


İNTRAKRANİYAL KANAMA NEDENİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ YA DA ENFEKSİYONUN AKUT EVRESİNDE BULUNAN HASTALARIN PROGNOZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

PROGNOSIS EVALUATION OF INTRACRANIAL HEMORRHAGE PATIENTS WHO RECOVERED FROM COVID OR ACTIVELY SUFFER ACUTE COVID

Sema Nur Erdem¹, Ezgi Vural¹, Seçil Irmak¹, İpek Midi¹ 

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Corona virüs enfeksiyonu nörolojik tutulum da göstermekte olup, bunlar arasında inme de önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada aşılama öncesi dönemde COVID enfeksiyonu geçirmiş ya da enfeksiyonun akut evresinde iken intrakranial kanama nedeni ile acil servise başvuran hastaların demografik verilerinin, vital bulgularının, kanama lokalizasyonlarının ve prognostik faktörlerinin ortaya konması amaçlandı. 11 Mart – 31 Aralık 2020 arasında acil servise başvuran ya da COVID nedeni ile hastanede yatışları sırasında inme geçiren hastalar çalışmaya alınmış olup, tüm hastalara kranial BT, BT anjio, toraks BT, kranial MR görüntülemeleri yapıldı, labrotuar testleri gönderildi.

Belirtilen zaman aralığı içinde toplam 780 iskemik inme hastasının 43'ü (%6); 87 hemorajik inme hastasının ise 8'i (%9) COVID-19 pozitif olarak saptandı. Tüm hastaların yaş ortalaması 66 olup, %47'si erkek hastalardan oluşmaktaydı. Sadece intrakranial kanama grubu incelendiğinde yaş ortalamasının 51 yaş olup, erkek kadın oran 1:1 olduğu görüldü.

Hastaların başvuru sırasındaki arteriyel sistolik kan basınçlarının ortalaması 147,6 idi. COVID-19'un 2. dalgası içinde inme ile başvuran hasta sayısının daha fazla olduğu tespit edildi. Sekiz intrakranial kanamalı hastanın 5'i

enfeksiyonun akut evresinde, 3'ü ise COVID enfeksiyonunun takip eden süresi içinde inme geçirmişti (enfeksiyonlarının 2-25. günleri içinde). Bu hastaların 7'sinde antikoagulan ya da antiagregan kullanımı öyküsü mevcuttu. İskemik inme hastalarının %20,9'unun, hemorajik inme hastalarının %25'inin yoğun bakım gereksinimi oldu. Mevcut çalışmamızda intrakranial kanama geçiren hastaların %25'inin vefat ettiği saptanmış olup, kötü prognostik faktör olarak ileri yaş, kanamanın boyutu ve beyin sapı lokalizasyonu, ko-morbid hastalıkların bulunması, enfeksiyonun erken evresinde kanama geçirme, solunum semptomlarının da eşlik ettiği ve ventilatör ihtiyacı olan hastalar olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, intrakranial hemoraji, iskemik serebrovasküler hastalık

ABSTRACT

Corona virus infection shows neurological involvement, among which stroke has an important place. In this study, it was aimed to reveal the demographic data, vital signs, bleeding localizations and prognostic factors of patients who had a COVID infection in the pre-vaccination period or who were admitted to the emergency department due to intracranial bleeding while in the acute stage of infection.

Patients who had a stroke during their hospitalization were included in the study. Cranial CT, CT angio, thoracic CT, cranial MR imaging were performed, and laboratory tests were sent to all patients.

43 (6%) of 780 ischemic stroke patients in the specified time interval; Eight (9%) of 87 hemorrhagic stroke patients were found to be positive for COVID-19. The mean age of all patients was 66, and 47% were male patients. When only the intracranial hemorrhage group was examined, the mean age was 51 years, and the male to female ratio was 1:1. The mean arterial systolic blood pressure of the patients at admission was 147.6. It was determined that the number of patients presenting with stroke in the second wave of COVID-19 was higher. Of the eight patients with intracranial hemorrhage, 5 had a stroke in the acute phase of the infection, and 3 had a stroke in the following period of the COVID infection (within days 2-25 of their infection). Seven of these patients had a history of anticoagulant or antiaggregant use. 20.9% of ischemic stroke patients and 25% of hemorrhagic stroke patients required intensive care. In our current study, it was determined that 25% of the patients who had intracranial hemorrhage died, and poor prognostic factors are advanced age, the size of the hemorrhage and localization of the brain stem, the presence of co-morbid diseases, bleeding in the early stage of the infection, respiratory symptoms accompanying and in need of a ventilator. patients were identified.

