

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

ORIGINAL ARTICLE

COVID-19 PCR POZİTİF İNMELERDE KLİNİK VE PCR-CT DEĞERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dilek İŞCAN¹, Selçuk TÜRKEL²

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, NİĞDE

²Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, AKSARAY

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: COVID-19, PCR (Polymerase Chain Reaction) ile pozitif gösterilmiş ve serebrovasküler hastalık (SVH) tanısı alan hastalarla, COVID-19 PCR negatif olan aynı dönem SVH geçiren hastaların demografik özellikleri, kan parametreleri ve radyolojik görüntüler açısından karşılaştırarak COVID-19 ve SVH arasındaki ilişkinin açıklanması ve viral yük ile SVH kliniği arasındaki ilişkinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: COVID-19 PCR pozitif iken SVH geçiren 20 hasta ile kontrol grubu olarak aynı dönem SVH geçirmiş benzer yaş ve cinsiyette COVID-19 PCR negatif hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Demografik özellikler hastalıklar, beyin Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve beyin Difüzyon Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) inme topografisi ve tutulan vasküler sulama alanları, kan parametrelerinden beyaz küre (BK), nötrofil ve lenfosit oranı (NLR), C-reaktif protein (CRP), D-dimer, fibrinojen, ferritin, uluslararası normalizasyon oranı (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerleri incelenmiş ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. PCR+ hastalarda Toraks BT ile CORADS bakılmıştır. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Glaskow Koma Skalası (GKS), Modifiye Rankin Skalası (mRS) ile nörolojik durumlarına bakılmış, NLR, CRP, PCR-CT (cycle threshold) ve CORADS ile kıyaslanmıştır.

BULGULAR: Gruplar arasında Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), Atriyal Fibrilasyon (AF) gibi iskemik inme risk faktörleri açısından istatistiksel olarak fark görülmemiştir. COVID-19 PCR pozitif olanlarda NLR, CRP ve ferritin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. NLR, PCR-CT değeri ile inme şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: COVID-19 ile eş zamanlı SVH geçiren hastalarda NLR, CRP, PCR-CT değeri ile nörolojik klinik arasında ilişki yoktur.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, inme, PCR-Ct, nötrofil lenfosit oranı, NIHSS.

Yazışma Adresi: Dr. Öğr. Üyesi Dilek İşcan, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 51150 Niğde - Türkiye.

Telefon: 0388 232 22 20

E-posta: dilekiscann@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.06.2023

Kabul Tarihi: 17.09.2023

Tüm Yazarlar ORCID ID: Dilek İşcan [0000-0002-0773-7780](https://orcid.org/0000-0002-0773-7780), Selçuk Türkel [0000-0001-5392-8679](https://orcid.org/0000-0001-5392-8679)

Lütfen bu makaleyi şu şekilde atıf edin: İşcan D, Türkel S. COVID-19 PCR pozitif inmelerde klinik ve PCR-Ct değeri arasındaki ilişki. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2023; 29(3): 136-142. doi: [10.5505/tbdhd.2023.82584](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2023.82584)

RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL AND PCR-CT VALUE IN COVID-19 PCR POSITIVE STROKES

ABSTRACT

INTRODUCTION: By comparing the demographic characteristics, blood parameters and radiological images of patients with cerebrovascular disease (CVD) who were positive for COVID-19 by PCR (Polymerase Chain Reaction) and diagnosed with CVD and COVID-19 PCR-negative patients who had CVD in the same period, COVID-19 and It is aimed to explain the relationship between CVD and to show the relationship between viral load and CVD clinic.

METHODS: 20 patients who had CVD while being positive for COVID-19 PCR, and patients with similar age and gender who had CVD during the same period as the control group, were included in the study. Demographic characteristics diseases, brain Computed Tomography (CT) and brain Diffusion Magnetic Resonance Imaging (MRI) stroke topography and vascular irrigation areas involved, blood parameters such as white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), D-dimer, fibrinogen, ferritin, international normalization ratio (INR), activated partial thromboplastin time (aPTT) values were examined and compared between groups. COVID -19 Reporting and Data System (CO-RADS) was evaluated with thorax CT in PCR+ patients. Neurological status was evaluated with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Glasgow Coma Scale (GCS), Modified Rankin Scale (mRS), and compared with NLR, CRP, PCR-CT (cycle threshold) and CO-RADS.

