



**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**COVID 19 HASTALARINDA BAŞAĞRISI  
ÖZELLİKLERİNİN SAPTANMASI AYRICA  
İNFLAMATUAR VE SOLUNUM PARAMETRELERİ  
İLE OLAN İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yonca ÜNLÜBAŞ**

**EYLÜL-2021**

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**COVID 19 HASTALARINDA BAŞAĞRISI ÖZELLİKLERİNİN  
SAPTANMASI AYRICA İNFLAMATUAR VE SOLUNUM  
PARAMETRELERİ İLE OLAN İLİŞKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yonca ÜNLÜBAŞ**

**DANIŞMAN**

**Doç.Dr. Dilcan KOTAN DÜNDAR**

**EYLÜL-2021**

## BEYAN

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 25/03/2021 görüŖülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

23.08.2021

Yonca ÜNLÜBAŞ

İmza

## TEZ ONAYI

‘Covid-19 Hastalarında Başağrısı zelliklerinin Saptanması Ayrıca İnflamatuvar ve Solunum Parametreleri ile Olan İlişkilerinin Araştirilmesi’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 25/03/2021 tarih ve görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görüldü.



## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi 2017-2021 yılları arasında ki uzmanlık eğitim sürem içinde eğitimime desteğini her zaman hissettiğim, muazzam bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, hekimliğimin yapıtaşlarını oluşturan, iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük emeği olan ve tezimin son halini almasında yardımcı olan, değerli hocam DOÇENT DOKTOR DİLCAN KOTAN Dündar'a, eğitimime desteğini her zaman hissettiğim, muazzam bilgi ve birikimiyle yol gösterici olan, iyi bir hekim olarak yetişmemde ve tezimin başlığından tartışmasına kadar büyük emeği olan değerli hocam DOÇENT DOKTOR MURAT ALEMDAR'a, asistanlığımda desteğini gördüğüm Doç. Dr. Abdulkadir TUNÇ'a, asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve her daim desteğinin hissettiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Halil ÖZTÜRK ve Prof. Dr. Yusuf AYDEMİR'e, muazzam bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hastalarımı farklı bir bakış açısıyla bakmamı ve mesleki tutkumu üst düzeylerde yaşamamı sağlayan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji bölümünden, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Zühal YAPICI, Doç. Dr. Pınar TOPALOĞLU' na, etik değerleri, hasta hakları ve meslek hukukunu öğrendiğim Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji hocam Doç. Dr. Gürkan SERT'e, mesleki eğitimimde yer alan tüm hocalarıma, kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerine, personellerine, hastalarım ve her daim daha intizamlı olmamı öğütleyen, Nöroloji bölümünü seçmeme neden olan ve hayatımı daha da anlamlı kılan babam AHMET ÜNLÜBAŞ'a ve canım annem RAHİME ÜNLÜBAŞ'a, her daim arkamda olan ablalarım Kadriye Gürbüz, Sultan Ünlübaş, Pınar Yıldızhan ve yeğenim Ezgi Gizem Gürbüz'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla...

Dr. Yonca ÜNLÜBAŞ

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ÖZET.....	vi
SUMMARY .....	viii
KISALTMA VE SİMGELER.....	x
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar .....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. CORONAVİRİDEA.....	4
2.1.1. Sars-Cov-2.....	6
2.1.2. Epidemiyoloji .....	8
2.1.3. Patofizyoloji .....	10
2.1.3.1. Direkt Viral Toksisite .....	11
2.1.3.2. Endotel Hücre Hasarı ve Tromboinflamasyon .....	12
2.1.3.3. Bağışıklık Sistemi Düzensizliği.....	13
2.1.3.4. RAAS'ın Düzensizliği.....	13
2.1.4. Belirti ve Bulgular .....	14
2.1.4.1. Pulmoner Tutulum .....	16
2.1.4.1.1. Sitokin Fırtınası ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt .....	17
2.1.4.2. Extrapumoner Tutulum.....	18
2.1.4.2.1. Hematolojik-İmmün Sistem Tutulumu .....	18
2.1.4.2.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu .....	19
2.1.4.2.3. Üriner Sistem Tutulumu.....	20
2.1.4.2.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	20
2.1.4.2.5. Hepatobilyer Sistem Tutulumu .....	21
2.1.4.2.6. Endokrin Sistem Tutulumu .....	21
2.1.4.2.7. Sinir Sistemi Tutulumu .....	22

2.1.5. Tanı.....	30
2.1.5.1. Görüntüleme Bulguları .....	30
2.1.6. YATIŞ KRİTERLERİ.....	32
2.2. BAŞAĞRISI.....	33
2.2.1. Başağrısı Epidemiyolojisi .....	35
2.2.2. Uluslararası Başağrısı Sınıflandırması (Ichd-3).....	36
2.2.3. Birincil/Primer Başağrıları .....	37
2.2.3.1. Migren.....	37
2.2.3.2. Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA).....	39
2.2.3.3. TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞAĞRILARI.....	39
2.2.3.3.1. Küme başağrısı.....	40
2.2.3.3.2. Paroksizmal hemikraniya.....	41
2.2.3.3.3. Konjonktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek tarafli nöraljiform başağrısı .....	41
2.2.3.3.4. Hemikraniya kontünya.....	41
2.2.3.3.5. Diğer trigeminal otonomik sefaljiler.....	41
2.2.3.4. Nadir Primer Baş Ağrıları.....	42
2.2.4. İkincil/Sekonder Başağrıları.....	42
2.2.4.1. Baş ve/veya Boyun Travmasına Bağlı Başağrısı.....	42
2.2.4.2. Kranial veya Servikal Vasküler Bozukluklarla İlişkilendirilen Basağrısı.....	43
2.2.4.3. Non-Vasküler İntrakraniyal Bozukluklarla İlişkilendirilen Basağrısı.....	43
2.2.4.4. Madde Veya Yoksunluğu İle İlişkilendirilen Başağrısı.....	44
2.2.4.5. Enfeksiyon İle İlişkilendirilen Başağrısı.....	44
2.2.4.6. Homeostazi Bozuklukları İle İlişkilendirilen Başağrısı.....	47
2.2.4.7. Baş, Boyun, Gözler, Kulaklar, Burun, Sinüsler, Dişler, Ağız veya Diğer Kranial Veya Fasiyal Yapıların Bozuklukları İle İlişkilendirilen Baş Veya Yüz Ağrıları .....	47
2.2.4.7.1. Orbital veya periorbital semptomları olan başağrısı: 47	
2.2.4.7.2. Horner sendromu ve / veya nörolojik defisit ile akut veya subakut boyun ağrısı veya başağrısı: .....	48

2.2.4.7.3. Şüpheli menenjit veya ensefalit ile birlikte başağrısı:.....	48
2.2.4.7.4. Global veya fokal nörolojik defisit veya papilödem ile birlikte başağrısı .....	48
2.2.4.8. Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkilendirilen Başağrısı .....	48
2.2.5. Kranial Nevraljiler Ve Yüz Ağrılarının Santral Nedenleri .....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	50
3.1. HASTALAR.....	50
3.1.1. Dahil Etme Kriterleri.....	50
3.1.2. 3.1.2 Dışlama Kriterleri.....	50
3.2. YÖNTEM .....	51
3.3. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	52
3.3.1. İstatistiksel Analiz .....	52
3.3.2. Görsel Analog Skala ( <i>Visual analog scale</i> , VAS) Değerlendirmesi....	52
3.3.3. Beck Depresyon Ölçeği.....	53
4. BULGULAR .....	54
5. TARTIŞMA .....	84
6. SONUÇ .....	102
7. KAYNAKLAR .....	104
8. EKLER.....	155



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** COVID-19, solunum yolu bulgularının yanısıra en sık başağrısı olmak üzere pek çok nörolojik bulgunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Çalışmamızda, COVID-19 sebebiyle hastaneye yatışı yapılan olgularda, yeni saptanan başağrısının klinik özelliklerini, solunum ve enflamatuvar parametreleri ile olan ilişkisini araştırmayı ve COVID-19' a atfedilen başağrısının hastalığın klinik sonlanımı ile ilişkisini inceleyerek hastaların takip ve tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya SB. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pandemi servisinde takip edilen, COVID-19 tanılı 196 hasta dahil edildi. Olguların başağrısı özellikleri, sosyodemografik verileri, klinik bulguları, hane içi temas öyküleri, sigara öyküleri kayıtları. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR:** Hastaların ortalama yaşı  $52.04 \pm 16.02$  yıl ve % 60.7'si erkek idi. Hastaların %43,3'ünde yeni başlangıçlı COVID-19 ile ilişkili başağrısı görüldü ve başağrısı ile cinsiyet arasında ilişki bulunmadı. Başağrısı ile vücut ısısı arasında ters ilişki bulundu. Başağrısı olan hastalarda koku kaybı (%56,5), tat kaybı (%50,6), bulantı (%44,7), ishal (%44,7), dengesizlik-sersemlik (%14,1) ve hane içi temas öyküsü (%42,6) daha yüksek bulundu. Başağrısı CRP, laktat, CAR, ELR ve MLR değerleri ile pozitif korele iken lenfosit ve lökosit değerleri ile negatif korele idi. COVID-19 ile ilişkili başağrısı hastaların %68,2'sinde bilateral, %41,2'sinde alında lokalize, %36,5'inde zonklayıcı karakterde, sıklıkla 1-24 saat arası süren ve NSAİİ'ye duyarlı idi. Kötü sonlanım ile yakın ilişkili olduğu düşünülen biyobelirteçlerden CRP, ferritin, CAR, MLR ile başağrısı yoğunluğu arasında doğrusal bir korelasyon bulundu.