Keywords: COVID-19, intracranial hemorrhage, ischemic cerebrovascular disease

GİRİŞ

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü Çin Ofisi, Çin'in Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmış, sonrasında virüs SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (European Centre for Disease Prevention and Control, 2019). Koronavirüs hastalığı - COVID-19, tamamen asemptomatik bir enfeksiyon durumundan, yaşamı tehdit eden akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar giden geniş bir hastalık spektrumu gösterir. Koronavirüs enfeksiyonunun nörolojik tutulumu olduğu ve bunlar arasında serebrovasküler hastalığın da

(SVH) yer aldığı bilinmektedir. Bu hastaların bir bölümü hastanede yatışları sırasında SVH geçirmekte, bir bölümü ise taburcu olduktan sonraki süreçte inme geçirmektedir (Melmed, 2020; Bermejo-Martin, 2020). İskemik inmeye ilişkin literatürde daha fazla veri olmasına rağmen, intrakranial kanamalara ilişkin çalışmalar ise daha az hasta sayısının olduğu vaka serileri şeklindedir.

COVID-19 virüsü ile SVH arasındaki ilişki mikro ve makro vasküler trombotik anjiyopati ile karakterize hiperkoagülatik duruma atfedilir (Klok, 2020, Lodigiani, 2020). Diğer bir mekanizma da vasküler endotelde anjiyotensin converting enzyme 2 (ACE-2)'nin azalması sonucu meydana gelen inflamasyonla ilişkilendirilmektedir (Bermejo-Martin, 2020). Ayrıca enfeksiyon ile birlikte ortaya çıkan sitokin fırtınası kollojen yıkımını ve koagülasyon kaskadını aktive etmektedir (Kempuraj, 2020; Mehta, 2020). Hastaların bir bölümü enfeksiyon sonrası profilaktik antikoagülan tedavide olan hastalardır ki, bu da ilaçla ilişkili kanamayı hızlandırır. Ayrıca, bu hastaların büyük bir çoğunluğunun ileri yaşta olması, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet gibi risk faktörlerinin bulunması, hastalarda vasküler dejeneratif değişikliklere yol açarak, SVH'nin gelişmesi için zemin hazırlar.

COVID-19 hastalarında antikoagülan tedavinin intrakranial kanamayı 5 kat arttırdığı yakın zamanda yapılan retrospektif çalışmalarla da kanıtlanmıştır (Klok, 2020). COVID (+) intrakranial kanama hastalarında prognoz kötü seyretmekte olup buna etki eden faktörler de; ileri yaş, ko-morbid hastalıkların bulunması, COVID enfeksiyonu nedeni ile profilaktik antikoagülan başlanması şeklinde belirtilmektedir.

Bu çalışmamızda aşılama öncesi dönemde COVID enfeksiyonu saptanıp bunun akut döneminde ya da taburcu olduktan sonraki dönemde, iskemik inme ve intrakranial kanama geçiren hastalarımızda altta yatan etyolojik sebebin ortaya çıkartılması, inmenin COVID enfeksiyonundan kaç gün sonra görüldüğü, solunum semptomları ön planda olan hastalarda prognozunu nasıl seyrettiğinin ortaya konulması amaçlanmaktadır. İskemik inme semptomları gelişen hastalardan da bahsedilecek olmakla birlikte, çalışma grubunu ön planda intrakranial kanaması olan hastalar oluşturmuştur. Ayrıca intrakranial kanama alanlarının lokalizasyonu ve hacmi, hastaların demografik özellikleri ile kanama parametreleri arasında ilişki olup

olmadığı, prognoza etki eden faktörlerin saptanması da planlanmıştır.

