

COVID-19 ile İlişkili Nörolojik Komplikasyonlar

Banu Özen Barut,¹ İlknur Güçlü Altun²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Geliş tarihi: 30.06.2020
Kabul tarihi: 09.07.2020

İletişim: Banu Özen Barut,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey
E-posta: banuozenbarut@gmail.com



Anahtar sözcükler: Baş ağrısı; COVID-19; ensefalit; ensefalopati; hiposmi; nörolojik komplikasyon.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ÖZET

Bugüne kadar “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)” enfeksiyonu ile ilişkili olarak pek çok nörolojik komplikasyon tanımlanmıştır. COVID-19 ile ilişkili komplikasyonların patogenezi santral sinir sisteminin direkt invazyonu, otoimmün mekanizmalar ve eşlik eden kritik hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan sistemik ve metabolik bozuklukların etkileri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu yazıda COVID-19 enfeksiyonunda tanımlanmış nörolojik komplikasyonlar santral ve periferik olarak ikiye ayrılarak sınıflandırılmıştır. En sık görülen santral sinir sistemi ile ilişkili komplikasyon baş ağrısı olarak belirlenmiş, en sık görülen periferik sinir sistemi ile ilişkili komplikasyon ise hiposmi olarak tanımlanmıştır. COVID-19’un nörolojik komplikasyonlarının tanımlanması, bu bulgularla karşımıza çıkabilecek olan COVID-19 enfeksiyonu olgularına hızlı bir şekilde tanı konulmasını kolaylaştıracaktır.

Giriş

“Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)”, yapı ve enfeksiyon mekanizması SARS-CoV ve “Middle East Respiratory Syndrome (MERS)” gibi bilinen diğer koronavirüslere çok benzer. Solunum sistemi en çok etkilenen sistemdir ancak hastalık etkileri akciğer ile sınırlı değildir. COVID-19 enfeksiyonu pulmoner tutulumun yanı sıra venöz tromboemboli, akut böbrek hasarı, akut karaciğer hasarı, sitokin salınımı, septik şok, yaygın damar içi koagülasyon, gebelik ile ilgili komplikasyonlar ve nörolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Hastalığın yaygın tutulumu nedeniyle mortalitesi yüksek seyredebilmektedir. Dünya verileri mortalite oranının ülkelere göre değişmekle birlikte, rakamsal değerlerin %0.1-5.1 arasında değiştiğini göstermektedir.^[1] Türkiye’de Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesinde yapılan bir çalışmada bu oran %1.9 olarak belirlenmiştir.^[2]

SARS-CoV-2’nin nörolojik komplikasyonlara neden olabileceği ile ilgili gözlemler ve çalışmalar hastalık ile ilgili tecrübe ve bilgi birikimimizdeki artışa paralel olarak ön plana çıkmaktadır. Koronavirüs ailesinin en son tanımlanan üyesi olan SARS-CoV-2 her ne kadar öncelikle solunum yollarını etkilese de deneysel çalışmalar ve olgu raporları virüsün nörotropik etkisini gündeme getirmektedir.^[3] SARS-CoV-

2’nin santral sinir sistemi (SSS)’ne ulaşması iki yolla açıklanmaktadır; 1. SARS-CoV-2 yavaş akımın yardımı ile kapiller endotele zarar vererek sistemik dolaşımdan serebral dolaşıma geçmektedir. 2. Kribriform duvar ve olfaktor bulbus aracılığı ile direkt geçiş sorumlu tutulmaktadır.^[4] SARS-CoV-2 için önemli bir hedef olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörleri pek çok organda görüldüğü gibi SSS’de de bulunmaktadır.^[5] Bu nedenle SARS-CoV-2’nin SSS etkilerinin olması mümkün görünmektedir. Ayrıca endotel hücrelerinde de ACE-2 reseptörlerinin yüksek oranda eksprese olması kan-beyin bariyeri geçirgenliğini bozarak serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon bulgularına neden olabilmektedir.^[6] Bir diğer yol olan olfaktor sinir aracılığı ile SSS’ye giriş yapan virüsün aksonal transport ile nörondan nörona yayılım gösterebileceği çalışmalarda gösterilmiştir.^[7] Virüsün direkt nörolojik sistemi invazyonu dışında, SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla tetiklenen yaygın kardiyopulmoner yetmezlik ve metabolik anormalliklerin sonucuna bağlı ya da otoimmün mekanizmalar sonucu COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.^[8] Özellikle hastalık sırasında ortaya çıkan sitokin fırtınası inflamatuvar sitokinleri arttırarak T lenfosit, makrofaj ve endotel hücreleri aktive etmekte ve daha sonra artan İnterlökin (IL)-6 salınımı, vasküler sızıntı, kompleman aktivitesi ve koagülasyon kaskadını aktive