RESULTS: There was no statistical difference between the groups in terms of ischemic stroke risk factors such as Hypertension (HT), Diabetes Mellitus (DM), Atrial Fibrillation (AF). NLR, CRP and ferritin were found to be statistically significantly higher in COVID-19 PCR positive patients. No correlation was found between NLR, PCR-CT value and stroke severity.

DISCUSSION AND CONCLUSION: There is no relationship between NLR, CRP, PCR-CT values and neurological clinics in patients who have co-existing CVD with COVID-19.

Keywords: COVID-19, stroke, PCR-Ct, neutrophil lymphocyte ratio, NIHSS.

GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, dünya genelinde milyonlarca insanı risk altında bırakarak dünya çapında ciddi bir halk sağlığı tehdidi oluşturmuştur (1). COVID-19 sadece solunum sistemini etkilemedi, çeşitli nörolojik semptomlara da neden oldu. Tat ve koku alma bozuklukları, miyalji, baş ağrısı, bilinç ve mental değişiklikler ve baş dönmesi gibi yaygın nörolojik semptomların yanı sıra inme, serebral ven trombozu, epileptik nöbetler, meningoensefalit, Guillain-Barré sendromu, Miller Fisher sendromu, akut miyelit ve posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) gibi endişe uyandıran nörolojik belirtiler ve komplikasyonlar da görülmüştür (2).

Favas ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde COVID-19 hastaları arasındaki akut iskemik inme insidansının % 2,3 olduğu ve akut serebrovasküler hastalık prevalansının %2,6 olduğu belirtilmiştir (3). Şiddetli enfeksiyonu olan, hastanede yatan COVID-19 hastalarında ise akut serebrovasküler hastalık prevalansı neredeyse %6'ya ulaşmaktadır (4). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise COVID-19 hastalarının %1,4'ünde inme öyküsü saptanmıştır (5).

Viral enfeksiyonların bir pıhtılaşma kaskadını uyardığına ve başlattığına inanılırken, koagülatif hemostaz ve inflamasyon arasında karmaşık çapraz reaksiyonlar meydana gelir. COVID-19 özellikle, artmış protrombin zamanı, yüksek D-Dimer seviyeleri ve hipofibrinojenemi olmaksızın trombositopeni ile karakterize sepsis kaynaklı koagülopatiye neden olur (6). Hiperkoagülopati artmış arterial ve venöz oklüzyonlara neden olur. COVID-19 hastalarının, kontrol hastalarından daha yüksek çoklu damar oklüzyonu oranı ve daha yüksek enfarkt kor hacmi ile daha ciddi anterior sirkülasyon büyük damar oklüzyonuna sekonder inmelere sahip olduğuna dair bir ipucu vardır (7).

Günümüzde COVID-19 tanısında en geçerli tanı yöntemi solunum yolu örneklerinde gerçek zamanlı-ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile hastalığa neden olan virüsün genetik materyalinin saptanmasıdır (8). Farklı test kitlerinde çeşitli sayıda farklı gen bölgeleri kullanılmakta ve bu gen bölgelerine uygun RT-PCR protokolleri uygulanmaktadır. Hedef bölge olarak sıklıkla S (spike) ve N (nükleokapsid) genleri ve yapısal olmayan RdRp ve ORF la/b genleri evrimsel süreçte korunmuş ve çapraz reaksiyona en az giren genler oldukları için

tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır (9). RT-PCR sonunda değerlendirilebilir hale gelen hedef genlere bağlı floresan ışımının test kiti tarafından belirlenmiş eşik sınır değeri geçtiği döngü sayısına eşik döngü değeri (threshold cycle=Ct) denilmektedir. Ct değeri, sistemin floresan miktarındaki artışı farketmeye başladığı ve PCR ürününün log-lineer fazda eksponensiyel olarak artmaya başladığı zamandır ve semikantitatif olarak viral yükü değerlendirmemizi sağlamaktadır (10). Ct değeri arttıkça viral yük düşmektedir. Çin'de yapılan bir araştırma, COVID-19 pozitif ciddi vakaların daha yüksek viral yüke ve daha uzun virüs kalıcılığına sahip olduğunu bulmuştur (11). Daha önce yine solunum yolu enfeksiyonu olan MERS-Cov da da Ct değerleri ile yapılan çalışmada hastalık şiddeti arttıkça daha düşük Ct değerleri gösterilmiştir (10).