METOD

Çalışma verileri aşılama öncesi döneme ait olup, retrospektif, tek merkezli ve kesitsel olarak taranmıştır. Üniversitemiz acil servisine 11 Mart -31 Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve tarafımıza danışılarak iskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklar (SVH) tanısı konan, 30 gün süre içinde COVID-19 nazal sürüntü testi pozitif saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların ilk başvuruları sırasındaki vital bulguları kaydedildi. Gerekli biyokimyasal testler, beyin BT ve BT anjio tetkikleri yapıldı. COVID enfeksiyonun akut döneminde ya da geçirilmiş COVID enfeksiyonu olup sonrasındaki takiplerde BT’de intrakraniyal kanama saptanan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya alındı. Akut iskemik inme ile başvurup intravenöz trombolitik tedavi sonrası intrakranial kanama gelişen hastalar, iskemik inme ile başvurup takipte enfarkt alanı içinde hemoraji gelişmiş hastalar, intrakranial kitlesi olup, kitle içine kanaması olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Acil servise yüksek arteriyel hipertansiyon ile başvurup ön tanı olarak intrakranial kanama düşünülen ancak acil entübe edilip yoğun bakım ünitesine (YBÜ) sevk edilen ve görüntülemesi ilk başvuru esnasında yapılamayıp takip süresi içinde planlan hastalar, çalışmadan veri eksikliği nedeni ile çıkartıldı.

Demografik özellikleri, kanama lokalizasyonu, kanama boyutu, acile başvurusu sırasındaki arteriyel kan basıncı, anti-hipertansif kullanıp kullanmadığı, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi eşlik eden komorbid durumların var olup olmadığı, antiagregan ve antikoagulan kullanımı öyküsünün olup olmadığı, travma öyküsü bulunup bulunmadığı kaydedildi. Hastaların özürülülük derecesi inme hastaları için kullanılan National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ve Glasgow Koma Skalası (GKS) üzerinden değerlendirildi. Örneklem grubu içinde operasyon ihtiyacı olan hastalar, yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş hastalar kayıt formuna işlendi. Hastaların acil başvuru bilgileri ve takip poliklinik verileri doğrultusunda gerekli bilgilere ulaşılmış, vefat eden hasta olup olmadığı e-nabız sisteminden kontrol edilmiştir.

Hastaların kanama boyutları raporlarında belirtilen ölçüler baz alınarak yazılmıştır.

BULGULAR

11 Mart – 31 Aralık 2020 arasında acil servise başvuran ya da COVID nedeni ile hastanede yatışları sırasında inme geçiren hastalar ile taburculuktan sonra inme geçiren hastalar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak akut evre ile kronik evredeki hastalar ayrı gruplar halinde kategorize edilmiştir.

Yaklaşık 9.5 aylık süreç içinde toplam 780 iskemik SVH hastasının 43’ü (%6); 87 hemorajik hastasının 8’i (%9) COVID-19 pozitif olarak saptandı.

Bu süreç içinde COVID testi pozitif ya da COVID şüphesi olan 51 hastanın yaş ortalaması 66 olup (minimum:22, maksimum:95) hastaların 24’ü (% 47,05) erkek hastadır. Yapılan inceleme sonucunda Mart-Haziran ayları arasında toplam 4 hasta inme ile başvururken, Temmuz- Aralık ayı içinde ise bu sayı toplam 47 hastadır.

Tablo 1. COVID (+) saptanan intrakranial hastaların kanama lokalizasyonları, kanama türü ve kanama genişliğine ilişkin veriler

	Kanama Lokasyonu	kanama türü	Kanamının Genişliği
1. hasta	Sağ fronto parieto temporookspital	Lober + epidural	121x51
2. hasta	Sol bazal ganglia	Derin yapı	16x11
3. hasta	Bilateral frontal lob	Lober + sak	En büyüğü 12x30
4. hasta	Sol bazal ganglia	Derin yapı	40x18
5. hasta	sağ parietal	Lober kanama	12x11
6. hasta	Sol talamus	Derin yapı	27x15
7. hasta	Sağ Talamus	Derin yapı	30x30
8. hasta	her iki hemisferde bir çok alan	Lober + sak	En büyüğü 33x23

Bu hastalar arasında hem klinik hem de radyolojik olarak hemorajik inme tanısı konulan hastalara ait veriler Tablo 1’de sunulmaktadır.