ederek organ hasarına neden olmaktadır.^[3] Yapılan klinik çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda en sık görülen nörolojik komplikasyonlar sersemlik, baş ağrısı, tat ve duyu bozukluğu olarak gözlemlenmiştir, tüm olguların %36.4'ünde eşlik eden bir nörolojik bulgu tespit edilmiştir.^[9] COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen nörolojik komplikasyonlar santral ve periferik sinir sistemi ile ilişkili komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

I. Santral Sinir Sistemi ile İlişkili Komplikasyonlar

Baş ağrısı: Baş ağrısı COVID-19 olgularında yaygın görülen bir semptom olup, görülme sıklığı %40'a kadar çıkabilmektedir.^[10] Lippi ve arkadaşlarının^[11] yaptığı bir derlemede literatürde yer alan COVID-19 ile ilgili çalışmalarda baş ağrısı oranları incelenmiş ve 11 çalışmadan elde edilen verilerin analizi ile baş ağrısı sıklığının %6.5 ile %40 arasında değiştiği tespit edilmiştir. COVID-19 olgularında gözlemlenen baş ağrısının patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte, üç farklı mekanizmanın baş ağrısına neden olabileceği düşünülmektedir. Buna göre baş ağrısının virüse bağlı olarak salınan proinflamatuvar mediyatörler ve sitokinlerle ilişkili olabileceği ya da nazal kavitedeki trigeminal sinir sonlanımlarının direkt virüs tarafından etkilenmesinin baş ağrısını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Son olarak ACE-2 ekspresyonundan zengin olan endotel hücrelerinin tutulumu ile aktive olan trigeminovasküler yolğun baş ağrısını tetikleyebileceği düşünülmektedir.^[12]

Bir diğer önemli konu da primer baş ağrıları olan hastaların ataklarının tedavisi, ilaçlarının düzenlenmesi ve takipleridir. Hastalar mümkün olduğunca hastane ortamından uzak tutulmaya çalışılmalı, gerekli ise hekim ile online görüşme sağlanabilmelidir. Sosyal izolasyon, stres, beslenme ve uyku değişiklikleri atakları tetikleyebileceğinden hastalar bilgilendirilmelidir. Atak tedavisinde parasetamol ve triptan kullanımında sakınca yoktur, yine de aşırı ilaç kullanımına dikkat edilmelidir. İbuprofen başta olmak üzere ACE-2 enzim inhibisyonu yapan antiinflamatuvar ilaç kullanımının güvenilirliği ile ilgili daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Profilaksi tedavisinde ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokleri kullanımı ile ilgili tartışmalar olduğundan mümkün olduğunca tercih edilmemelidir. Antidepresan ya da anti epileptik kullanımı ile ilgili sakınca bulunmamaktadır.^[13]

