

COVID HASTASINDA NÖROLOJİK SİSTEM

Uzm.Dr. Derya ÖZTÜRK
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Acil Tıp Kliniği,
İSTANBUL

- Çin'in Wuhan eyaletinde Aralık ayında başlayan yeni bir korona virüs salgını (Corona virüs hastalığı-2019, Covid-19) doğrulandı ve virüs tüm Dünya'ya yayılarak güçlü ve ciddi bir pandemi oluşturdu. Covid-19'a bağlı görülen ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, ishal, yorgunluk gibi semptomlar tipik klinik bulguları oluşturmaktadır

- Covid-19'a bağlı beklenen klinik tablo asemptomatik hastalıktan septik şoka ve multiorgan yetmezliğine kadar geniş bir spektrum oluşturmakta; hafif, orta, şiddetli hastalık evreleri olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır. Covid-19 vakalarının büyük çoğunluğunu (81%) içeren hafif tabloda; kuru öksürük, dirençli olmayan ateş, nazal konjesyon, baş ağrısı, hafif baş dönmesi, kas ağrıları ve hafif diyare gibi semptomlar görölmektedir.
- Orta düzeyli hastalıkta solunumsal semptomlar biraz daha yoğunur, bu tabloya takipne ve dirençli ateş eklenebilmektedir.
- Şiddetli hastalık evresinde ise; ciddi pnömoni semptomları, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) bulguları, sepsis ve septik şok bulguları izlenmektedir

- Şiddetli seyreden vakalarda ve özellikle de daha yaşlı ve hipertansiyon, diyabet gibi risk faktörü olan hastalarda virüsün santral sinir sistemine invazyonu, kan pıhtılaşma eğilimini artırması, inflamasyon etkisi ile nöropatiler, miyopatiler, epilepsi gibi çeşitli nörolojik tablolar yanısıra ve %5 oranında, akut inme komplikasyonu da bildirilmektedir. Sinir sistemi tutulumunun solunum yetmezliğinin artışına neden olabileceği belirtilmektedir.

- Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gastrointestinal, üriner, kardiyolojik ve nörolojik tutulumlar da görülebilmektedir. Solunum sistemi dışındaki tutulumlar çoğunlukla şiddetli hastalık evresinde izlenmektedir

- SSS tutulumuna işaret eden belirti ve hastalıklar olarak; sersemleme, vertigo, uyku bozukluğu, baş ağrısı, bilinç kaybı, ataksi, nöbet, akut serebrovasküler hastalık, menenjit ve ensefalit
- PSS tutulumuna işaret eden belirtiler, tat ve koku alma bozukluğu, görme bozukluğu ve nöralji olarak bildirilmiştir

- Bazı hastalarda ise baş ağrısı, dizziness, bilinç bozukluğu, ensefalit, ensefalopati, serebrovasküler hastalıklar, periferik sinir sistemi hasarları gibi nörolojik bulguların saptandığı bilinmektedir
- Bu hastaların bir kısmında beyin omurilik sıvısında virüs izole edilmiştir, postmortem beyin biyopsilerinde SARS-CoV-2 ile uyumlu olabilecek virus partikülleri saptanmıştır

NÖRONAL HASAR MEKANİZMALARI

- Virüsler oluşturdıkları enfeksiyöz tablolarla çeşitli mekanizmalarla sinir sistemi hasarı yapabilir de her virus nöral invazyon yapamamaktadır. Bir virüsün nöral invazyon yapabilmesi için nörotropik olması gerekmektedir
- SARS-CoV-2, viral zarfı oluşturan peplomerler (spike), zarf-zar (membran) ve RNA genomunu içeren nükleokapsit olmak üzere üç yapısal proteinden oluşmaktadır