Amacımız COVID-19'a karşı aşılanmamış COVID-19 PCR pozitif inme geçiren hastalar ile COVID-19 PCR negatif inme geçiren hastaların klinik durumlarını kıyaslamak ve PCR pozitif hastalarda virülans yükü ile klinik arasındaki ilişkiyi göstermektir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hastaların seçimi ve çalışma deseni: Bu çalışma, Aksaray Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan (Tarih: 22.02.2021, Sayı: 2021/01-58) alınan onay sonrasında başlatıldı. Çalışma retrospektif ve Helsinki Deklerasyonu Etik Standartları'na uygun şekilde gerçekleşti. Aksaray Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş, inme tanısı almış, COVID-19 PCR testi yapılmış, pozitif sonuçlanmış ve COVID PCR-CT değerlerine ulaşabildiğimiz hastalar ile aynı dönem inme tanısı almış, COVID-19 PCR negatif olan, COVID-19 semptomları olmayan rastgele seçilmiş (yaş ve cinsiyet dışında herhangi bir parametresine bakılmadan seçilmiş) benzer yaş ve cinsiyette hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların ayrıntılı öyküsü alınmış, Hipertansiyon (HT), Diyabetes Mellitus (DM), Atriyal fibrilasyon (AF) öyküleri sorgulanmış, nörolojik muayenesi yapılmış, ilk nörolojik muayene sırasında National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Glaskow Koma Skalası (GKS), Modifiye Rankin Skalası (mRS) hesaplanmış, Nörolojik görüntülemeleri yapılmış (Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Beyin Bilgisayarlı Tomografi (BT)), hemogram, elektrolitler,

uluslararası normalizasyon oranı (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-dimer, fibrinojen gibi koagülasyon parametreleri, C-reaktif protein (CRP), ferritin değerleri çalışılmıştır. COVID-19 PCR pozitif olanlarda PCR-CT değerlerine elektronik hastane veri tabanından ulaşılmıştır. Hastaların inme etyolojileri araştırılması amacıyla her hastanın karotis ve vertebral renkli doppler ve ekokardiyografi (EKO) tetkikleri tamamlanmıştır. Daha önce inme geçirmiş, farklı nedenlerle nörolojik sekelleri bulunan, inme öncesi yürüme bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Değerlendirme yöntemleri: Hastaların NIHSS, GKS, mRS skorları, beyin BT ve difüzyon MRG incelemeleri nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Toraks BT raporları incelenmiştir. COVID-19 PCR, PCR CT değerleri mikrobiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

1-Demografik bilgi formu: Olguların demografik özellikleri kapsamında yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Tıbbi hikâye kapsamında ise, HT, DM, AF, geçirilmiş SVH öyküsü sorgulandı.

2- Hemogram, biyokimya, koagülasyon ve akut faz reaktanları değerleri: SVH sonrası hemogram, biyokimya, koagülasyon ve akut faz reaktanları kaydedildi. Hemogram parametrelerinden nötrofil ve lenfositler oranlanarak NLO bulundu.

3- NIHSS: İnme hastalarına uygulanan 11 parametreden oluşmuş, bilinç, görme, duyu, hareket, konuşma ve dil gibi nörolojik durumun değerlendirildiği, parametrelerin 0-4 arası puanlandığı bir testtir. Puan yükseldikçe klinik kötüleşmektedir.

4-GKS: Bilinç durumunu göz açma, verbal ve motor yanıtı göre değerlendiren 3-15 arası değer alınan testtir. Puan yükseldikçe hastanın nörolojik durumu iyiye gider.

5-mRS: İnme şiddetini belirleyen, kişinin bağımlılığını ve fonksiyonelliğini, 0-6 arası puanlandırılan bir testtir. Puan arttıkça hastanın klinik durumu kötüleşir.