**SONUÇ:** Çalışmamızda COVID-19'a atfedilen başağrısı 1-24 saat süren, bilateral, zonklayıcı, alında yoğunlaşan, ışık ve ses hassasiyetinin yanı sıra, gastrointestinal bulguların eşlik ettiği, sıklıkla NSAİİ'ye duyarlı migren benzeri klinik ile tezahür edildi. Başağrılı kadın hastalardaki ağrı fenotipi erkek hastalara kıyasla migren ile daha yakın klinik benzerlik gösterdi. Erkek olguların büyük bir çoğunluğunun şiddetli başağrısı yaşadığı ve şiddetli başağrısının kötü klinik sonlanım parametreleri

ile yakın ilişkili olduğu görüldü. Çalışmamız; başağrsı olan COVID-19 tanılı erkek olguların daha yakın klinik takibinin gerektiğini ve hastalığın kötü prognoza sahip olabileceğini, kadın olguların ise düşük vücut ısısı ve eşlik eden nörolojik bulgularının sık olması sebebiyle erken evrede viral yükün daha fazla olabileceğini ortaya koymuştur. Sonuçlarımız, başağrsının fenotip ve evrimsel gelişiminin yanısıra cinsiyetin bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi için ileri ve daha geniş ölçekli araştırmaların gerekliliğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Başağrsı, Biyobelirteç



## SUMMARY

### **Features of Headache in COVID-19 Patients Detection also Research the Relationship with Inflammatory and Respiratory Parameters**

**INTRODUCTION AND PURPOSE:** COVID-19 is a disease accompanied by many neurological findings, the most common being headache, in addition to respiratory tract findings. We aimed to investigate the clinical features of newly detected headache, its relationship with respiratory and inflammatory parameters, and to contribute to the follow-up and treatment of patients by examining the relationship of headache attributed to COVID-19 with the clinical outcome of the disease in cases hospitalized due to COVID-19.

**MATERIALS AND METHODS:** 196 patients with a diagnosis of COVID-19, followed in the Pandemic Service of Ministry of Health Sakarya University Training and Research Hospital, were included in the study. Characteristics of headache, sociodemographic data, clinical findings, family contact histories, smoking histories of the cases included in the study were recorded. In statistical analysis and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**RESULTS:** The mean age of the patients was  $52,04 \pm 16,02$  and 60,7% were male. New-onset COVID-19 related headache was observed in 43.3% of the patients, and no relationship was found between headache and gender. A negative correlation was found between headache and body temperature. Anosmia (56.5%), dysgeusia (50,6%), nausea (44,7%), diarrhea (44,7%), dizziness (14,1%), and contact history in family (42,6%) in patients with headache was found to be higher. While headache was positively correlated with CRP, lactate, CAR, ELR and MLR values, it was negatively correlated with lymphocyte and leukocyte values. Headache associated with COVID-19 was bilateral in 68,2% of the patients, localized in the forehead in 41,2%, throbbing in 36,5%, frequently lasting 1-24 hours and sensitive to NSAIDsA. Linear correlation was found between CRP, ferritin, CAR, MLR and headache intensity.

**CONCLUSION:** In our study, the headache attributed to COVID-19 was manifested with a migraine-like clinic that lasted for 1-24 hours, was bilateral, throbbing,

concentrated on the forehead, accompanied by photophobia and phonophobia, as well as gastrointestinal findings, and was often sensitive to NSAIDs. Our Study revealed that male cases diagnosed with COVID-19 with headache should be followed closely and the disease may have a poor prognosis, while female cases may have a higher viral load in the early stage due to low body temperature and frequent accompanying neurological findings. Our results indicated the need for further and larger-scale studies to evaluate the phenotype and evolutionary development of headache, as well as gender as a risk factor.

**Keywords:** COVID-19, Headache, Biomarker



## KISALTMA VE SİMGELER

ABD	: ABD
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACE-2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
ARBs	: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)
BetaCoV	: Beta koronavirüs
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAR	: CRP/albumin oranı
CDC	: Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRP	: C-Reaktif Protein
CTD	: C-terminal alanı (C-terminal domain)
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Zarf Protein (Envelope)
EAR	: Eozinofil/albumin oranı
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzime Bağlı İmmünolojik Test

ELR	: Eozinofil/lenfosit oranı
FDA	: İlaç ve Gıda Dairesi(Food and Drug Administration)
gRNA	: Genomik RNA
GTBA	: Gerilim Tipi Başağrısı
HCoV	: İnsan Koronavirüsü
HCoV-229E	: İnsan Koronavirüsü 229E
HCoV-HKU1	: İnsan Koronavirüsü HKU1
HCoV-NL63	: İnsan Koronavirüsü NL63
HCoV-OC43	: İnsan Koronavirüsü OC43
HE	: Hemaglutinin Esteraz
HT	: Hipertansiyon
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (The International Association for the Study of Pain)
ICTV	: Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses)
IDSAs	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America)
IFN	: Interferon
IFN-beta	: Interferon Beta
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBA	: Küme Tipi Başağrısı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği

KKE	: Kişisel Koruyucu Ekipman
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
KYD	: Kortikal Yayılan Depresyonun
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LMR	: Lenfosit/monosit oranı
M	: Membran Protein
MERS	: Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Virüsü (Middle East Respiratory Coronavirus)
MLR	: Monosit/lenfosit oranı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
N	: Nükleokapsit Protein (Nucleocapsid)
N	: Nitrik oksit
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
NETs	: Nötrofil hücre dışı tuzak yapıları
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
NSAİİ	: Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
NTD	: N-terminal alanı (N-terminal domain)
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini
RBD	: Reseptöre Bağlanan Alan (Receptor Binding Domain)
RNA	: Ribonükleik asit

RNP	: Ribonükleoprotein
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S	: Spike-Çıkıntı Protein (Spike)
SARS	: Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-1	: Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1)
SARS-CoV-2	: Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)
SPSS	: Statistical package for social sciences for Windows 18
SVO	: Serebrovasküler Olay
TLRs	: Toll Benzeri Reseptörler (Toll-Like Receptors)
TMPRSS2	: Transmembran Serin Proteaz-2
TN	: Trigeminal Nevralji
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
VAS	: Görsel Analog Skala (Visual analog scale)
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



## ŞEKİLLER

Şekil 1: CoV Kesitsel Modeli .....	4
Şekil 2: İnsan Koronavirüs Sınıflaması.....	5
Şekil 3: SARS-CoV-2 enfeksiyon döngüsü .....	8
Şekil 4: COVID-19 olgularının sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı .....	56
Şekil 5: COVID-19 olgularına eşlik eden yandaş hastalıkların başağrısı varlığına göre dağılımı .....	60
Şekil 6: COVID-19 olgularının radyolojik ve klinik bulgularının başağrısı varlığına göre dağılımı .....	64
Şekil 7: COVID-19 olgularının laboratuvar ölçümlerinin başağrısı varlığına göre dağılımı .....	67
Şekil 8: Başağrısı olan COVID-19 tanılı hastalarda laboratuvar bulgularının cinsiyete göre dağılımı .....	74
Şekil 9: COVID-19 başağrılı olgularda başağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomların VAS değerlerine göre dağılımı .....	80
Şekil 10: COVID-19 baş ağrılı olgularda laboratuvar bulgularının VAS değerlerine göre dağılımı .....	83

## TABLÖLAR

Tablo 1: COVID-19 olgularında sosyo-demografik özellikler .....	54
Tablo 2: COVID-19 olgularında eşlik eden yandaş hastalıklar .....	57
Tablo 3: COVID- 19 olgularında radyolojik ve klinik bulgular .....	61
Tablo 4: COVID-19 Olgularında Laboratuvar Bulguları.....	65
Tablo 5: Baş ağrılı COVID-19 olgularında başağrısının özellikleri ve eşlik eden bulgular.....	68
Tablo 6: Baş ağrılı COVID-19 olgularında başağrısının özellikleri ve eşlik eden bulguların cinsiyete göre dağılımı.....	69
Tablo 7: COVID-19 baş ağrılı olgularda laboratuvar bulgularının cinsiyete göre dağılımı .....	72
Tablo 8: COVID-19 baş ağrılı olgularda VAS değerlerine göre baş ağrı özellikleri ve eşlik eden bulgular .....	75
Tablo 9: COVID-19 başağrılı olgularda VAS değerlerine göre laboratuvar bulguları .....	81

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler (CoV), *Orthocoronavirinae* alt familyasına ait zarflı, pozitif tek sarmallı, zoonotic ribonükleik asit (RNA) virüsleridir (Lu et al. 2020, WHO 2020, Sohrabi et al. 2020). Zarf yüzeylerinde konak hücreye tutunmayı sağlayan glikoprotein yapılı, taç benzeri çubuksu uzantılarından dolayı Latince'de taç anlamına gelen "corona" olarak isimlendirilmişlerdir. Koronavirüsler hayvanlarda ve insanlarda özellikle solunum sistemini tutmakla birlikte, gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik sistemleri de tutarak çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (Lu et al. 2020, Sohrabi et al. 2020, Park 2020).

Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından, *Orthocoronavirinea* alt familyasına ait CoV'ler dört cins olarak sınıflandırılmıştır. Dünyada ciddi halk sağlığı sorununa neden olan CoV'lerden SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 betaCoV cinsinde yer almaktadır (Lu et al. 2020, Sohrabi et al. 2020).

SARS-CoV ilk olarak 2002 yılında Çin'in Guangdong eyaletinde tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 29 ülkede tespit edilen SARS-CoV, 8 422 vaka ile bir yıl içinde sınırlandırılmıştır. Basit bir solunum yolu tutulumundan akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar ilerleyebilen SARS-CoV'un DSÖ tarafından rapor edilen ölüm oranı %9,6' dır (WHO 2020, Zhang et al. 2020, Pan et al. 2020, Zhao et al. 2020).

BetaCoV cinsinin diğer üyesi olan MERS-CoV ise, Cidde'de 2012 yılında immün süpresif bir hastada tespit edilmiş ve bulaş kaynağı olarak develer bildirilmiştir. Benzer nitelikte hafif solunum yolu semptomlarından ciddi solunum yolu tutulumuna kadar geniş bir klinik yelpazede seyretmiş ve bugüne kadar 858 kişinin ölümü ile sonuçlanmıştır (Lu et al. 2020, WHO 2020, Pan et al. 2020, Zhao et al. 2020, Basavarajappa et al. 2017, Uygun ve ark. 2020).

SARS-CoV-2 ise, ilk olarak 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde tespit edilmiş, bulaş kaynağı olarak yarasalar ve karınca yiyenler gösterilmiştir. İlk vaka 31 Aralık'da DSÖ'ye bildirilmiş, 11 Şubat'ta "novel" Koronavirüs, 2019-n CoV olarak isimlendirilmiş ve yapmış olduğu hastalık COVID-19 olarak kabul edilmiştir (Lu et al. 2020, WHO 2020a, WHO 2020b, Zhang et al. 2020, Pan et al. 2020, Zhao et al.

2020, Basavarajappa et al. 2017, Uygun ve ark. 2020, Mao et al. 2020). DSÖ 27 Mayıs 2021 güncel verilerine göre doğrulanmış vaka sayısı 167 492 769, bildirilen ölüm sayısı 3 482 907 kişidir. SARS-CoV-2, familyanın diğer üyeleri gibi en sık solunum sistemini tutmaktadır. Bunun yanısıra gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi gibi giderek artan sayıda ekstrapulmoner tutulumları bildirilmektedir (Pan et al. 2020, Zhao et al. 2020, Basavarajappa et al. 2017, Uygun ve ark. 2020, Mao et al. 2020). SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde ateş, öksürük, yorgunluk ve nefes darlığının yanısıra tat ve koku kaybı, başağrısı, bulantı, kusma, ishal, dengesizlik-sersemlik, beyin sisi gibi birçok farklı klinik bulgu saptanmıştır. Şiddetli vakalarda pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, akut kardiyak problemler, vasküler olaylar ve multiorgan yetmezliği gelişmektedir (Mao et al. 2020, Johnson et al. 2020, Chen et al. 2020). Yapılan klinik çalışmalarda, SARS-CoV-2'nin nörotropik ve nöroinvazif yetenekleri ile merkezi ve periferik sinir sistemini tuttuğu bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında yorgunluk, tat ve koku kaybı, başağrısı, bulantı, kusma, dengesizlik-sersemlik, beyin sisi gibi farklı nörolojik bulgular tespit edilmiştir. Merkezi sinir sistemi (MSS) belirtileri arasında başağrısı, baş dönmesi, akut serebrovasküler hadiseler ve ensefalopati sıklıkla bildirilmiştir (Basavarajappa et al. 2017, Uygun ve ark. 2020, Mao et al. 2020, Johnson et al. 2020, Chen et al. 2020, Borges do Nascimento et al. 2020). Geriye dönük olarak yapılan bir çalışmada ( $n = 214$ ), %36.4'ünde tat ve koku kaybı, başağrısı, baş dönmesi, serebrovasküler hastalık ve bilinç değişikliği gösterilmiştir (Chen et al. 2020, Borges do Nascimento et al. 2020 Kaur et al. 2020). Yapılan klinik çalışmalar başağrısının SARS-CoV-2 ile ilişkili nörolojik semptomlar arasında ilk sıralarda olduğunu ortaya koymuş ve çalışmalar arasında oldukça değişken oranlar bildirilmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde başağrısı sıklığı %8'den %74.6'ya kadar geniş bir yelpazeye sahiptir (Lechien et al. 2020, Chang et al. 2020). Yapılan çalışmalarda başağrısının hastalığın izole ve erken bir bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gibi, yüksek ateş ile ilişkili olabileceği de vurgulanmıştır (Ozdog Acarli ve ark. 2020, Pinzon et al. 2020). Orta-şiddetli, yeni başlangıçlı, iki taraflı ve hareketlerle şiddeti artan COVID-19 başağrısı, bulantı, ishal, kilo kaybı gibi atipik bulguların yanısıra ışık hassasiyeti, ses hassasiyeti ve koku hassasiyeti gibi migren benzeri duyarlar ile tezahür etmektedir (Chang et al. 2020, Ozdog Acarli ve ark. 2020,

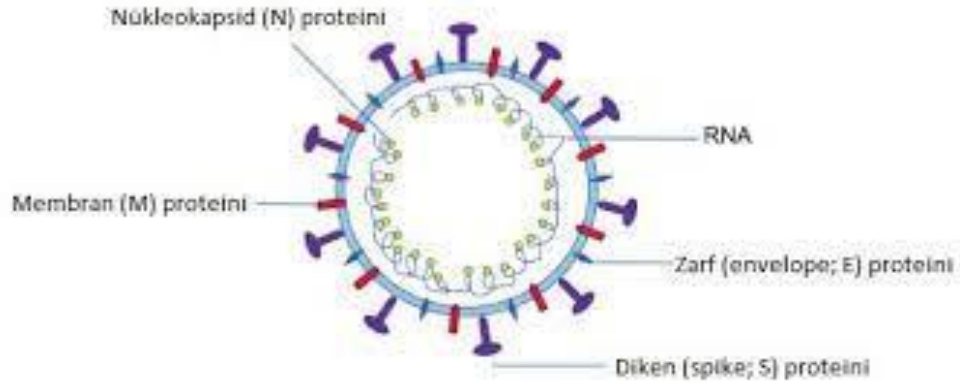
Pinzon et al. 2020, Bolay ve ark 2020). Ayrıca COVID-19 başağrısının iki taraflı, uzun süreli, analjeziklere dirençli ve erkek cinsiyetine daha sık eşlik ettiği çalışmalarda gösterilmiştir (Pinzon et al. 2020, Bolay ve ark 2020, Toptan ve ark. 2020).

Çalışmanın temel amacı, COVID-19 enfeksiyonu sebebiyle hastaneye yatırılan hastalardan daha önce başağrısı olmayan, ancak başvuru esnasında ve takipleri boyunca yeni saptanan başağrısının klinik özelliklerini, sıklığını, yerleşimini, süresini ve eşlik eden diğer bulguları saptamaktır. Bunun yansıra bu başağrısının, solunum ve enflamatuvar parametreleri ile olan ilişkisini incelemektir. COVID-19 hastalarında yeni başlangıçlı olan başağrısının ve eşlik eden bulguların, hastalığın progresyonu ile olan olası ilişkilerini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. CORONAVİRİDEA

*Coronaviridea* zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli Ribo Nükleotid Asit (RNA) virüslerinden oluşan geniş bir virüs ailesidir. Ailenin üyeleri 27-32 kilobaz uzunluğundaki genomları ve 118-136 nanometre çapındaki pleomorfik virionları ile bilinen en büyük RNA virüsleridir. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini genomlarında kodlamalarına rağmen, pozitif polariteli olduklarından bu enzimi içermezler. Küresel yapıda olan bu virüslerin zarf yüzeyinde glikoprotein yapıda çubuksu (*spike*, S) çıkıntılar bulunmaktadır. Elektron mikroskobu altında yüzeyindeki çıkıntılar ile güneş koronasını anımsattığından taçlı virüs anlamına gelen “coronavirüs” (CoV) olarak isimlendirilmişlerdir (Liu et al. 2020, Magleby et al. 2020, To et al. 2020 Yılmaz ve ark. 2021).



