

COVID-19 Enfeksiyonunda Nörolojik Tutulum

Abdullah YILGÖR¹

Genel Bilgiler

Koronavirüsler nidovirales takımının, coroviridae familyasının, orthocoronaviridae alt familyasında 4 grup olarak sınıflandırılır. Alfa ve beta koronavirüsler sadece memelilerde, gama koronavirüsler kuşlarda ve delta koronavirüsler memeliler ve kuşlarda enfeksiyon etkeni olabilirler.

Koronavirüsler ile hedef hücrenin enfekte olması yüzeylerinde bulunan Spike Glikoprotein (S) yoluyla konak hücrede ACE-2 reseptörlerine bağlanarak olmaktadır. COVID-19'un replikasyon hızının spike glikoprotein ile ACE 2 nin afinitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (1). Aşı çalışmaları da spike glikoprotein ekspresyonu üzerine devam etmektedir. (2). COVID-19 diğer koronavirus ailelerinde olduğu gibi mutasyon ve rekombinasyon ile konak hücreye uyum sağlar (1,3).

İlk olarak COVID-19 olarak adlandırılan daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilen enfeksiyon etkeni Çin Halk Cumhuriyeti'nin Vuhan Eyaleti'nde (Vuhan 31 Aralık 2019) etyolojisi bilinmeyen pnömoni olguları olarak bildirildi (4). Hastalarda ateş, nefes darlığı, öksürük en sık rastlanan semptomlardır. Bu bulgular ışığında yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de virüs ilk kez tanımlanarak Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS)-Corona Virus(Cov-2) olarak açıklandı ve görüldüğü yıla atfen COVID-19 olarak adlandırıldı.

Koronavirus enfeksiyonu insanlarda soğuk algınlığından ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu) tablosuna kadar değişkenlik gösteren özellikle respiratuar olmak üzere hepatik, nefrotik, enterik, vasküler, hematolojik ve nörolojik belirtilere neden olmaktadır (4).

Hastalığın bulaş yolu damlacık enfeksiyonu yolu ile dir. Enfekte hastanın solunum yolunda çoğalan viral partiküller diğer insanların muköz membranlarına direkt teması ile olmaktadır. Bu nedenle el hijyeni, sosyal mesafe kuralına uymak ve kişisel koruyucu ekipmanlar bulaşı önlemede önem arz etmektedir (5). Bulaş sonrası inkübasyon periyodu takriben 3-14 gündür (ortalama 5.1 gün) (6).

Tanıma PCR yöntemi ile nazal ve orofaringeal sürüntü, trakeal aspirat ve bronko alveolar lavaj örnekleri değerlendirilmektedir. Ayrıca tanı ve klinik takipte akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları önemlidir. Bulaşı önlemede en etkin yöntem karantinedir. COVID-19 hastalarında primer belirtiler kuru öksürük, ateş ve yorgunluk olmakla beraber boğaz ağrısı, göğüste yanma hissi, diya-re, iştahsızlık hastalığın diğer belirtilerini oluşturmaktadır. İtalya'nın Vo Euganeo kasabasında yapılan bir kohort çalışmasında yayınlanmamış bir veri olmamakla birlikte PCR + olguların %50-75'inin asemptomatik olduğu, geriye kalan olgularda hafif grip benzeri bulguların geliştiği bildirilmiştir. Semptomatik hastaların ancak %

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, drayilgor@hotmail.com

hastaneden uzak tutmalı ve tele-tıp uygulamaları önerilmelidir. Bu dönemde atak sıklığında ve süresinde artış görülmesi ilaç aşırı kullanımına neden olabilmektedir. Akut tedavi ilaçlarının haftada 2'den fazla kullanımı önerilmemektedir. Triptanlar ve parasetamol kullanımında bir kısıtlılık bildirilmemiştir. Fakat özellikle ibuprofenin ACE-2 enzim fonksiyonlarını değiştirerek COVID-19 enfeksiyonunun şiddetini artırabileceği bildirilmiştir (31).

Koruyucu tedavide kullanılan ACE inhibitörleri ve ARB lerin migren hastaları profilaksisinde bu dönemde kullanılmaları önerilmemektedir. Trisiklik antidepresanlar, SSRI, SNRI ve aniepileptiklerin bu dönemde kullanımlarında sakınca yoktur. Kortikosteroidler enfeksiyona yatkınlığa sebebiyet verirler ve küme baş ağrısı akut tedavisinde kullanılabilir. İmmun sistem problemi olmayan sağlıklı bireylerde gerekli hallerde kısa süreli kullanımı önerilmektedir.