6- SARS-CoV-2, RT-PCR testi ve Ct değerleri: Hastalardan kombine nazofaringeal ve orofaringeal olarak alınan sürüntü örnekleri viral transport besiyeri (VTM) içerisinde laboratuvara ulaştırılır. Üretici firmanın talimatlarına göre numunelerden viral nükleik asit ekstraksiyonu yapılır. PCR testi, Bio-speedy SARSCov-2 (2019-nCoV) RT-qPCR Detection Kit (Bioeksen, Türkiye)

kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre Bio-Rad CFX96 Touch (Bio-rad Laboratories, ABD) cihazı kullanılarak çalışılır. Çalışılan kit ile SARSCoV-2 genomuna ait N ve ORF1ab gen bölgeleri hedeflenir. Testlerin değerlendirilmesi üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirilerek, hedef genlerin amplifikasyonu sonucu oluşan floresan sinyalin pozitiflik eşik seviyesine ulaştığı termal döngü sayısı (cycle threshold=Ct), değerleri belirlenir. Ct değeri ne kadar düşüğe örnekteki viral RNA kopya sayısı o kadar yüksek olarak yorumlanır.

7- COVID-19 raporlama ve bilgi sistemi (CO-RADS): Mart 2020'de Alman Radyoloji Derneği COVID-19'a bağlı, toraks BT'de pulmoner tutulum şüphesini belirtmek için (negatif/ çok düşük/düşük şüpheli/belirsiz, şüpheli/tipik) bir sistem CO-RADS (COVID -19 Reporting and Data System) geliştirmiştir (12). COVID-19 PCR pozitif inmelerde Toraks BT raporuna göre CO-RADS skorlarına bakıldı.

İstatiksel analiz: Veriler SPSS Statistics 26.0 (Statistical Product and Service Solutions for Windows, Version 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, U.S., 2019) paket programı ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (X±SD), medyan, çeyrekler arası aralık değerleri olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak bildirilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Gruplar PCR testi sonucuna göre pozitif ve negatif olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlandığında, bağımsız grup farklarının karşılaştırılmasında Bağımsız örneklem t-testi, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. İlişki bakılacak verilerin normallik dağılımı çeşitlilik gösterdiği için PCR-Ct ve CO-RADS ile GKS, NIHSS, mRS arasındaki ilişkiyi değerlendirirken Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel testler sonucunda anlamlılık düzeyi olarak P<0,05 kabul edilmiştir.

BULGULAR

COVID-19 PCR pozitif inme hastalarının yaş ortalaması 76,7±9,35, COVID-19 PCR negatif inme hastalarının yaş ortalaması 76,2±9,69 idi (P=0,869). Her iki grupta da 12 (%60) kadın, 8 (%40) erkek hasta vardı. COVID-19 pozitif inme grubunda 10 hastada büyük arter aterosklerozu, 4

hastada küçük damar hastalığı, 4 hastada kardiyembolik inme, 2 hastada kriptojenik inme düşünülmüştür. COVID-19 negatif inme grubunda etiyolojide 9 hastada büyük arter aterosklerozu, 4 hastada küçük damar hastalığı, 3 hastada kardiyembolik inme, 4 hastada kriptojenik inme düşünülmüştür. Tablo 1'de COVID-19 PCR pozitif ve COVID-19 PCR negatif inmelerin, aPTT, lökosit, fibrinojen, NLO, NIHSS ortalaması, CRP, INR, ferritin, GKS, mRS median değerleri, PCR pozitiflerde ve CO-RADS ortalaması ve D-dimer median değeri belirtilmiştir.

PCR pozitiflerde GKS 12,7±3,01, PCR negatiflerde 13,5±3,08 idi, PCR pozitiflerde daha düşük olsa da anlamlı fark yoktu. NIHSS PCR pozitiflerde 8,35±5,71, PCR negatiflerde 6,05±5,58 idi. mRS PCR pozitiflerde 3,55±1,78, PCR negatiflerde 2,70±1,75 idi. NIHSS, mRS PCR pozitiflerde daha yüksek olsa da anlamlı fark bulunamadı.