Sekiz intrakranial kanamalı hastanın 5’i enfeksiyonun akut evresinde, 3’ü ise COVID enfeksiyonunun takip eden süresi içinde inme geçirmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 51,1 olup, erkek kadın oran 1:1 dir. Hastaların başvuru

sırasındaki arteriyel sistolik kan basınçlarının ortalaması 147,6 mmHg'dır (min:110 maksimum 221). Hastaların geliş NIHSS değerleri 0-28 arasında değişmekte idi.

Hastalarda kanama lokalizasyonu en sık görülen alan derin yapılarda olup Tablo 1' de kanama alanlarının lokalizasyonu ve boyutları gösterilmiştir. İntrakranial kanama geçiren hastaların sadece ikisinde antiagregan ve/veya antikoagülan kullanımı mevcut olmayıp, 1 kişide operasyon ihtiyacı gelişmiştir.

SVH hastalarının toplamına bakıldığında 1 hastada akciğer tutulumu olduğu görüldü. İskemik SVH hastalarından 2 hastaya intravenöz alteplaz tedavisi, 1 hastaya da trombektomi işlemi uygulandı. Hastaların 23'ü kadın 20'si erkek idi. Toplam 51 inme hastasının, 9'unun şikayetlerinin ilk günü başvurmadağı, izolasyondan dolayı evde kaldığı ancak semptomlarının ne zaman başladığı açısından detaylı bilgi alınarak çalışma datasına kaydedildi. Diğer hastaların hepsi şikayetlerinin ilk günü hastane başvurusunda bulunmuştu. İskemik SVH hastalarının 20 tanesinde geniş enfarkt alanı izlenirken, 20 tanesinde laküner/parçalı laküner enfarkt, 3 tanesinde milimetrik enfarkt alanları izlenmekteydi. İskemik SVH'lı 22 hastanın daha önceden antiagregan ya da antikoagülan kullanımı yoktu. Hemorajik SVH hastaların 4'ü kadın 4'ü erkek idi. Hastalardan 6 kişide akciğer tutulumu mevcuttu. Hemorajik SVH hastalarının 4 tanesinde derin yapılarda hemoraji izlendi. COVID-19 pozitif hastalardan iskemik SVH saptanan 9, hemorajik SVH saptanan 2 hasta YBÜ takibine alındı. Yüzdeler olarak bakıldığında iskemik SVH hastalarının %20,9'unda, hemorajik SVH hastalarının %25'inde YBÜ gereksinimi oldu.

Intrakranial kanama geçiren hastaların %25'i vefat ile sonuçlanmış olup, kötü prognostik faktör olarak ileri yaş, kanamanın boyutu ve beyin sapı lokalizasyonu, ko-morbid hastalıkların bulunması, enfeksiyonun erken evresinde kanama geçirme, solunum semptomlarının da eşlik ettiği ve ventilatör ihtiyacı olan hastalar olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Aşılama öncesi döneme ait COVID ile ilişkili iskemik inme literatürde daha yaygın olarak belirtilirken, hemorajik inmeye ilişkin makaleler sınırlı sayıda ve sıklıkla da vaka ya da vaka serileri şeklindedir. Çalışmamızın yapıldığı

süreci içeren literatür taraması yapıldığında; Cheruiyot ve arkadaşlarının yaptığı ve Kasım 2019 ile Ağustos 2020 verilerini içeren çalışmalarında COVID ile ilişkili İKK oranı ortalama %0.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar vaka bildirimleri, vaka serileri ya da kohort çalışmalar tarzındadır (Cheruiyot, 2020). Dokuz kohort çalışmanın verilerinde ise İKK insidansı %0.3-1.2 değerleri arasında rapor edilmiştir. Bunların dışında 9 kohort çalışmanın (n= 13,741) ele alındığı bir derlemede ise hemorajik inme oranları ortalama %0.7 (%0.3-1.2) olarak belirlenmiştir (Cheruiyot, 2020). Bu çalışmada hastaların çoğu en sık görülen sistemik hipertansiyon (%54) olmak üzere eşlik eden komorbid hastalıkları olan ve yarısının kan sulandırıcı kullandığı erkek hastalardır (%65.8). Bizim çalışma grubumuz COVID hastalarından seçilmemiş olup hastanemize SVH ile başvuran hastalardan seçilmiştir. Acil servisimize başvuran 87 intrakranial hemorajisi olan hastaların %9'u COD pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda kadın erkek oranı eşit olup intrakranial kanaması olan hastalarda sistemik hipertansiyonu olan hasta sayısı n:4 idi (%50).