NÖRONAL HASAR MEKANİZMALARI

- SARS-CoV-2'nin insan hücrelerini enfekte etmesini sağlayan ACE2 reseptörü nazal mukoza, solunum yolu epiteli, akciğer parenkimi, lenfoid doku, gastrointestinal traktüs, üriner traktüs, üreme organları, vasküler endotelyum ve beyinde bulunmaktadır
- 1. hipotezEnsefalit tanısı alan hastalardan elde edilen BOS'dan genomik dizileme ile ve otopsi çalışmalarında beyin dokusunda benzer virüsün izole edilmesiyle Covid 19'un nöral invazyon yaptığı düşünülmüştür.
- ACE2'nin kapiller endotelde bulunduğu göz önüne alındığında Covid19'un, bu yolla kan beyin bariyeri hasarı yaparak SSS'ye ulaşabileceği de düşünülmektedir

NÖRONAL HASAR MEKANİZMALARI

- 2.hipotez ise virüsün hematojen yolla yayılmasına dayanmaktadır. Covid 19'un etmoid kemiğin kribriform platesinden geçerek sistemik dolaşıma geçebileceğini öne sürmektedir. Fakat enfekte beyin bölgelerinde nöronal olmayan hücrelerde hiçbir virüs partikülünün bulunmayışı özellikle erken dönemde hematojen ve lenfatik yayılımının olmadığını düşündürmektedir

NÖRONAL HASAR MEKANİZMALARI

- 3. hipotez Covid-19 periferik sinir terminallerine invaze olabilme yeteneğine sahiptir ve sinaps bağlantılı yoldan yavaşça ilerleyerek SSS'ye ulaşmaktadır. Bu bağlamda daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV'nin farelere nazal yoldan verilmesiyle virüsün olfaktör sinir aracılığıyla beyine ulaştığı, ardından talamus ve beyin sapını da içine alan farklı beyin bölgelerini etkilediği gösterilmiştir

NÖRONAL HASAR MEKANİZMALARI

- 4. hipotez Gastrointestinal trakta ulaşan virüsün enterik sinir sistemi ve sempatik afferent nöronlar aracılığıyla nöronal invazyon ve transport oluşturmakta olduğu ve bu yolla SSS'ye ulaştığıyla ilgili hipotezler de bulunmaktadır

NÖRONAL HASAR MEKANİZMALARI

- 5. hipotez Covid-19'a bağlı gelişen nöronal hasarın direkt viral enfeksiyonun tetiklediği immun sistem aracılığıyla olabileceği de düşünülmektedir. Şiddetli viral enfeksiyonlar sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olabilmektedir.
- Viral enfeksiyon sırasında izlenen sitokin fırtınasında; yardımcı T helper hücreleri tarafından üretilen makrofajlar aracılığıyla IL-6 seviyesi artmakta ve glial hücreler aktive olmaktadır. Bu durumun neden olduğu multiorgan yetmezliği tablosunda beyin de etkilenebilmektedir

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

- Bu hipotezlere bağlı nöral yayılım sonucunda oluşabilecek nörolojik tablolar içerisinde; baş ağrısı, dizziness, bilinç bozukluğu, nöbet, ensefalit, inme ve nöromusküler bozukluklar yer almaktadır.
- Bununla birlikte çok sayıda hastada hastalığa ait tek klinik belirti olarak tat ve koku duyusu bozukluğu, izole baş ağrısı ve periferik fasiyal paralizi gibi nörolojik tutulumuna ait bulgular izlenmiştir.
- Geçmişte MERS-CoV ve SARS-CoV'e bağlı gelişen akut nekrotizan ensefalopati, nöbet, iskemik inme, intrakraniyal kanama, Bickerstaff ensefaliti, Guillain Barre Sendromu ve meningo-ensefalit dahil olmak üzere çok çeşitli nörolojik hastalıklar tanımlanmıştı.