COVID-19 pozitif grupta HT 13 hastada varken, COVID-19 PCR negatif grupta 12 hastada vardı, DM her iki grupta 9 kişide, AF her iki grupta 5 kişide vardı, anlamlı fark yoktu. PCR pozitif grupta sağ hemisfer tutulumu 10 (%50), sol hemisfer tutulumu 8 (%40), bilateral hemisfer tutulumu 2 (%10) idi. COVID-19 PCR negatif grupta sağ hemisfer tutulumu 9 (%45), sol hemisfer tutulumu 10 (%50), bilateral tutulum 1 (%5) idi. PCR pozitif grupta ön vasküler sistem tutulumu 14 (%70), arka vasküler sistem tutulumu 5 (%25), ön-arka watershed alanı 1 (%5); COVID-19 PCR negatif olanlarda ön vasküler sistem tutulumu 11 (%55), arka vasküler sistem tutulumu 9 (%45) idi. Hemisfer ve vasküler tutulum açısından her iki grupta fark görülmedi.

Tablo 2'de görüldüğü gibi PCR-Ct değeri ile CO-RADS, GKS, NIHSS, mRS arasında ilişki bulunamadı. CO-RADS ile GKS, NIHSS, mRS arasında ilişki bulunamamıştır. mRS ile GKS arasında negatif korelasyon, mRS ve NIHSS arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (P=0,001).

TARTIŞMA VE SONUÇ

COVID-19 PCR pozitif inme ve COVID-19 PCR negatif inme hastaları karşılaştırıldı, PCR pozitif hastalarda NLO, CRP ve ferritin anlamlı yüksek bulundu. Semi kantitatif olarak virülans yükünü gösteren PCR-Ct ile inme kliniği arasında ilişki bulunamadı. Literatürü taradığımızda PCR-Ct

Tablo I. PCR testine göre kan parametrelerinin, klinik test skorlarının karşılaştırılması ve PCR pozitiflerde CO-RADS skoru.

Değişkenler	PCR (+) Ort±SS	PCR (-) Ort±SS	t	p
Aptt	28,66±5,38	26,89±2,95	1,285 ^a	0,206
Wbc	8,98±3,38	9,21±4,19	-0,191 ^a	0,850
NLO	11,24±10,73	3,95±2,78	2,939 ^a	0,006*
Fibrinojen	506,50±114,20	393,40±101,12	1,978 ^a	0,063
NIHSS	8,35±5,71	6,05±5,58	1,237 ^a	0,224
CO-RADS	3,80±1,10			
	PCR (+)	PCR (-)	z	p
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)		
CRP	44,85 (84,45)	19,11 (46,26)	-3,489 ^b	0,001*
INR	1,10 (0,06)	1,05 (0,19)	-1,489 ^b	0,136
Ferritin	211,50 (281,10)	53,30 (242,25)	-3,119 ^b	0,002*
D-dimer	2340(11767)			
GKS	14,00 (7,00)	15,00 (1,00)	-1,208 ^b	0,227
MRS	4.50 (1,00)	3.00 (2,50)	-1,380 ^b	0,168

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Ort: ortalama, SS: standart sapma, IQR: Interquartile range, Aptt: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International Normalized Ratio, Wbc: Lökosit, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, CRP: C-reaktif protein, GKS: Glasgow Koma Skalası, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale , CO-RADS: COVID-19 Raporlama ve Bilgi Sistemi, MRS: Modifiye Rankin Skalası, t: Bağımsız örneklem t testi skoru, z: Mann Whitney-U testi skoru, a: Bağımsız örneklem t testi , b: Mann Whitney-U testi, *: p<0.05.

Tablo II. PCR-Ct, CO-RADS ve NLR ile GKS, NIHSS, MRS klinik skorların ilişkisi.

	PCR-Ct	NLO	CORADS	GKS	NIHSS	MRS
PCR-Ct	r					
	p	1,000				
NLO	r	0,120				
	p	0,624	1,000			
Corads	r	0,169	0,220			
	p	0,488	0,350	1,000		
GKS	r	0,249	-0,309	0,163		
	p	0,304	0,052	0,492	1,000	
NIHSS	r	-0,323	0,309	-0,342	-0,825	
	p	0,223	0,063	0,179	0,001*	1,000
MRS	r	-0,155	0,257	-0,327	-0,764	0,925
	p	0,552	0,120	0,186	0,001*	0,001*
						1,000

PCR-Ct: Polimeraz Zincir Reaksiyonu Döngü Eşiği, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, CORADS: COVID-19 Raporlama ve Bilgi Sistemi, GKS: Glasgow Koma Skalası, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, MRS: Modifiye Rankin Skalası, r: Spearman korelasyon katsayısı, *: p<0.05.

değeri ile inme kliniği arasındaki ilişkiye bakan benzer bir çalışma bulamadık.