SARS-CoV-2 virüsünün intrakranial kanamadaki rolü halen bilinmemektedir. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda faktör olarak ileri yaş, erkek cinsiyeti, hipertansiyon, diyabet gibi risk faktörlerinin oluşu, hastalarda vasküler dejeneratif değişikliklere yol açarak, İKK gelişmesi için zemin hazırlar. Ayrıca hastaların bir bölümü antikoagülan tedavide olan hastalardır ki, bu da ilaçla ilişkili kanamayı hızlandırmaktadır. COVID-19 hastalarında antikoagülan tedavinin İKK'yı 5 kat arttırdığı yakın zamanda yapılan retrospektif çalışmalarla da kanıtlanmıştır (Bermejo-Martin, 2020). Hastalarımızın 6 tanesi (%75) kan sulandırıcı ilaçlar kullanmakta idi. 2 hasta antikoagülan, 4 hasta antiagregan, 1 hasta hem antiagregan hem antikoagülan kullanmakta idi. 9,5 aylık süreçte gelen toplam İKK hastalarından (n:87) ise 32 hasta (%36,7) kan sulandırıcı ilaç kullanmakta idi. COVID-19 hastalarında diğer hemoraji hastalarının oranlarına bakıldığında yaklaşık 2 kat daha fazla kan sulandırıcı ilaç kullanımı kaydedilmiştir. Ancak COVID-19 pozitif hemoraji hastalarının 3 tanesi enfeksiyondan sonra hemoraji geçirmiştir. Altschul ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada INR>1,2 üstünde elde edilmiş ve bu durumun mortalite ile ilişkili olabileceği ön görülmüştür (Altschul, 2020). Bizim çalışmamızda INR

ortalama: 1.43 saptandı (bir hastada INR:3,03 olup diğer hastalarda normal aralıkta idi. 5 hastanın INR değeri <1,2 altında saptandı). Vefat eden 2 hastamızın da INR değeri >1,2 bulunarak mortalite ile ilişkili olduğu varsayıldı.

Diğer olası mekanizmalar için SARS-CoV-2'nin nörotropik özelliğinden dolayı, serebral kan damarlarına direkt zarar verdiği, vasküler endotelde anjiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) 'nin artmış ekspresyonuna yol açtığı öne sürülmektedir. Bunun diffüz endotel hasarına ve mononükleer infiltrasyona yol açması muhtemeldir (Bermejo-Martin, 2020; Sardu, 2020). Virüsün hücre içine girişi ACE-2 seviyelerinde düşüşe neden olur, bu enzim anjiotensin II'nin anjiotensin I-7'e dönüşmesinde katalizör olarak görev almaktadır. ACE-2'nin seviyesindeki düşme anjiotensin II'de gerekli dönüşümü sağlayamayacağı için artmış anjiotensin II'de vazokonstrüksiyona, su ve sodyumun hücre içine girişine ve vasküler inflamasyona yol açar. Bu da İKK gelişmesine zemin hazırlar (Kempuraj, 2020; Verdecchia, 2020).

Ayrıca pulmoner fonksiyonlardaki bozulma sistemik kan basıncında yükselmeye neden olur. Hastalarda sitokin fırtınası denilen durum ile alakalı olarak gelişen fulminan hipersitokinemi; ilgili interlökin ve matriks metalloproteazlar yolu ile ekstrasellüler matriksin komponenti olan elastin ve kollajenin degrade olmasına yol açar (Mehta, 2020). Ayrıca sitokinlerin koagülasyon kaskadını aktive etmeleri de söz konusudur. Hastalarımızın 6'sında akciğer tutulumu olup vefat eden 2 hastamızın birinde akciğer tutulumu varken diğerinde izlenmemiştir. Bu veriler doğrultusunda akciğer tutulumu İKK hastalarında mortalite ile ilişkilendirilmemiştir.

