F, Jäger HR, Losseff NA, Perry RJ, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:889–891. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586
- [11] Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol.* 2008;7:341–353. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70061-9
- [12] Shao IY, Elkind MSV, Boehme AK. Risk factors for stroke in patients with sepsis and bloodstream infections. *Stroke.* 2019;50:1046–1051. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023443
- [13] Esenwa CC, Elkind MS. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:594–604. doi: 10.1038/nrneurol.2016.125
- [14] Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500. pmid:32492712
- [15] Nannoni S, Groot de R, Bell S and Markus S M. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke* 2021, Vol. 16(2) 137–149
- [16] Ashrafi F, Zali A, Ommi D, et al. COVID-19-related strokes in adults below 55 years of age: a case series. *Neurological Sciences* volume 4;2020: 1985–1989
- [17] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;382(20). e60e60.
- [18] Siow I, Lee S. K, Zhang J.Y. J, Saffari E. S, Ng A, and Young B. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 30, No. 3 (March), 2021: 105549
- [19] Dharmoon S. M, Thaler A, Gururangan K, Kohli A, Sisniega D, Wheelwright D, et al. Acute Cerebrovascular Events With COVID-19 Infection. *Stroke.* 2021;52:48–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031668
- [20] You Y, Niu Y, Sun F, Zhang J, Huang S, Ding P, Wang X. Impact of COVID-19 pandemic on haemorrhagic stroke admissions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e050559. doi:10.1136/bmjopen-2021-050559

- [21] Syahrul S, Maliga A. H, Ilmawan M, Fahrhani M, Mamada S. S, 0002-7813-21645, Fajar K. J, et al. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. *F1000Res* 2021 Jan 19;10:34. doi: 10.12688/f1000research.42308.1. eCollection 2021.
- [22] Nikolaos Panagiotis Margos P. N, Meintanopoulos S. A, Filioglou D, Ellul J. Intracerebral hemorrhage in COVID-19: A narrative review. *Journal of Clinical Neuroscience* 89 (2021) 271–278
- [23] Wang H, Tang X, Fan H, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging*. 2020; 12: 10022–10034.
- [24] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20) 30566-3
- [25] Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*.
- [26] Al-Samkari H, Karp Leaf S. R, Dzik H. W, Carlson C.T. J, Fogerty E. A, Waheed A. Et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *blood*© 2020;136:4;489-500
- [27] Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–26.