Bilinç değişiklikleri: Farklı düzeyde bilinç değişiklikleri COVID-19 ile ilişkili pek çok çalışmada bildirilmiştir. Yaşlı ve özellikle demansı olan hastalarda basit enfeksiyonlarla bile deliryum riski olduğundan ileri yaş ve komorbid durumları olan COVID-19 hastalarında bilinç değişikliklerine dikkat edilmelidir. Hastaların uzun zamandır kullandıkları ilaçların kesimi, enfeksiyona yönelik verilen tedavinin yan etkileri, SSS tutulumu ve diğer sistemik nedenler kolaylıkla bilinç değişiklikleri yaratabilir. Yoğun inflamatuvar yanıt nedeniyle meydana gelen metabolik ve hipoksik değişiklikler ve virüs tarafından tetiklenen sitokin fırtınasına bağlı çoklu organ yetmezliği ensefalopatiden sorumlu tutulmaktadır. Ensefalopati genellikle yaşlı ve kritik hastalığı olan bireylerde görülmektedir. Komorbidite bu durumun ortaya çıkışını

kolaylaştırmaktadır. Bu hastalar genelde yoğun bakımda tedavi edilmekte olan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalardır.^[14]

Pnömoni nedeni ile yatırılan 99 hastalık ilk seride hastaların 92'sinde başvuru sırasında konfüzyon saptanmıştır.^[15] İki yüz on dört hastanın alındığı çalışmada 53 hastada SSS tutulumu saptanmıştır, 16 hastada başvurudan ortalama sekiz gün sonra ortaya çıkan bilinç değişiklikleri bildirilmiştir.^[9] Fransa'da yayınlanan daha az sayıda hasta içeren bir çalışmada 58 hastanın 40'ında ajitasyon görülmüştür, 26'sında CAM-ICU ölçeği (yoğun bakımda konfüzyon değerlendirme ölçeği) ile konfüzyon olduğu gösterilmiştir.^[16]

Pnömoni ile gelen ağır olgularda bilinç değişikliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bilinç değişikliği görülen hastaların sistemik hastalıkları, laboratuvar bulguları, kullandıkları ilaçlar dikkatle incelenmeli; gereklilik halinde bu hastaların kraniyal görüntüleme, elektroensefalografi ve lomber ponksiyon ile değerlendirilmeleri önerilmektedir.

Sağlık Bakanlığının belirlediği tedavi algoritmasında kullanılan klorokin/hidroksiklorokin, favipiravir, tosulizumab bilinç değişiklikleri açısından güvenli iken azitromisin nadiren somnolans yapabildiği bildirilmiştir.

Deliryumun özellikle hiperaktif motor semptomlarının ve ajitasyonun tedavisinin erken başlatılması önerilmektedir. Tedavide kullanılan haloperidolün ve benzodiazepinlerin yan etki açısından takibi gerekmektedir.^[13]

Santral sinir sistemi enfeksiyonu: COVID-19 ile ilişkili tanımlanmış 19 şüpheli ensefalit olgusu bulunmaktadır. Bu olgularda tanı meningeal tutulum bulguları, bilinç değişikliği ve fokal nörolojik bulgular, nedeni açıklanamayan epileptik nöbet ve destekleyici kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile konulmuştur. Bu olgulardan 13 tanesi meningoensefalit tanısı almış ve bu olguların sadece dördünde beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde SARS-CoV-2 virüsü tespit edilmiştir. Bunun dışında tromboensefalit, akut nekrotizan hemorajik ensefalopati, ensefalopati ve fokal demiyelinizan bulgularla prezente olan SSS enfeksiyonu olguları raporlanmıştır. Bazı olgularda direkt virüsün SSS'de gösterilememesi ancak BOS'da protein artışı ve hücre tespiti gibi inflamasyon bulgularının görülmesi virüsün direkt etkisi dışında neden olduğu immün aracılı mekanizmalar ile de ensefalit kliniğine neden olabileceğini düşündürmüştür. Bu olgularda SSS yayılımı mekanizmalarının anlaşılması için detaylı BOS, görüntüleme ve mümkünse de postmortem patolojik inceleme çalışmalarının yapılması gerekmektedir.^[17,18]