Çeşitli yayınlarda belirtildiği üzere hastalarda solunum semptomları başladıktan 2 ile 25 gün sonra İKK gelişmektedir. COVID ile ilişkili İKK olan hastaların prognozları kötü seyretmekte ve yaklaşık %49 oranında ölüm görülmektedir (Al-Mufti, 2018; Altschul, 2020). Çalışmamızda COVID-19 (+) hastalar 1 ile 21 gün sonra İKK ile hastaneye başvurdu. COVID-19 (+) olup iskemik SVH saptanan hastaların %20.9'una, hemorajik SVH saptanan hastaların ise %25'ine YBÜ yatışı verildi. Hemorajik SVH hastaların %25'i vefat etti. Al-Mufti F. ve arkadaşlarının yaptığı (Al-Mufti, 2018) çalışmada mortalite %49 ve Cheruiyot ve arkadaşlarının (Cheruiyot, 2020) yaptığı çalışmada mortalite %48,6 olarak bildirilirken bizim çalışmamızda

%25 mortalite oranı elde edilmiştir. Ancak bu çalışmadaki tüm vaka raporları ve vaka serilerinde hastaların sadece %16'sı < 50 yaşındaydı. Hastaların ortalama veya medyan yaşı, bir kohort çalışması dışında tümünde >50 idi. Çalışmamızda ise % 37,5 hasta <50 yaşındaydı. Ayrıca bu çalışmalardaki hastaların multipl komorbiditesi mevcutken, çalışmamızda ise hastalarımızın %50'sinde komorbidite mevcut idi. Bu sebeplerden dolayı mortalite oranımız düşük saptanmış olabileceğini varsaydık.

ETİK KURUL

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun etik standartlarına uygun olarak yapılmıştır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu çalışmayı onaylamıştır.

SONUÇ

Bu çalışmamız sadece aşılama öncesi yaklaşık 9,5 aylık dönemi içeren bir çalışma olup bu yazımızda sadece hemorajik inme verileri sunulmuştur.

Aşılama öncesi döneme ait verilerimiz içinde İKK hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte bu hastalarda prognozların literatüre benzer şekilde kanama alanının büyüklüğü, komorbid hastalığın olması, ileri yaş, eşlik eden pulmoner semptomlar, YBÜ yatışının olması ile ilişkili bulunmuştur.

KAYNAKLAR

Al-Mufti, F., Thabet, A.M., Singh,T., El-Ghanem,M., Amuluru, K., Gandhi,C.D.(2018) Clinical and radiographic predictors of intracerebral hemorrhage outcome. Interv Neurol (1–2):118–136.

Altschul, D.J., Unda, SR, de La Garza, R.R., Zampolin, R., Benton, J., Holland, R. et al.(2020) Hemorrhagic presentations of COVID-19: risk factors for mortality. Clin Neurol Neurosurg; 198:106112.doi:10.1016/j.clineuro.2020.106112. Epub 2020 Jul 26.

Bermejo-Martin, J., Almansa, R., Torres, A., Gonzalez-Revera, M., Kelvin, D.J. (2020). COVID-19 as cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction . Cardiovasc Res. 2020 ;116(10):e132-e133. doi: 10.1093/cvr/cvaa140.

Cheruiyot, I., Sehmi, P., Ominde, B., Bundi, P., Mislani, M., Ngure, B., Olabu, B., Ogeng'o, J.A. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients (2020) *Neurol Sci.* ;3:1–9. doi: 10.1007/s10072-020-04870-z.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2020) Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK-sixth update. Stockholm, Sweden: ECDC

Kempuraj, D., Selvakumar, G.P., Ahmed, M.E., Raikwar, S.P., Thangavel, R., Khan A et al.(2020) COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*; 26:402–414

Klok, F.A., Kruip, M.J.H.A., van der Meer, N.J.M., Arbous, M.S., Gommers, D., Kant, K.M. et al. (2020) Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*;191:148–150

Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, et al. (2020) Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*;191:9-14

Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R.S., Manson, J.J. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* ;395:1033–1034

Melmed, K.R., Cao, M., Dogra, S., Zhang, R., Yaghi, S., Lewis, A., et al (2021) Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* ;51(4):953-960. doi: 10.1007/s11239-020-02288-0.

Sardu, C., Gambardella, J., Morelli, M.B., Wang, X., Marfella, R., Santulli, G (2020) Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.*;9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417.

Verdecchia,P., Cavallini, C., Spanevello, A., Angeli, F.(2020) The pivotal linkbetween ACE2

deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*;76:14–20