Şekil 1: CoV Kesitsel Modeli

Kaynak: <https://covid19.saglik.gov.tr> erişim tarihi 7.12.2020.

*Coronaviridea* ailesinin üyeleri insanlarda ve hayvanlarda respiratuar, enterik, nefrotik, hepatik ve nörolojik tutulumlara neden olabilmektedir. Koronavirüslerin milyonlarca yıldır yerküre de bulunmasına rağmen tanımlanmaları 1930'lu yılları bulmuştur. İlk olarak 1965 yılında Tyrrell ve ark.'ları tarafından nazal epitel ve trakeadan üretilmiş olup insan koronavirüsü olarak tanımlanmıştır (Magleby et al. 2020, To et al. 2020 Yılmaz ve ark. 2021, Xu et al. 2021).

Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) tarafından CoV'ler *Coronaviridea* ailesi *Orthocoronavirinae* alt ailesi

içinde sınıflandırılmıştır. *Orthocoronavirinaea* alt ailesi serolojik ve genetik özelliklerine göre *Alfa*, *Beta*, *Gama* ve *Delta* koronavirüs olarak 4 cinse ayrılmıştır (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV, 2020). Bu virüsler insan, yarası, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda bulunmakla birlikte özellikle enterik ve solunum yolu patojenleridir. İnsanlarda sıklıkla hastalık etkeni olan alfa koronavirüs (alfaCoV) ve beta koronavirüs (betaCoV) iken, hayvanları gama koronavirüs (gamaCoV) ve delta koronavirüs (deltaCoV) daha sık enfekte etmektedir. İnsanlarda patojen olarak bilinen İnsan koronavirüsü 229E (HCoV-229E) ve HCoV-NL63 alfaCoV, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV ise betaCoV cinsi altında yer almaktadır. AlfaCoV'ler düşük patojen özellikte iken, betaCoV'ler (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) yüksek patojeniteye sahip ve ciddi solunum yolu bulgularına neden olmaktadır (Veyer et al. 2020, Hogan et al. 2021, Ellinghaus et al. 2020, van der Made et al. 2020, Ray et al. 2021, Li et al. 2020).

Takım : Nidovirales				
Aile : Coronaviridae				
Alt- aile	Cins	Alt – cins	Tür	Alt - tür
<b>Orthocoronaviridae</b>	Alphacoronavirus	Duvinacoronavirus	HCoV-229	
		Setracovirus	HCoV-NL63	
	Betacoronavirus	Embecovirus	HCoV-HKU1	HCoV-OC43
			Betacoronavirus	
		Merbecovirus	MERS-CoV	
	Deltacoronavirus	Gammacoronavirus	Sarbecovirus	SARS-CoV
			SARS-CoV-2	

Şekil 2: İnsan Koronavirüs Sınıflaması

**Kaynak:** Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV, 2020)

Kasım 2003’de Çin’in güney kesiminde görülen ve insanlara misk kedilerinden geçiş yapan SARS-CoV-1 ilk olarak 8 096 kişiyi enfekte etmiş ve 774’ünün ölümüne neden olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra ise ilk kez Suudi Arabistan’da tanımlanan ve insanlara tek hörgüçlü develerden geçiş yapan MERS-CoV tanımlanmıştır. SARS-CoV-1’e göre bulaşıcılığı daha az ancak ölüm oranı daha yüksek olan (%34,4) MERS-CoV, 2 494 kişiyi enfekte etmiş ve 858 kişinin ölümüne neden olmuştur. Aralık 2019’un sonlarında, yeni bir CoV Çin’in Wuhan şehrinde SARS benzeri bir hastalığın ortaya çıkmasına neden olan patojen olarak tanımlanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önce SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Giderek artmakta olan vaka sayılarına rağmen DSÖ (2021/Haziran) son verilerine göre 170 milyonu aşan sayıda kişi enfekte olmuş ve 3 milyonun üzerinde ölüm bildirilmiştir (van der Made et al.2020, Ray et al. 2021, Li et al. 2020, Guan et al. 2019, Lauer et al. 2020).

### **2.1.1. Sars-Cov-2**

CoV’ler önemli insan ve hayvan patojenleridir. 2019’un sonunda, Çin’in Hubei eyaletindeki bir şehir olan Wuhan’daki bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir CoV tespit edildi. Hızla yayılarak Çin genelinde bir salgına neden oldu ve ardından küresel bir salgın meydana geldi. Şubat 2020’de DSÖ, 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirledi. COVID-19’a neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlandı (Lu et al. 2020, WHO 2020a, Sohrabi et al. 2020, Park 2020).

SARS-CoV-2, Orthocoronavirinea alt familyası, betaCoV cinsi içindeki *Sarbecovirus* alt cinsinde yer alan ve CoV ailesi ile benzer özelliklere sahip bir RNA virüsüdür. Viral genomları 9 860 amino asidi kodlayan 29 891 nükleotidden oluşmaktadır. Çift katlı lipid yapıda zarfa sahip olan bu virus zarf yüzeyinde spike (S) adı verilen glikoprotein yapıda çubuksu çıkıntılara sahiptir. Helikal yapıdaki nükleokapsid, Nükleokapsid (N) proteini ve RNA’nın viral membran (M) proteini ile çevrilmesi sonucu oluşur. Nükleokapsid (N), Spike (S), Membran (M) ve Zarf (E) proteinleri virüsün önemli yapılarıdır (WHO 2020c, Coronaviridae Study Group, CSG 2020, Zhu et al. 2019, Lu et al. 2020, Perlman 2020).

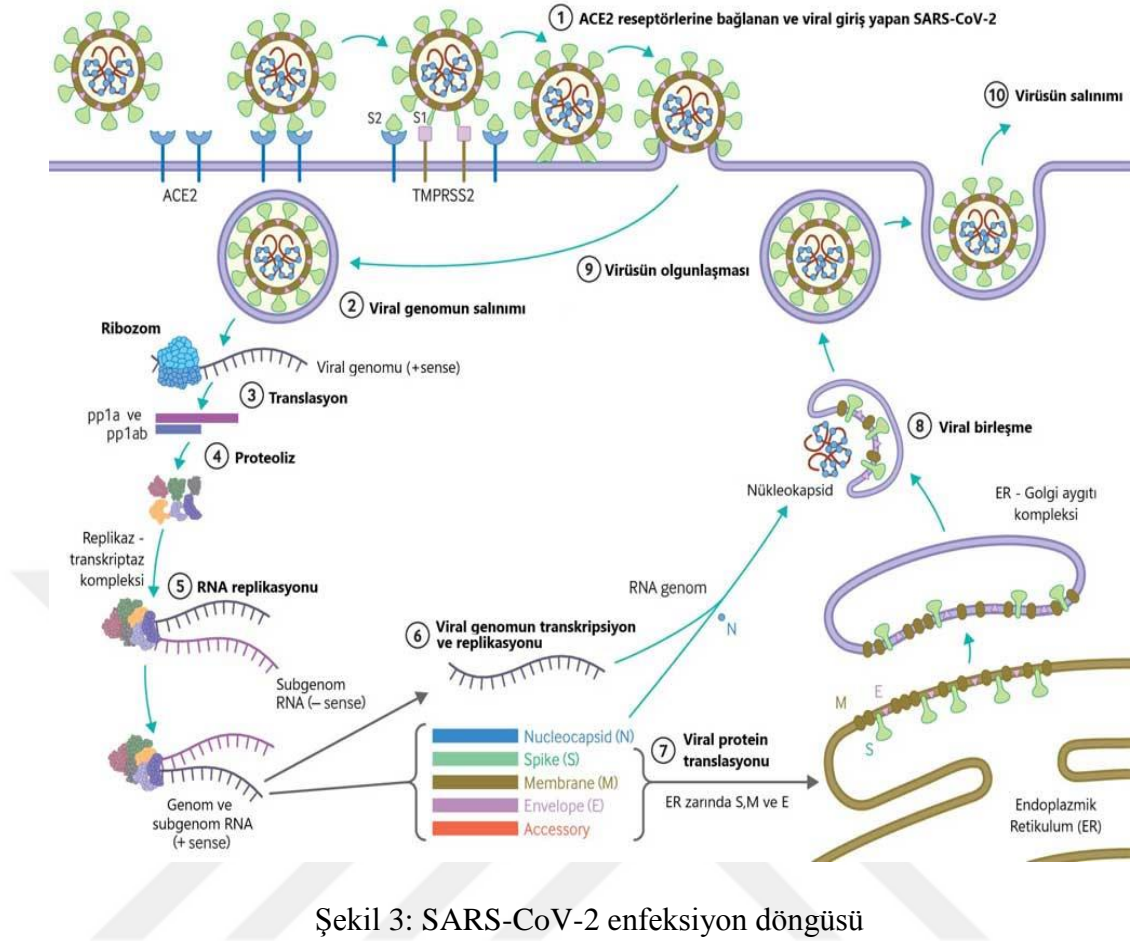


N proteini 62 kDa moleküler ağırlığına sahip, RNA genomuna bağlanma özelliği olan tek proteindir. Bu bağlantıyı sağlamak için N-terminal alanı ve C-terminal alanı olmak üzere iki uç bölgesinde kullanılmaktadır. RNA'ya bağlanma görevinin yanısıra viral paketlenme ve tomurcuklanmada da görev almaktadır (Havers et al. 2020, Meyeroowitz et al. 2021, Yu et al. 2020, Xu et al. 2020, Tsai et al. 2021).