İnme: İnme, viral SSS enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur. SARS-CoV enfeksiyonunda büyük damar oklüzyonları ve yüksek oranda venöz tromboemboli gösterilmiştir.^[19-21] COVID-19 tanılı hastalarda %3-5 oranında inme görülebilir.^[22] İki yüz on dört hastada yapılan çalışmada 14 (%2.8) inme olgusu saptanmıştır. Ciddi seyreden enfeksiyonlarda ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda akut serebrovasküler hastalıklara yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür.^[9] COVID-19 enfek-

siyonunun şiddetinin de hipertansiyon, diabetes mellitus ve büyük damar hastalığına yatkın kardiyovasküler komorbiditelerin varlığı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 ve inmenin ilişkisi benzer risk faktörlerinin ortak olmasından kaynaklanmaktadır.^[23]

Koronavirüs enfeksiyonunda koagülasyonda artış ve tromboza eğilim olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler risk faktörü olmayan hastalarda muhtemel mekanizmanın bu olduğu düşünülmektedir. COVID-19'da genç inme sıklığında artış gösterilmiştir. Bin beş yüz yirmi yedi hastanın incelendiği bir kohortta, SARS-CoV-2 ile enfekte hastada kardiyak ve serebrovasküler hastalık geçirme oranı %16.4 olarak bulunmuştur. Ancak ağır COVID-19'lu hastalarda insidans 3–4 kat daha fazla olarak saptanmıştır.^[9,24]

COVID-19'da vasküler endotelial disfonksiyon majör damar oklüzyonu ile ilgilidir. İskemik inme veya beyin kanamasına neden olabilecek hiperkoagülasyon, vaskülit ve endotel disfonksiyonuna doğrudan neden olan spesifik viral faktörlerin varlığının daha fazla araştırılması gerekmektedir.^[25]

Demyelinizan Hastalıklar

Deneysel çalışmalar koronavirüs gibi viral enfeksiyonlar ile demiyelinizan hastalıkların gelişimi arasında potansiyel bir bağlantı göstermektedir.^[26] Kan-beyin bariyeri endotelial hücrelerin doğrudan aşılınması ve lökositik bir hücre hatında enfeksiyonun sürmesi, koronavirüsün sadece makrofajları ve dendritik hücreleri enfekte etmekle kalmayıp aynı zamanda doğuştan gelen bağışıklık sistemini bir bütün olarak modüle etmesini sağlar.^[27]

Birçok viral hastalık, santral veya periferik sinir sistemini etkileyen bir otoimmün yanıtı tetikleyebilir. Hem akut diseminan ensefalomyelit (ADEM) hem de akut inflamatuvar demiyelinizan periferik nöropati (AIDP) enfeksiyonunun sonuçları olabilir.^[8]

ADEM'li hastaların %75 kadarında önceki viral enfeksiyon veya aşılama olmuştur. ADEM'in insan koronavirüs enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonu olduğu literatürde gösterilmektedir. SARS-CoV-2 ile ilişkili olarak tanımlanmış klasik bir ADEM olgusu yoktur; sadece 66 yaşındaki SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastada akut torasik miyelit gösterilmiştir. Viral invazyona sekonder akut miyelit olasılığı, ACE-2 reseptörünün omurilik nöron zarlarındaki ekspresyonunu düşürmüştür.^[8,28]

Kırk bir yaşında bir erkek olgu ise ekstremitelerde güçsüzlük yakınması ile başvurmuş ve kraniyal MRG normal olan bu olgunun servikal MRG'de hiperintens bir lezyon tespit edilmiş ve olgu klinik izole sendrom tanısı almıştır. Bu olgunun BOS incelemesinde SARS-CoV-2 tespit edilmiştir.^[29]

Multipl skleroz hastalarında COVID-19 enfeksiyonu açısından risk gösterilmemiş olsa da disabilitesi olan hastalar enfeksiyona duyarlı olabilir ve hastaların kullandığı immün süpresif tedaviler riski arttırabilirler.