Pandemi ve Bilinç Bozuklukları

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda görülen bilinç bozukluğunun virüsün direkt olarak SSS invazyonu yapması ile veya glial hücreleri aktive ederek yol açtığı proinflatuar duruma karşı gelişebileceği bildirilmiştir. Ayrıca virüsün SSS'ni etkilemesinin ya ACE-2 reseptörlerine bağlanarak vasküler hasara neden olmasına veya sitotoksik T hücreleri aracılığı ile apoptozisi indüklemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte daha sık olarak hastalığın seyrinde görülen ağrı, pnömoni, hipoksi gibi sistemik nedenlere veya hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak bilinç bozukluğu geliştirebilme potansiyeli vardır. Ayrıca özellikle yaşlı hastalarda uyku-uyanıklık siklüsünün bozulması ve yoğun bakım ünitesinde invazif ve NIMV(Noninvazif mekanik ventilatör) gereksinimi olanlarda iyatrojenik olarak bilinç bozukluğu gelişebilir. Yapılan bir çalışmada pnömoni tanısı olan 99 hastanın 9'unda konfüzyon saptanmıştır (32).

Yine 214 hastanın dahil edildiği hafif ve ağır pnömonileri olan hastaların %7.5 kadarında hastane yatışlarının 8. Gününden sonra gelişen bilinç bozukluğu rapor edilmiştir. Bu oran SSS tutulumu bulguları olanlarda % 30 dur. Bilinç bozukluğu

görülme oranı ciddi pnömonisi olan hastalarda daha sıktır (23). Fransa'da yapılan bir çalışmada 1 ay içinde COVID-19 tanısı alan ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen 58 hastanın 40'ında ajitasyon saptanmıştır (33).

Sonuç olarak ağır pnömoni ile giden hastalarda bilinç değişikliği ve deliryum sık görülmektedir. Deliryum ve ajitasyonun frontotemporal hipoperfüzyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (22).

Bilinç bozukluğunun önlenmesi ve erken tanısı önemlidir. Hastaların servisleri sık sık değiştirilmemeli hastanın gözlük gibi etrafını algılayacak eşyalarına kolay erişimi sağlanmalıdır. Hastalığın tedavisinde kullanılan haloperidol ve benzodiazepinlerin ekstrapiramidal yan etkileri açısından takipleri önerilmektedir. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların antikolinergik yan etkileri yok kabul edilir. Ancak hastanın eşlik eden hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların antikolinergik yan etkileri takip edilmelidir. Deliryum gelişen hastalarda etyolojinin araştırılmasında öncelikle sistemik, iyatrojenik nedenler ve hastanın kullandığı ilaçlar gözden geçirilmelidir. Ek nörolojik belirtili ve bulguları olan hastalarda beyin BT, MRG ve EEG planlanmalı gerekli hallerde BOS incelemesi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. Annu Rev Virol 2016;3:237-261.
2. Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet 2020 May 22.
3. Tc Sağlık Bakanlığı. Covid-19-Sars-Cov-2 Enfeksiyonu Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) 14.4.2020.
4. Qian X, Ren R, Wang Y, et al. Fighting against the common enemy of COVID-19: a practice of building a community with a shared future for mankind. Infect Dis Poverty 2020;9:34.
5. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med 2020.
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med 2020;382:970-971.

7. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke & Vascular Neurology* 2020.
8. Öztürk Ş. ve ark. Nörolojik bakış açısından COVID-19 *Turk J Neurol* 2020;26:56-106
9. To KF, Tong JH, Chan PK, et al. Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases. *J Pathol* 2004;202:157-163.
10. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 2020.
11. Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barre syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e741.
12. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020
13. Haines S, Caccamo A, Chan F, Gupta P. Practical Considerations When Performing Neurodiagnostic Studies on Patients with COVID-19 and Other Highly Contagious Diseases.
14. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-58
15. Lu L, Xiong W, Liu D, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2020.
16. American Clinical Neurophysiology Society. COVID-19 Resources. 2020. Available from: <https://www.acns.org/practice/covid-19-resource>
17. 12-T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Tedarik Planlama Stok ve Lojistik Yönetimi Dairesi Başkanlığı. COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ. 2020.
18. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239-1276.
19. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barre syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2020.
20. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19:383-384.
21. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020.
22. Gustavo C. Roman, Peter S. Spencer et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci*. May 2020
23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.
24. International MGC-WG, Jacob S, Muppidi S, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020;412:116803
25. Guidon AC, Amato A. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020.
26. Rajabally YA, Goedee HS, Attarian S, Hartung HP. Management challenges for chronic dysimmune neuropathies during the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve* 2020.
27. Benveniste O, Longuet P, Duval X, Le Moing V, Leport C, Vildé JL. Two episodes of acute renal failure, rhabdomyolysis, and severe hepatitis in an AIDS patient successively treated with ritonavir and indinavir. *Clin Infect Dis* 1999;28:1180-1181
28. Novi G, Mikulska M, Briano F, et al. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord* 2020;42:102120.
29. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 2020.
30. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020;9.
31. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
32. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513.
33. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARSCoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020.