S protein, 180kDa ağırlığında olan, virüsün konak hücreye tutunmasını ve girişini sağlayan ağır glikosile edilmiş tip I zar proteindir. Trimelize yapıda olan bu protein proteaz ile S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime ayrılmıştır (Perlman 2020, Zhou et al. 2020, Hoffmann et al. 2020, Korber et al.2020, Plante et al. 2020, Zhou et al. 2021). S1 proteini reseptör bağlama bölgesi aracılığı ile konak hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmaktadır. S2, viral membranları ile konakçıyı kaynaştırarak viral genomların konak hücrelere girmesine izin verir. S proteinlerinin uç kısımları konakçı proteazlar tarafından parçalanarak zar füzyonunda temel tetikleci olarak rol oynar. Koronavirüs enfeksiyon döngüsünün kritik adımını reseptör bağlanma ve füzyon basamakları oluşturur (Plante et al. 2020, Zhou et al. 2021, Klumpp-Thomas et al 2021, ECDC 2020, Davies et al. 2021, Volz et al. 2021, Galloway et al 2020, Kidd et al. 2021).

Üç transmembran bölgesi olan M protein, SARS-CoV-2 de en çok bulunan yapısal proteindir. Golgi aygıtında glikolize edilir ve viral zarfın şeklini oluşturur. S proteini ile etkileşimi, S proteininin endoplazmik retikulum-golgi aracılı kompartmana tutunmasına katkı sağlar. M protein ile N proteininin etkileşimi, nükleokapsidin stabilizasyonunu sağlayarak viral olgunlaşmaya yardımcı olur. Sonuç olarak M protein virüsün hücre içi füzyonu, antijenik özellik kazanma ve virionların hücre içinde tekrar oluşmasında görev alır (Frampton et al. 2021, Gu et al. 2020, Davies and Jarvis 2021, Muik et al. 2021).

E proteini 9 kDa ağırlığında olan en küçük major yapısal proteindir. İyon kanalı aktivitesine sahip olan E proteini, N-terminal ve C-terminal olarak iki bölgeden oluşur. Viral olgunlaşma ve tomurcuklanmada M protein ile birlikte görev almaktadır (Korber et al.2020, Plante et al. 2020, Zhou et al. 2021, Klumpp-Thomas et al. 2021).



**Kaynak:** ECDC, 2020

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan kentinde sağlık çalışanları tarafından 18 Aralık 2019'dan 29 Aralık 2019'a kadar, nedeni belirlenemeyen beş akut solunum sıkıntısı vakası bildirildi ve biri solunum yetmezliğine bağlı hayatını kaybetti. Bu vakaların ortak özelliği Wuhan'daki bir deniz ürünleri ve ıslak hayvan toptan satış pazarı ile bağlantılarının olmalarıydı. Çin'de ülke genelinde benzer şikayetlerle hastaneye başvuru sayısı katlanarak arttı. Ocak 2020 başlarında vakaların bronkoalveolar lavaj sıvısından alınan örneklerde daha önce insanlarda tanımlanmamış yeni bir betaCoV tespit edildi. Bu virüs Çin'deki bilim insanları tarafından 7 Ocak'ta geçici olarak "2019-nCoV" olarak isimlendirildi. İlk importe vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilen 61 yaşındaki Çinli bir kadın iken, ikinci importe vaka 14 Ocak 2020'de Japonya'dan bildirilen 30 yaşındaki erkek idi. Bu iki importe vakasının Wuhan'a seyahat öyküsü ya da kümelenmenin olduğu deniz pazarıyla ilişkisi yoktu. İlerleyen

günlerde giderek artan sayıda ve kıtalar arası impote vakalar bildirildi (Challen et al. 2021, Faria et al. 2021, Zhang et al. 2021, Deng et al. 2021, Shen et al. 2021, Stringhini et al. 2021, Havers et al. 2020, Meyerowitz et al. 2021, Morawska and Milton 2020, WHO 2020d).

Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından 25 Ocak 2020’de 1 975 doğrulanmış COVID-19 vakası ve 56 ölüm bildirildi. 30 Ocak 2020 itibariyle Çin'deki vaka sayısının 7 734’ e yükselmesi ve Tayvan, Tayland, Vietnam, Malezya, Nepal, Sri Lanka, Kamboçya, Japonya, Singapur Cumhuriyeti’de dahil farklı ülkelerden vakalar bildirilmesi DSÖ’yü alarma geçirdi. COVID-19, 31 Ocak 2020’de DSÖ tarafından Uluslararası Sağlık Acil Durumu olarak ilan edildi ve 11 Şubat 2020’de yeni koronavirüsün sebep olduğu hastalık “Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19)” olarak isimlendirildi. Yüzden fazla ülkede vaka tespit edilmesi ve 4 000 den fazla insanın ölümüne neden olması nedeniyle, 11 Mart 2020’de DSÖ tarafından pandemi ilan edildi. Eş zamanlı olarak 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizden de ilk vaka bildirildi (WHO 2020d, Klompas et al. 2020, Chagla et al. 2020, Lu et al. 2020, Hammer et al. 2020, Shen et al. 2020, Bahl et al. 2020).

Temel olarak damlacık yolu ile insandan insana bulaşmasına rağmen, hasta bireylerden öksürme, hapşırma sonucu saçılan damlacıklara temas ile mukozalardan da bulaşabilmektedir. Hem Semptomatik hem de asemptomatik kişiler bulaştırıcı olabilmektedir (Klompas et al. 2020, Chagla et al. 2020, Lu et al. 2020, Hammer et al. 2020, Shen et al. 2020, Bahl et al. 2020, Bourouiba et al. 2020).

Hastalığın inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmektedir. Dhouib ve arkadaşlarının yaptığı 42 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında ortalama inkübasyon süresi 6.2 gün olarak bildirilmiştir. Bulaştırıcılık süresi net olarak bilinmemekle birlikte bulaştırıcılığın, şikayetlerin başlamasından 2 gün öncesinde başlayıp 14 güne kadar sürebildiği tahmin edilmektedir. Viral yük, posterior farinksten alınan sürüntü örneklerinde semptomların başladığı dönemde en fazla iken 7 gün içinde hızla azalmaktadır. Asemptomatik ya da hafif vakalarda viral temizlenme 10 gün içinde gerçekleşmektedir. Bu süre ağır vakalarda bir aydan daha uzun sürebilmektedir. Virüs nadir olarak kan, idrar ve dışkı örneklerinde tespit edilmesine rağmen bulaş yolu olarak kabul edilmemiştir. Anne sütü, vajinal

sürüntü ve sperm örneklerinde ise virüs tespit edilmemiştir (Shen et al. 2020, Bahl et al. 2020, Bourouiba et al. 2020, Stadnytskyi et al. 2020, Ong et al. 2020, Guo et al. 2020, Liu et al. 2020).

Viral yük miktarı hastalığın prognozu ve şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Yaşlılarda, sağlık çalışanlarında ve ağır vakalarda viral yük daha fazla tespit edilmiştir. Bu nedenle tüm insanlar COVID-19'a duyarlı olmasına rağmen, 50 yaş üzeri kişiler, erkekler, yandaş hastalığı olan kişiler, sağlık çalışanları, rehabilitasyon merkezleri, okullar, kışlalar, ceza ve tevkif evleri ve göçmen kamplarında yaşayanlar daha fazla risk altındadır (Zhou et al. 2020, Santarpia et al. 2020, Lednický et al. 2020, Ben-Shmuel et al. 2020).

COVID-19'un yaygın belirtileri ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluğun yanısıra; baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, ye tat ve koku alma duyusu kaybı, ishal, bulantı, bilinç değişikliği, beyin sisi gibi belirtilerde görülebilmektedir. Asemptomatik ya da basit solunum yolu bulgularından, akut solunum sıkıntısı, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar geniş bir klinik yelpazede gelişebilmektedir.

Endişe uyandıran varyantlar, diğer virüslerde olduğu gibi SARS-CoV-2' de de zamanla gelişme göstermektedir. SARS-CoV-2 genomundaki çoğu mutasyonun, viral fonksiyon üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Ancak bazı varyantlar, popülasyonlar içinde hızla ortaya çıkmaları ve bulaşmaları veyahut klinik çıkarımlarındaki kanıtları nedeniyle yaygın ilgi toplayarak, endişe verici varyantlar olarrdiak kabul edilmiş bulunmaktadır (Shen et al. 2020, Bahl et al. 2020, Bourouiba et al. 2020, Stadnytskyi et al. 2020, Ong et al. 2020).