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Baş Ağrısı

- Baş ağrısı Covid-19'a bağlı gelişen tablolarda sıkça izlenmektedir. Primer nörolojik tutulumun bir işareti olabileceği gibi çoğunlukla sistemik hastalığın bir parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir.
- Avrupa merkezli 1420 Covid-19 hastasının klinik bulgularının raporlandığı başka bir çalışmada ise baş ağrısı %70,3 oranla en sık saptanan semptomu oluşturmaktadır . Bu nedenle pandemi dönemi içerisinde yeni gelişen baş ağrılarına şüpheyile yaklaşılması ve atipik olgularda Covid-19'a yönelik ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir

Dizziness (baş dönmesi, dengesizlik hissi)

- Covid-19'un klinik karakteristik özellikleri belirlemeye yönelik yapılmış çalışmalarda ve bu %20 oranında dizziness saptanmıştır.
- Özellikle hafif ve orta şiddetli Covid-19 hastalarında daha yüksek oranda dizziness görülebileceği bildirilmiştir .
- Baş ağrısı ve dizziness nörolojik tutulumun belirtisi olabileceği gibi aynı zamanda viral enfeksiyona bağlı gelişen ateş, kulak dolgunluğu, nazal konjesyon gibi bulgularla da ilişkili de olabileceği akılda tutulmalıdır.

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Viral Ensefalit ve Ensefalopati

- İlk kez Pekin Ditan Hastanesi'nde Covid-19'un neden olduğu ensefalit vakası bildirilmiş ve BOS'dan genomik dizileme ile virüsün varlığı konfirme edilmiştir.
- Japonya'da ateş, yorgunluk, göğüs ağrısı şikayetlerinden birkaç gün sonra jeneralize konvülsiyon geçiren hastaya Covid-19 teşhisi konmuştur. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) FLAIR ve T2 sekanslarda sağ temporal lobda hiperintensite saptanan hastanın BOS'unda Covid 19 izole edilerek ilk ensefalit vakası kayda geçmiştir

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Viral Ensefalit ve Ensefalopati

- Hastalığın tipik klinik bulguları içerisinde yer alan ateş ve bilinç etkilenmesi göz önüne alındığında, Covid-19 hastalarında SSS enfeksiyonu için klinisyenin dikkatli olması önerilmektedir. Postmortem otopsi incelemesinde frontal lob kesitlerinde ve küçük damar endotelinde viral partiküller saptandığı ve bu partiküllerin SARS-CoV-2 ile uyumlu olabileceği kaydedilmiştir.
- Nadir görülen bir diğer nörolojik tablo ise akut nekrotizan ensefalopatidir (ANE). ANE çoğunlukla viral ajanların neden olduğu beyin fonksiyon bozukluğuna yol açan; nöbetler, karaciğer sorunları ve bilişsel bozuklarla sonuçlanan nadir bir hastalıktır. Bu tabloda nöroinflamasyona sekonder beyinde simetrik multifokal ak madde ve gri madde lezyonları izlenmektedir. Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınasına bağlı, yardımcı T helper hücreleri tarafından üretilen makrofajların artan IL-6 üretimi yoluyla ANE gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Beyin Damar Hastalıkları

- Covid 19'a bağılı daha ağır bir klinik tablo oluşmasına neden olabilecek ileri yaş, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeler inme için de ek risk faktörlerini oluşturmaktadır.
- 221 Covid 19 hastalık vaka serisinde 11 hastada akut iskemik inme, 1 hastada sinüs ven trombozu ve 1 hastada hemorajik inme bildirilmiştir. Bu hastalarda saptanan düşük trombosit seviyeleri ve artmış fibrinojen ve d-dimer seviyeleri, koagülopati ile ilişkilendirilmiştir.
- Covid-19 ile ilişkili 50 yaş altı akut büyük damar alanına uyan genç yaş inme vakaları raporlanmıştır.
- Aynı çalışmada Covid-19'a bağılı izlenen vasküler endotelial hasarın ve koagülopatinin genç yaş hastalarda majör inmeye sebep olabileceğı tartışılmıştır