Kliniği kötü olan hastalarda viral yükün azalmasına karşın "sitokin fırtınası" olarak tanımlanan immünojenik değişim-

lerin olduğu bilinmektedir. Bu dönemdeki hastaların tedavisinde steroidler, IL-1 (anakinra) ve IL-6 (tosilizumab) blokajı yaparak immün sistem üzerinden etki eden ilaçlar kullanılmaktadır. Hatta interferon-beta ve fingolimod gibi multipl skleroz tedavisinde kullanılan ilaçlar, COVID-19 tedavisinde kullanılmak amacıyla çalışmaya alınmıştır.^[13]

II. Periferik Sinir Sistemi ile İlişkili Komplikasyonlar

Anosmi ve kemosensöriyal disfonksiyon: Tek merkezli bir çalışmada hastane yatışı gerekmeyen COVID-19 olgularında anlamlı düzeyde belirgin tat ve koku kaybı izlendiği tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak özellikle nazal yol yayılımı ile giden hastalarda pulmoner yol yayılımı ile giden daha ağır hastalara göre daha fazla tat ve koku bozukluğu olduğu düşünülmüştür.^[30] İran'dan 10.069 hasta sayılı bir kohorttan elde edilen verilerle yapılan bir çalışmada anosmi/hiposmi %48.23 oranında görülürken, tat duyusunda azalma %83.38 oranında gözlemlenmiştir. Olguların %76.24'ünde görülen koku kaybı ani başlangıçlıdır.^[31] Çin'den gelen bir çalışmada ise koku bozukluğu %5.1 oranında görülürken, tat kaybı %5.6 hastada izlenmiştir.^[7] Vaira ve arkadaşlarının^[32] çalışmasında ise bu oran %19.4 olarak belirlenmiş ve kemosensöriyal etkilenmesi olan bu hastalarda rinit bulgularının gözlemlenmemesi nedeniyle bu etkinin virüsün direkt olfaktor siniri etkilemesi nedeniyle ortaya çıktığı tartışılmıştır. Anosmi ve aguji semptomlarının genellikle bir hafta ve 14 gün arasında düzeldiği ancak nadiren koku kaybının bir aya kadar uzayabileceği görülmüştür.^[33] Genellikle viral rinit sonrası görülen anosminin üç gün gibi kısa bir sürede iyileşmesi beklendiği için, iyileşme sürecinin uzaması nazal obstrüksiyondan çok direkt sinirin invazyonu ile ilişkili bir patogenez düşündürmektedir.^[34]

Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre sendromu asendan seyirli akut ya da subakut başlangıçlı motor güçsüzlük ve parestetik yakınmalarla giden ve öncesinde genellikle bir gastrointestinal ya da üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün eşlik ettiği postenfeksiyöz bir polinöropatidir. COVID-19 olgularında şimdiye kadar literatürde tanımlanmış 16 Guillain-Barre sendromu olgusu bulunmaktadır. Bu hastaların klinik seyirleri hafif motor güçsüzlükten mekanik ventilasyon ihtiyacına kadar değişim gösterebilmektedir.^[35] Toscano ve arkadaşlarının^[36] sunduğu beş olguluk bir seride alt ekstremitelerde güçsüzlük ve parestetik yakınmalar en sık görülen bulgular olup bu olguların üçünde elektrofizyolojik incelemelerde demiyelinizan bulgular tespit edilirken iki olguda aksonal polinöropati bulguları izlenmiştir. Tüm olgular intravenöz immünglobulin ile tedavi edilmiş ve bu beş olgudan sadece birinin taburculuk sırasında ambulatuvar olduğu tespit edilmiştir. Yine bir olguda COVID-19 enfeksiyonundan yaklaşık 15 gün sonra ortaya çıkan bilateral fasiyal paralizi ve parestetik yakınmalar tanımlanmış ve bu olgu Guillain-Barre sendromunun bir alt tipi olarak değerlendirilmiştir.^[37] Literatürde artan sayılarda yayınlanan COVID-19 ilişkili