### **2.1.3. Patofizyoloji**

SARS-CoV-2, önceki virülen koronavirüsler tarafından kullanılanlara benzer reseptör tanıma mekanizmaları kullandığı varsayılmaktadır. SARS-CoV-2 ACE2'yi devreye sokar ve ACE2 reseptörü bir giriş reseptörü olarak görev alır. Ek olarak, hücresel serin proteaz TMPRSS2 tarafından S proteininin veya diğer proteazların hücre girişini hazırlar ve ACE2 hücre yüzeyinde birlikte ifade edilir (Gupta et al. 2020, Moutal et al. 2021, Hamming et al. 2004). Ayrıca, bu giriş sürecinin tamamlanması için TMPRSS2 gereklidir. Ek olarak, virüsün bağlandığı ACE2,

çalışmalarda gösterildiği gibi, SARS-CoV aktarılabirliğinin önemli bir belirleyicisidir. Son araştırmalar da SARS-CoV-2' nin ACE2'ye, SARS-CoV'den daha yüksek afinitede olduğu gösterilmiştir. Bu durum SARS-CoV-2'nin artan iletilebilirliğini kısmen açıklayabilmektedir (Lu et al. 2020, Hoffmann et al. 2020, Korber et al.2020, Plante et al. 2021, Gupta et al. 2020, Moutal et al. 2021, Hamming et al. 2004).

Patofizyolojide rolü olabilecek anahtar mekanizmalar COVID-19 enfeksiyonuna bağlı çoklu organ yaralanması, doğrudan viral toksisite, endotelial hücre hasarı ve tromboinflamasyon, bağışıklık tepkisinin düzensizliği ve düzensizlik renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) içerir. Bu mekanizmaların patofizyolojideki göreceli önemi COVID-19'un oranı, gelinen aşamada tam olarak anlaşılamamıştır (Lu et al. 2020, Deng et al. 2021, Shen et al. 2021, Stringhini et al. 2020, Gupta et al. 2020, Moutal et al. 2021, Hamming et al. 2004).

COVID-19' a göre, sistemik hastalıkların neden olduğu bağışıklık patogenezi sitokinlerin salınması ve mikrodolaşım bozuklukları da sepsise ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (Birgard et al. 2020, Ng et al. 2020, Wong et al. 2019).

#### **2.1.3.1. Direkt Viral Toksisite**

SARS-CoV-2 esas olarak doğrudan viral toksisiteye bağlı olarak, doğrudan veya dolaylı solunum yolu maruziyeti, giriş reseptörü olan ACE2' nin yüksek ekspresyonu göz önüne alındığında solunum yolu ile, alveolar dahil olmak üzere hava yolunun birden fazla epitel hücre tipinde akciğer parankimindeki epitelyal tip II hücreler yolu ile iletilir. Canlı SARS-CoV-2 üst hava yolundan izole edilen virüs ve viral subgenomik mRNA RT-PCR ile başarıyla tespit edilebilir (Hamming et al. 2004). Daha sonra hastalık seyrinde, alt solunum yolunda viral replikasyon meydana gelebilir, ağır vakalarda pnömoni ve ARDS olarak kendini gösterir. Vücut bölgesine özđü viral replikasyonunu değerlendiren çalışmalar SARS-CoV-2, viral RNA'yı dışkı örneklerinden ve daha az yaygın olarak idrar, kand ve beyin omurilik sıvısından izole etmiştir (Chen et al. 2020, Wang et al. 2020, Colavita et al. 2020, Cheung et al. 2020). Histopatolojik çalışmalar SARS-CoV-2'nin organotropizmini olarak; solunum yolu ötesinde beyin,kalp, böbrek ve sindirim sisteminin yanı sıra yapılan RNA

dizileme çalışmalarında akciğer alveolar epitelinde ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonu tip II hücreler, nazal goblet salgı hücreleri, kolanjiyositler, kolonositler, yemek borusu keratinositleri, gastrointestinal epitel hücreleri, pankreas  $\beta$ -hücreleri ve renal proksimal tübüller ve podositlerde bildirmiştir (Chen et al. 2020, Wang et al. 2020, Colavita et al. 2020, Cheung et al. 2020, Li et al. 2019, Pham et al. 2020, Azzolini et al. 2021, Xiao et al. 2020, Kang et al. 2020, Zheng et al. 2020). Bu bulgular, çoklu organ hasarının en azından kısmen doğrudan viral doku hasarına bağlı meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Söz konusu mekanizma hematojen olup olmadığı SARS-CoV-2'nin akciğer dışı yayılmasının anlaşılmasına yardımcı olur (Zheng et al. 2020, Jackson et al. 2019, Dolhnikoff et al. 2020).

### **2.1.3.2. Endotel Hücre Hasarı ve Tromboinflamasyon**

SARS-CoV-2' nin ACE2 aracılı endotel girişi nedeniyle hücre hasarı ve ardından iltihaplanma ve protrombotik oluşumu, patofizyolojik mekanizmalardır. (Davies et al. 2021, Volz et al. 2021, Galloway et al 2020, Kidd et al. 2021, Frampton et al. 2021, et al. 2020, Davies and Jarvis 2021, Muik et al. 2021).

COVID-19'da, ACE2 arteriyel ekspresyonu ve çeşitli organların venöz endoteliumu ve ayrıca histopatolojik çalışmalar, SARS-CoV-2'nin böbreklerin ve akciğerlerin endotel hücrelerinde, viral partiküllerin mikroskopik kanıtları gösterilmiştir (Dolhnikoff et al. 2020 Zhang et al. 2020, Copin et al. 2020). Yüksek von Willebrand faktörü seviyeleri ile ilişkili enfeksiyon aracılı endotel hasarı ve aktive edilmiş nötrofillerin ve makrofajların varlığı ile oluşan endotelit sonucu COVID-19 hastalarında aşırı trombin üretimi olur. Bunun sonucunda fibrinoliz inhibisyonu ile artan mikrotrombi, mikrovasküler disfonksiyonu aktive eder (Copin et al. 2020, Giannis et al. 2020). Trombosit-nötrofil çapraz iletişimi ve makrofajların aktivasyonu bu ortamda çeşitli proenflamatuvarları, sitokin salınımı, Nötrofil hücre dışı tuzaklar (NET'ler) ve fibrin ve / veya mikrotrombus oluşumuna neden olur. Bunun sonucu oluşan NET' ler endotele daha fazla zarar verir ve hiperpıhtılaşmayı kolaylaştırabilir. ABD'de yapılan bir araştırmada, hastalığın kötü klinik seyri "NETotik yanlısı durum" ile ilişkilendirilmiştir (Merad et al. 2020, Bikdeli et al.2020, Deshpande et al. 2020). Hipoksi aracılı hiperviskozite ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 sinyalleme sinin yukarı regülasyonu, akut akciğer hasarını takip eden yol da

protrombotik duruma katkıda bulunabilir (Bikdeli et al.2020, Deshpande et al. 2020, Ranucci et al. 2020, Channappanavar et al. 2017). Son olarakta, doğrudan koronavirüs aracılı etkiler ayrıca pro ve antikoagülan yollar dengesizliğine de yol açabilir. Küçük vaka raporları ve vaka serileri histopatolojik olarak fibrinöz eksüda ve mikrotrombinin varlığı COVID-19 hastalarda göstermiştir (Bikdeli et al.2020, Deshpande et al. 2020, Ranucci et al. 2020).

### **2.1.3.3. Bağışıklık Sistemi Düzensizliği**

Düzensiz bağışıklık, aşırı aktivasyon nedeniyle sitokin salım sendromu, T hücre lenfosit düşüklüğü ortamında doğuştan gelen bağışıklık, şiddetli COVID-19 ile karakterize halde bulunmaktadır (Faria et al. 2021, Zhang et al. 2021, Deng et al. 2021). İlk klinik öncesi ve patojenik HCoV ile yapılan insan çalışmaları, hızlı viral replikasyon, interferon sinyallemesinin antagonizması ve nötrofil ve monosit-makrofajların aktivasyonu aracılı hiperinflamasyon yol açmaktadır (Deshpande et al. 2020, Ranucci et al. 2020, Channappanavar et al. 2017, Mehta et al. 2020). CRP, ferritin, ESR gibi belirteçlerin oranı, D-dimer, fibrinojen ve LDH sonraki kritik hastalık ve mortalitenin COVID-19 da öngörücüsüdür (Ranucci et al. 2020, Channappanavar et al. 2017, Mehta et al. 2020, Huang et al. 2005). Bu laboratuvar anormallikleri, ikincil hemofagositik lenfohistiyositoz ile daha önce gösterilen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile enfeksiyondan ölen hastalardan patolojik örnekler SARS-CoV ile karşılaştırılmıştır (Ranucci et al. 2020, Channappanavar et al. 2017, Mehta et al. 2020). Serumdaki daha yüksek IL-6 sitokin seviyeleri daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. IL-6 sinyallemesini hedefleyerek COVID-19'u tedavi etmeye yönelik klinik denemeler, bu yolun aktivasyonunu ile zararlı etkileri hafifletmesi konusunda çalışmalarına devam etmektedir (Channappanavar et al. 2017, Mehta et al. 2020).