Bhatia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 ile eş zamanlı inme geçiren hastaların %42'sinde HT, %23,2'sinde DM görülmüş (13). Bizim hasta grubumuzda bu inme risk faktörleri daha yüksekti, HT %65, DM %45 oranında görülmüştür. Bu durum bizim toplumumuzda HT ve DM'in yüksek sıklıkta görülmesiyle açıklanabilir. Bhatia ve arkadaşlarının çalışmasındaki COVID-19 PCR pozitif hastaların toraks BT'lerinde her hastada anomali patolojik bulgu tespit edildiği, görüldüğü (13) gibi benzer olarak bizim çalışmamızda da COVID-19 PCR pozitif tüm hastalarımızın Toraks BT'lerinde anomali, patolojik bulgu görüldü.

Enflamasyonla nötrofil sayısı artar, lenfosit sayısı azalır. Pnömonide mutlak lenfosit ya da nötrofil sayısından NLO'nin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (14). Torre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli COVID-19 geçiren hastalarda

hafif-orta şiddette geçiren hastalara göre artmış NLO görülmüştür (15). Sarkar ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde; mortalite 36 makalede toplam 13112 hasta ile değerlendirilmiş, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, başvuruda yüksek NLO'su olan hastalarda mortalite riskinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. COVID-19'un ciddiyetini değerlendirmek için toplam 12.986 hastayla yapılan elli sekiz çalışma dahil edilmiş, ağır hastalar, yüksek bazal NLO ile ilişkili bulunmuştur (16). Nötrofillerde ve inflamatuvar belirteçlerde yükselme ve beraberinde lenfositlerde azalma ve NLO artışının kötü prognoz ve hastalığın şiddetini gösterdiği düşünülmüştür (17). Bizim çalışmamızda da COVID-19 hastalarında nörolojik durum ile NLO arasındaki ilişki varlığı değerlendirildi ancak ilişki bulunamadı.

CRP komplemanı aktive eder, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler ve hastalık sırasındaki inflamatuvar durumla birlikte ciddi

sonuçlara yol açabilen apoptozu indükler (18). COVID-19 pandemisinde, CRP doku hasarı ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Erken evrede yüksek CRP seviyeleri COVID-19, akciğer hasarı ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir (19). Kritik hastalarda diğer bir akut faz reaktanı olan ferritin de daha yüksek bulunmuştur (13). Daha yüksek NLO, C-Reaktif protein, serum ferritini kötü prognozla ilişkili olduğu gibi D-dimer ve fibrinojen seviyeleri, COVID-19'da inmenin kötü prognozu ile ilişkilidir (20). CRP ve ferritin COVID-19 PCR pozitif hastalarda daha yüksek saptanmış olsa da nörolojik durumla ilişkisi belirlenemedi.

Yüksek SARS-CoV-2 viral yüküne sahip bireyler, Brezilya'da COVID-19 hastalarında (n=875) yüksek mortalite ile ilişkili olarak daha düşük Ct seviyeleri gösterdi (21). Fajnzylber ve ark. inflamasyonun plazma belirteçleri ile solunum yolundan gelen viral yük arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Viral yükün, morbidite ve mortalitenin bir belirleyicisi olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir (22). Doğrusal Ct değerleri, teşhis sürüntüsünde bildirilen belirti ve semptomların sayısı ile ters orantılıdır, daha düşük SARS-CoV-2 Ct değerleri bağımsız olarak daha yüksek sayıda belirti ve semptomla ilişkilendirilmiştir. Daha düşük SARS-CoV-2 tanısal Ct değerleri, COVID-19'dan kurtulanlar arasında daha yüksek altı aylık sekel prevalansı ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (23). Kurzeder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PCR-Ct değeri ≤ 26 olması mortalite için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur (24). Farklı şekilde sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur. Soeroto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalığın ikinci haftasında ölçülen RT-PCR Ct değerinde hafif, orta, şiddetli ve kritik gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır (25). COVID-19 iken inme geçiren hastalarda klinik şiddeti ile PCR-Ct arasında ilişkiyi inceleyen çalışma bulamadık. Çalışmamızda virüs yükü ile nörolojik durumda kötüleşme olduğunu göstermek istedik ancak anlamlı bir korelasyon bulamadık.