Guillain-Barre sendromu olguları SARS-CoV-2 ile Guillain-Barre sendromu arasında ilişki olabileceğini düşündürmekle birlikte, virüsün direkt periferik sinirleri invaze ettiği hipotezi, COVID-19 pozitif Guillain-Barre sendromu olgusunun BOS'unda COVID-19 antikorlarının gösterilememesi nedeniyle desteklenmemektedir.^[38] Guillain-Barre sendromuna neden olan periferik sinir tutulumu COVID-19 olgularında kranial sinir tutulumuna da neden olabilmektedir. Literatürde Miller-Fischer sendromu ile COVID-19 birlikteliğini gösteren bir olgu sunumu bulunmaktadır.^[39] Guillain-Barre sendromu bulguları genellikle COVID-19 enfeksiyonu sonrası 5–10 günlük periyotlarda ortaya çıkmaktadır.^[36,40] COVID-19 ve Guillain-Barre sendromu birlikteliğinin SARS-CoV-2 ile temas sonrası tetiklenen immünolojik kaskad ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[41] Bu olguların kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olgularının %18'inin akut başlangıç göstermesi nedeniyle kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati dönüşümü açısından uzun vadede takip edilmesi önerilmektedir.^[42]

Miyalji ve Miyozit

Kas ağrısı bir çalışmada tüm olguların %50'sinde görülmüştür. Gecikmiş bir komplikasyon olarak rabdomyolize bağlı kas enzimlerinde artış ve buna bağlı böbrek yetmezliği bir olguda görülmüştür.^[6,9] Bu olgularda yakın böbrek fonksiyonları ve kas enzimlerinin takip edilmesi önemlidir. Bu semptomların viral miyozit ile mi ilişkili olduğunun anlaşılması için elektromiyografi, kas görüntülemesi ve kas biyopsisini içeren çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Sonuç

COVID-19 ile ilişkili bilgi birikimimiz bize virüsün pek çok nörolojik komplikasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Baş ağrısı bu hastalıkta sık görülen bir bulgudur ancak baş ağrısının patogenezi netleşmemiştir. Miyalji bir diğer sık görülen nörolojik bulgudur ve beraberinde kas enzimlerinde artış ile birlikte olabilir. Yine hiposmi sık görülen semptomlar içinde olup patogenezinde viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında görülen konjesyondan ziyade olfaktor sinirin virüs ile ilişkili direkt invazyonunun patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnme bu hastalarda az da olsa bir grup hastada gözlenmiştir ve altta yatan farklı mekanizmalar ile ilişkilidir. Ensefalopati daha çok ağır olgularda görülmektedir ve genellikle altta yatan metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi Guillain-Barre sendromu ve ADEM gibi otoimmün aracı yollarla tetiklenen spesifik komplikasyonlar az sayıda da olsa SARS-CoV-2 ile etkilenen kişilerde de görülebilmektedir. Bu komplikasyonların direkt virüsün sitopatik etkisiyle mi yoksa meydana gelen inflamatuvar yanıtla mı ilişkili olduğu daha detaylı araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020;45:100618. [CrossRef]
2. Demirhan R, Çimenoğlu B, Yılmaz E. The Effects of Hospital Orga-

3. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A Literature Review. *J Clin Neurosci* 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.20944/preprints202004.0453.v1. [CrossRef]
4. Acharya A, Kevadiya BD, Gendelman HE, Byrareddy SN. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020;15:167–73. [CrossRef]
5. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–637. [CrossRef]
6. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotox Res* 2020;38:1–7. [CrossRef]
7. Dubé M, Le Coupance A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol* 2018;92:e00404–18. [CrossRef]
8. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol* 2020;26:143–8. [CrossRef]
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:1–9. [CrossRef]
10. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25781.
11. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Henry BM. Headache is an important symptom in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)* 2020. [CrossRef]
12. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! Headache. 2020 May 15:10.1111/head.13856. [Epub ahead of print]. [CrossRef]
13. Acar T, Demirel EA, Afşar N, et al. Nörolojik Bakış Açısından COVID-19. *Turk J Neurol* 2020;26:56–106.
14. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J Med Virol*. 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/jmv.26207. [CrossRef]
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13. [CrossRef]
16. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382:2268–70. [CrossRef]
17. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol*. 2020:1–19. [CrossRef]
18. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol* 2020;88:1–11. [CrossRef]
19. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CC, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol* 2004;251:1227–31. [CrossRef]
20. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;290:374–80. [CrossRef]
21. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;194:105921. [CrossRef]
22. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020;413:116832.
23. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syn-