### **2.1.3.4. RAAS'ın Düzensizliği**

RAAS'ın uyumsuz işlevleri farklı bir patofizyolojik mekanizma ile SARS-CoV-2 ile ilişkili doku hasarı oluşturur. RAAS vücudun fizyolojik süreçlerinde bir dizi düzenleyici görevi vardır. Sıvı ve elektrolit dengesi, kan basıncı düzenleme, vasküler geçirgenlik ve doku büyüme gibi süreçlerde temel düzenleyici olarak rol alır.

Araştırmalarda, zara bağılı bir aminopeptidaz olan ACE2, RAAS yolunun güçlü bir karşı düzenleyicisi olarak ortaya çıkmış bulunmaktadır. ACE2, anjiyotensin I'i anjiyotensin 1-9 'a dönüştürür. Ayrıca anjiyotensin anjiyotensin 1-7 düzeyini arttırarak anjiotensin II'ye zıt bir atki olarak vazodilatör, anti-proliferatif ve antifibrotik özellikler alır. (Huang et al. 2005, Vaduganathan et al. 2020, Kuba et al. 2010).

#### **2.1.4. Belirti ve Bulgular**

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, tat ve koku kaybı, başağrısı, miyalji en sık bildirilen semptomlardır. Akciğer tutulumu, başlıca ateş, öksürük, nefes darlığı ve göğüs görüntülemeye bilateral infiltrasyonlar ile karakterize, enfeksiyonun en sık görülen ciddi bulgusudur (Birgand et al. 2020, Ng et al. 2020, Wong et al. 2019, Yuan et al. 2020). Tat ve koku bozuklukları gibi bazı klinik özellikler, COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olsa da, COVID-19'u güvenilir bir şekilde ayırt edebilen spesifik semptomlar veya belirtileri bulunmamaktadır. (Zhang et al. 2020, Copin et al. 2020, Giannis et al. 2020).

Semptomatik hastalarda, COVID-19 olasılığı öncelikle yeni başlayan ateş ve / veya solunum yolu semptomları, tat ve koku kaybı gibi bulgular ile daha yüksek ilişkilidir (Ong et al. 2020, Guo et al. 2020, Liu et al. 2020, Zhou et al. 2020, Santarpia et al. 2020, Lednicky et al. 2020, Ben-Shmuel et al. 2020).

Eğer hasta:

SARS-CoV-2'nin toplumda bulaştığı bir yerde son 14 gün içinde ikamet ediyor veya oraya gitmişse; bu tür yerlerde, toplu ortamlarda ikamet etmek veya vaka kümelerinin bildirildiği olaylarla ilişki, maruziyet için özellikle yüksek bir risktir.

- Önceki 14 gün içinde, sağlık bakım ortamlarında çalışma yoluyla da dahil olmak üzere, doğrulanmış veya şüphelenilen bir COVID-19 vakasıyla yakın temasta bulunmuşsa. Yakın temas, kişisel koruyucu ekipman giymeden bulaşıcı salgılarla doğrudan temas halinde iken birkaç dakikadan fazla COVID-19 ile bireyin yaklaşık altı fit yakınında olmayı içerir.



- İlişkili semptomların aralığı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki CDC'ye bildirilen semptom durumu bilinen 370 000' den fazla doğrulanmış COVID-19 vakası raporunda gösterilmiştir (Guan et al 2020, WHO 2020d, Klompas et al 2020, Chagla et al. 2020, Lu et al. 2020, Hamner et al. 2020).
- %50'de öksürük
- %43'te ateş (öznel veya  $> 100,4^{\circ} F / 38^{\circ} C$ )
- %36'da miyalji
- %34'te baş ağrısı
- %29 dispne
- %20'de boğaz ağrısı
- %19'da ishal
- %12'de bulantı / kusma
- Her birinin %10'undan daha azında koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı

Onaylanmış bir COVID-19 virüsü bulunan hastaların diğer kohort çalışmaları benzer bir klinik bulgu aralığı bildirmiştir. Özellikle ateş, hastaneye yatırılan kohortlar arasında bile sunumla ilgili evrensel bir bulgu değildir. Bir çalışmada, neredeyse tüm hastalarda ateş bildirilmiştir, ancak olguların yaklaşık %20'sinde çok düşük dereceli ateş  $< 100,4^{\circ} F / 38^{\circ} C$ 'ye sahiptir (Guan et al 2020, WHO 2020d, Klompas et al 2020, Chagla et al. 2020, Lu et al. 2020, Hamner et al. 2020, Shen et al. 2020, Bahl et al. 2020, Bourouiba et al. 2020).

Wuhan'dan ve Çin'in diğer bölgelerinden 1099 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, ateş ( $99,5^{\circ} F / 37,5^{\circ} C$ 'nin üzerinde bir koltuk altı sıcaklığı olarak tanımlanmıştır), başvuru sırasında yalnızca % 44'ünde mevcutken, hastanede yatış sırasında % 89 oranında bildirilmiştir. New York'ta COVID-19 ile hastaneye yatırılan 5 000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, sunumda yalnızca %31'inin sıcaklığı  $> 100,4^{\circ} F / 38^{\circ} C$  olarak bulunmuştur (Guo et al. 2020, Liu et al. 2020).

Bazı çalışmalarda, tat ve koku bozukluğu daha sık bildirilmiştir. Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizinde, tat ve koku anormallikleri için havuzlanmış yaygınlık tahminleri sırasıyla %52-44' tür. İtalya'da ayaktan tedavi alan 2020

COVID-19 hastasıyla yapılan bir ankette, %64' ü tat ve koku değişiklikleri bildirmiştir. Bununla birlikte, objektif tat ve koku anormalliklerinin oranı, bildirilen bu oranlardan daha düşük olabilir (Guan et al. 2020, Lauer et al. 2019, WHO 2020d, Colavita et al. 2020, Azzolini et al. 2021, Lechien et al. 2020).

Başka bir çalışmada, değerlendirme sırasında toplam koku eksikliği bildiren 86 hastanın %38'inin objektif testte normal bir koku fonksiyonu olduğu bulunmuştur. COVID-19 ile ilişkili sübjektif tat ve koku bozukluklarının çoğu kalıcı görünmemektedir; İtalya'da COVID-19 olan 202 hastayı kapsayan bir takip anketinde, koku veya tat değişiklikleri fark edenlerin %89' u, dört hafta içinde iyileşme bildirmiştir (Guan et al. 2020, Lauer et al. 2019, WHO 2020d, Colavita et al. 2020, Azzolini et al. 2021, Lechien et al. 2020).

Hastaların çoğunda belirtilmemesine rağmen, bulantı, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar başlangıç yakınması olabilir. Onaylanmış COVID-19 hastalarında GI semptomları bildiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, toplu prevalans genel olarak %18 iken; ishal, mide bulantısı / kusma veya karın ağrısı sırasıyla %13, 10 ve 9 olarak rapor edilmiştir (Guan et al. 2020, Cheung et al. 2020, Pan et al 2020).

Düşünlük ve deliryum gibi spesifik olmayan belirti ve semptomlar, özellikle 80 yaşın üzerinde ve altta yatan nörobilişsel bozuklukları olan yaşlı erişkinlerde tanımlanmıştır (Moutal et al. 2021, Colavita et al. 2020, Wu et al. 2020).

COVID-19 hastalarında dermatolojik bulgular iyi karakterize edilmemiştir. Makülopapüler, ürtikeryal ve veziküler döküntüler ve geçici livingo retikülaris bildirilmiştir (Jia et al. 2020, Galvan Casas et al. 2020).

#### **2.1.4.1. Pulmoner Tutulum**

SARS-CoV-2'nin S proteininin reseptör bağlama bölgesi, özellikle konakçı ACE2 reseptörünü tanıır. İnsan reseptörü ACE2'ye bağlanmak için optimize edilmiştir. SARS-CoV-2'ye benzer şekilde, SARS-CoV da insan hücrelerine girmek için ACE2 reseptörünü bağlanır. Bağlandıktan sonra konakçı serin proteaz TMPRSS2, S proteinini keser ve bu olay viral ve hücrel membranların füzyonuyla sonuçlanır. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'nin S proteini neredeyse aynı üç boyutlu yapılara

sahiptir ve bu göz önüne alındığında, araştırmacılar SARS-CoV-2' nin muhtemelen benzer bir mekanizma kullandığını varsaymaktadır (Zhao et al. 2020, Hoffmann et al. 2020, Hamming et al 2004).