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Beyin Damar Hastalıkları

- Akut iskemik inmenin akut tedavisinde yer alan trombolitik tedavi ve mekanik trombektominin yönetimi tartışma konusudur. Çoğunlukla genel anestezi altında yapılan mekanik trombektomi işleminden önce hastalar entübe edilmektedir. Hem kullanılan anestezi ajanlarının hem de entübasyon yönteminin, olası Covid-19 durumunda hastaya ek risk oluşturabilme ihtimali değerlendirilmelidir
- Ayrıca akut iskemik inmeyle başvuran ve trombolitik veya mekanik trombektomi uygulanacak hastalarda Covid-19 şüphesi varlığında 'stroke kodu' yerine 'korunmuş stroke kodu' bildirilmesi önerilmektedir. 'Korunmuş stroke kodu' verilen hastalarda kişisel koruyucu ekipmanlarla hastaya müdahale edilmesi ve oksijen desteği gerektiğinde minimum aerosolizasyon neden olacak yöntemlerinin seçilmesi tavsiye edilmektedir

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Periferik Sinir Sistemi Etkilenmesi ve Nöromüsküler Bozukluklar

- Covid-19 hastalığı sırasında gelişen, periferik sinir tutulumunu gösteren birçok vaka bildirimi bulunmaktadır. Koku ve tat duyusu kaybı, vizüel hasarlar ve nöropatik ağrılar en sık bildirilen periferik sinir semptomlarını oluşturmaktadır
- Yapılan çalışmada Covid 19 hasta grubunda %39.2 oranında yeni gelişen koku ve tat duyu bozukluğu gözlemlenmiş olup, İnflüenza grubu (%12.5) ile arasında anlamlı farklılığın bulunduğu raporlanmıştır

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

Periferik Sinir Sistemi Etkilenmesi ve Nöromusküler Bozukluklar

- Ayrıca literatürde periferik fasiyal paralizi ile prezente olan Covid-19 vakası bulunmaktadır.
- Covid-19 hastalığı süresince farklı zamanlarda gelişen multiple kranyal nöropati olguları bildirilmiştir
- Covid-19 hastalarında yorgunluk, kas ağrıları ve kas yıkım enzimlerinde artış tespit edilebilmektedir. Bu durum nöroinflamasyona bağlı kas hasarı ile ilişkilendirilmektedir.
- Yine literatürde Guillain Barre sendromu (GBS) kliniği ile hastaneye başvuran ve eş zamanlı Covid 19 pozitif saptanan vakalar bildirilmiştir.

COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

- İspanya'dan bildirilen bir olgu raporunda; ani gelişen koku ve tat duyusu kaybı, oftalmoparezi, oculomotor sinir paralizisi, ataksi ve arefleksi bulguları ile prezente olan iki hastaya Miller Fisher tanısı konmuştur. Bu hastaların yapılan incelemelerinde eş zamanlı SARSCoV-2 virüsü pozitif saptanmış ve klinik tablonun virüsle ilişkili olabileceği tartışılmıştır

SONUÇ

- SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında farklı nörolojik tabloların ortaya çıkabilmesi nedeniyle Covid-19 hastalarında detaylı nörolojik öykü alınıp, gereği halinde nörolojik muayenelerinin yapılması ve kesin tanıya yönelik ileri inceleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir.

SONUÇ

- Hastalığın seyri boyunca baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, inme, ensefalit, ensefalopati ve periferik sinir sistemi hasarına bağlı belirti ve bulgular görülebileceği akılda tutulmalıdır.

SONUÇ

- Covid-19 enfeksiyonuna bağlı klinik tablonun tek bir nörolojik belirti veya bulgu ile de prezente olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Süreç ilerledikçe yeni bildirilen olgular ve yapılan klinik çalışmalarla, SARS-CoV-2'ye bağlı gelişebilecek komplikasyon çeşitliliğinin, nörolojik hastalıklarla ilişkisinin ve hastalık yönetiminin daha anlaşılır hale geleceği düşünülmektedir

TEŞEKKÜR EDERİM