- drome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016219.
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9. [\[CrossRef\]](#)
 25. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020;382:e60. [\[CrossRef\]](#)
 26. Duffy L, O'Reilly SC. Toll-like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases: recent and emerging translational developments. *Immunotargets Ther* 2016;5:69–80. [\[CrossRef\]](#)
 27. Gerna G, Percivalle E, Sarasini A, Campanini G, Piralla A, Rovida F, et al. Human respiratory coronavirus HKU1 versus other coronavirus infections in Italian hospitalised patients. *J Clin Virol* 2007;38:244–50. [\[CrossRef\]](#)
 28. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. [Epub ahead of print], doi: 10.1101/2020.03.16.20035105. [\[CrossRef\]](#)
 29. Domingues RB, Mendes-Correa MC, de Moura Leite FBV, Sabino EC, Salarini DZ, Claro I, et al. First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J Neurol* 2020;1–3. [\[CrossRef\]](#)
 30. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:806–13. [\[CrossRef\]](#)
 31. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2020;34. [\[CrossRef\]](#)
 32. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. In Response to Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* 2020;10.1002/lary.28753. [\[CrossRef\]](#)
 33. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020;50:436–9. [\[CrossRef\]](#)
 34. Akerlund A, Bende M, Murphy C. Olfactory threshold and nasal mucosal changes in experimentally induced common cold. *Acta Otolaryngol* 1995;115:88–92. [\[CrossRef\]](#)
 35. Guijarro-Castro C, Rosón-González M, Abreu A, García-Arratibel A, Ochoa-Mulas M. Guillain-Barrésyndromeassociatedwith SARS-CoV-2 infection. Commentsafter 16 publishedcases. *Neurologia* 2020. [Epub ahead of print], doi:10.1016/j.nrl.2020.06.002. [\[CrossRef\]](#)
 36. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382:2574–6. [\[CrossRef\]](#)
 37. Hutchins KL, Jansen JH, Comer AD, Scheer RV, Zahn GS, Capps AE, Weaver LM, Koontz NA. COVID-19-Associated Bifacial Weakness with Paresthesia Subtype of Guillain-Barré Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.3174/ajnr.A6654.
 38. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S, Nemoz B, Morand P, Baicry F, et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e785. [\[CrossRef\]](#)
 39. Reyes-Bueno JA, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen NL, Postigo-Pozo MJ, Martínez-Tomás C, et al. Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* 2020. [Epub ahead of print], doi:10.1111/ene.14383. [\[CrossRef\]](#)
 40. Farzi MA, Ayromlou H, Jahanbakhsh N, Bavil PH, Janzadeh A, Shayan FK. Guillain-Barré syndrome in a patient infected with SARS-CoV-2, a case report. *J Neuroimmunol* 2020;346:577294.
 41. Tatu L, Nono S, Grácio S, Koçer S. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: another occasional cluster? *J Neurol* 2020;1–3.
 42. Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* 2019;18:784–94. [\[CrossRef\]](#)

Neurological Complications Related with COVID-19

Several neurological complications have been observed with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The neurological complications related with COVID-19 infection is explained with different mechanisms such as direct invasion of central nervous system, autoimmune processes and systemic and metabolic complications due to associated critical illness. We discussed the central nervous system and peripheral nervous system related complications of COVID-19 separately. The most common central nervous system involvement was headache where as the most common peripheral nervous system involvement was hyposmia. The neurological manifestations and complications of COVID-19 has been discussed and summarized which will facilitate prompt diagnosis of the virus manifesting with neurological symptoms.

Keywords: COVID-19; encephalitis, encephalopathy; headache; hyposmia; neurological complications.