Benzer çalışma olmaması çalışmamızın değerini arttırmakta ancak geniş vaka serilerinde inme etiyolojilerine göre PCR-Ct değeri ile inme kliniği değerlendirilirse daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. The AAPS journal 2021; 23(1): 1-22.

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2023; 29(3): 136-142

2. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). Journal of neurology 2021; 268(9): 3059-3071.
3. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. Neurological Sciences 2020; 41(12): 3437-3470.
4. Mao L, Jin H, Wang M, et al., Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA neurology, 2020; 77(6): 683-690.
5. Baydemir R, Aslaner H, Ünüvar GK, et al. Evaluation of Stroke Frequency in COVID-19 Patients. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2022; 7(4): 546-552.
6. Guan W, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine 2020; 382(18): 1708-1720.
7. Escalard S, Chalumeau V, Escalard C, et al. Early brain imaging shows increased severity of acute ischemic strokes with large vessel occlusion in COVID-19 patients. Stroke 2020; 51(11): 3366-3370.
8. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. Jama 2020; 323(18): 1843-1844.
9. Arabacı Ç, Tutak GA, Kesim BE, et al. SARS Cov-2 virüsünün özellikleri ve mikrobiyolojik tanısı. European Archives of Medical Research 2020; 36(1): 18-28.
10. Feikin DR, Alraddadi B, Qutub M, et al. Association of higher MERS-CoV virus load with severe disease and death, Saudi Arabia, 2014. Emerging Infectious Diseases 2015; 21(11): 2029-2035.
11. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019-frequently asked questions. Clin Infect Dis 2020; 71(11): 2996-3001.
12. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America expert consensus document on reporting chest CT findings related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020; 2(2): 200152.
13. Bhatia R, Pedapati R, Komakula S, et al. Stroke in coronavirus disease 2019: A systematic review. Journal of stroke 2020; 22(3): 324-335.
14. Han Q, Wen X, Wang L, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. Journal of clinical laboratory analysis 2020; 34(5): e23191.
15. La Torre G, Marte M, Massetti AP, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: A case-control study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2022; 26(3): 1056-1064.
16. Sarkar S, Khanna P, and Singh AK. The impact of neutrophil-lymphocyte count ratio in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Journal of Intensive Care Medicine 2022; 37(7): 857-869.
17. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 J Clin Invest 2020; 130(5): 2620-2629.
18. Mosquera-Sulbaran JA, Pedreanez A, Carrero Y, et al. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. Reviews in Medical Virology 2021; 31(6): e2221.
19. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. Medecine et Maladies Infectieuses 2020; 50(4): 332-334.

20. Wijeratne T, Sales C, Karimi L, et al. Acute ischemic stroke in COVID-19: A case-based systematic review. *Frontiers in Neurology*, 2020; 11: 1031.
21. Faíco-Filho KS, Passarelli VC, and Bellei N. Is higher viral load in SARS-CoV-2 associated with death? *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2020; 103(5): 2019-2021.
22. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nature Communications* 2020; 11(1): 5493.
23. Trunfio M, Venuti F, Alladio F, et al. Diagnostic SARS-CoV-2 cycle threshold value predicts disease severity, survival, and six-month sequelae in COVID-19 symptomatic patients. *Viruses* 2021; 13(2): 281.
24. Kurzeder L, Jörres RA, Unterweger T, et al. A simple risk score for mortality including the PCR Ct value upon admission in patients hospitalized due to COVID-19. *Infection* 2022; 50(5): 1155-1163.
25. Soeroto AY, Antartika R, Asriputri NN, et al. Real-time RT-PCR Ct value is not associated with COVID-19 disease severity: an observational study in tertiary COVID-19 referral hospital of West Java, Indonesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26(13): 4893-4901.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Aksaray Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.02.2021 No: 2021/01-58)

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmiştir

Telif Hakkı Devir Formu: Yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: Dİ, ST. Konsept: Dİ, ST. Tasarım: Dİ, ST. Veri Toplama veya İşleme: Dİ, ST. Analiz veya Yorum: Dİ, ST. Literatür Taraması: Dİ, ST. Yazma: Dİ, ST.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.