ACE2 reseptörü, akciğerler, kalp, böbrekler ve gastrointestinal sistemdeki tip 2 alveolar epitel hücrelerinde ifade edilir. Bununla birlikte, akciğerler, geniş yüzey alanlarından ve alveolar epitel tip 2 hücrelerinin görünüşte virüs replikasyonu için bir rezervuar görevi gördüğü için SARS-CoV-2'ye karşı özellikle savunmasız görünmektedir. Bir viral enfeksiyon aracılı lokal enflamatuvar tepkiden akciğer dokusuna doğrudan zarar verilmesi, COVID-19' un pulmoner belirtilerinin arkasında önerilen mekanizmalardan birini oluşturmaktadır (Hamming et al 2004, Kuba et al 2010).

#### **2.1.4.1.1. Sitokin Fırtınası ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt**

Sitokin fırtına sendromu (SFS) viral enfeksiyonlar gibi tetikleyicilere karşı vurgulanmış bir bağışıklık tepkisidir. MAS ve sHLH, klinik olarak benzer iki SFS'dir. MAS, genellikle romatolojik hastalıklar bağlamında görülen bir SFS'dir. HLH, şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda görülebilir. Aşırı proenflamatuvar ve yetersiz anti-enflamatuvar uyarılardan kaynaklanır. Proenflamatuvar uyarılardan bazıları yabancı antijenler, interlökin (IL)  $-1\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IL-18, tümör nekroz faktörü (TNF)  $-\alpha$ , interferon (IFN)  $-\gamma$  ve granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF), anti-enflamatuvar uyarılardan bazıları düzenleyici T hücreleri, IL-10 gibi sitokinler, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)  $-\beta$  ve IL-1ra'yı içerir. (Channappanavar and Perlman 2017, Mehta et al. 2020).

Viral enfeksiyonlara yanıt olarak hematopoietik kök hücreler tarafından artan IFN $\gamma$  üretiminin SFS'yi tetiklediğı düşünölmektedir. SFS, ARDS ve akut kalp ve böbrek hasarı dahil olmak üzere sürekli ateş ve çoklu organ tutulumu ile karakterizedir. Laboratuvar anormallikleri arasında sitopeniler, artmış ferritin, D-dimer ve proenflamatuvar sitokinlerin serum seviyelerinde artış yer alır. Bugüne kadar toplanan kanıtlar, SFS'nin doğrudan hastalık sürecinin ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Onaylanmış COVID-19 hastalarının laboratuvar analizi, sHLH'de gözlenene benzer şekilde lökopeni ve IL-2, IL-6, IL-7, TNFa, IFN and ve GCSF gibi

proenflamatuvar sitokinlerin serum seviyelerinde artış gösterdi (Merad et al. 2020, Mehta et al. 2020, Huang et al. 2005).

Çin'in Wuhan kentinden COVID-19 hastalarının retrospektif çok merkezli bir çalışması, yüksek ferritin (> 1200 ng / mL) ve yüksek IL-6 seviyeleri olan hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çin'den gelen veriler, COVID-19 hastalarının yaklaşık olarak %80' inin hafif bir enfeksiyon geçirdiğini göstermiştir. Geriye kalan %20'lik hasta grubunun bir kısmında ise YBÜ bakımı gerektiren çoklu organ yetmezliği olan ciddi hastalık bildirilmiştir. Hastalığın bu şiddetli tezahürünün arkasındaki patogenezi, sHLH / SFS'de görüldüğü gibi şiddetli enflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu belirtilmiştir. SFS geliştirme eğilimi belirsizdir ve altta yatan immün yetmezlik veya genetik faktörler gibi konakçı faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Xu et al. 2019, Veyer et al. 2020, Hogan et al. 2021).

#### **2.1.4.2. Extrapumoner Tutulum**

##### **2.1.4.2.1. Hematolojik-İmmün Sistem Tutulumu**

COVID-19 hastaları birkaç Hematolojik belirtiler, anormallikler ve tromboembolik komplikasyonlar ile laboratuvara başvurabilir. Lenfopeni, bozulmuş hücresel bağışıklığın bir belirteci ve kardinal bir laboratuvar bulgusudur. Ayrıca yayınlanan çalışmaların büyük çoğunluğundaki ilişki, prognostik olan COVID-19 hastalarının %67-90'ında lenfopeni bildirilmiştir (Dolnikoff et al. 2020, Thachil et al. 2020). Özellikle lökositoz ve nötrofili, daha az görülen, kötü klinik sonlanımla ilişkili bir öngörücü olarak bildirilmiştir (Mehta et al. 2020, Thachil et al. 2020, Bikdeli et al. 2020). Trombositopeni, genellikle hafif olmasına rağmen daha kötü hasta sonuçlarıyla ilişkilidir. COVID-19 ile ilişkili koagülopati, yüksek seviyelerde protrombin ve D-dimer ve fibrinojen zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve düşük trombosit sayımları ile sıklıkla enfeksiyonun ilk aşamasında görülmektedir (Thachil et al. 2020, Bikdeli et al. 2020, Kollias et al. 2020). Hastanede yatan hastalarda il günlerde yüksek D-dimer seviyeleri hastane yatış süresi ve mortalite ile pozitif korele olarak rapor edilmiştir. Tam bir beyaz kan hücresi diferansiyeli ile kan sayımı, D-dimer, protrombin zamanı ve fibrinojen değerlendirmesi COVID-19 hastalarının hastanede yatarak tedavi görmesi için belirleyicilerdendir (Jackson et al

2019, Dolhnikoff et al. 2020). Ek olarak, yakın zamanda yayınlanan ara konsensüse dayalı kılavuzlar, trombotik hastalığın önlenmesi ve yönetimi için tüm hastanede yatan COVID-19 hastalarda, venöz tromboembolizm için rutin risk değerlendirmesi öneriyor. Standart doz farmakolojik profilaksi, mutlak kontrendikasyonların yokluğunda dikkate alınır. Rutinden daha yüksek profilaktik dozun ampirik kullanımı veya YBÜ' ye kabul edilen hastalarda terapötik dozda antikoagülasyon kanıtlanmış trombozların yokluğunda da bazı kurumlarda kullanılmaktadır. Bu, COVID-19 ile ilişkili özellikle belirgin koagülopati, uzmanlar arasında devam eden yoğun tartışmaların bir alanıdır (Thachil et al. 2020, Bikdeli et al. 2020, Kollias et al. 2020).

Geriye dönük bir analizde, terapötik antikoagülasyon alan COVID-19 hastalarında, hastane içi ölüm oranlarının daha düşük olduğunu buldu. Parenteral antikoagülanlar yatarak tedavi ortamında oral antikoagülanlara göre tercih edilmektedir. (Bikdeli et al. 2020).

#### **2.1.4.2.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu**

ACE2 reseptörü ile ilişkili sinyal yollarının COVID-19 ile ilişkili kalp hasarında bir rolü olup olmadığı bilinmemektedir (Hamming et al. 2004, Giannis et al. 2020).

Önerilen mekanizmalar arasında bozulmuş fizyolojik rezerv, bozulmuş immün yanıt, artırılmış enflamatuvar yanıt, SARS-CoV-2 ile indüklenen endotel disfonksiyonuna karşı hassasiyet ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörünün aracılık ettiği etkiler bulunmaktadır (Bikdeli et al. 2020, Deshpande et al. 2020, Ranucci et al. 2020).

COVID-19 hastalarında miyokardiyal yaralanma belirtileri dahil olmak üzere kardiyak belirtiler yaygın olarak tespit edilmektedir. Varsayılan nedenler; miyokardit; hipoksik hasar; stres kardiyomiyopati; kardiyak mikrovasküler disfonksiyon, küçük damar kardiyak vaskülit, endotelit veya epikardiyal koroner arter hastalığının neden olduğu iskemik hasar; sağ kalp tutulumu ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromudur (Thachil et al. 2020, Bikdeli et al. 2020, Kollias et al. 2020).

#### **2.1.4.2.3. Üriner Sistem Tutulumu**

Akut böbrek yetmezliği (ABY) büyük ölçüde hemodinamik değişikliklerden ve sitokin salınımindan mı kaynaklandığı yoksa virüsün de doğrudan sitotoksositeye yol açıp açmadığı belirsizliğini korumaktadır. COVID-19 hastalarında böbrek hastalığı, hematüri veya proteinüri olarak ortaya çıkabilir ve daha yüksek mortalite riski taşır. COVID-19 hastalarında, özellikle hastaneye kaldırılanlarda bildirilen ABY insidansı, incelenen hastalardaki hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 5 000' den fazla hastayı içeren iki büyük gözlemsel çalışmada, ABY hastaların %32 ila 37'si arasında görülmüştür (Hirsch et al. 2020, Cheng et al. 2020, Chu et al 2005, Pereira et al. 2020).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan olgularla yapılan bir çalışma, COVID-19'u olan ve olmayan hastanede yatan hastalar arasında ABY insidansını karşılaştırdı. Enflamatuvar belirteçleri kontrol eden gruplar arasında ABY bulguları, COVID-19' lu hastalar arasında ABY'nin çeşitli mekanizmaları hakkında sorular ortaya çıkarmaktadır (Kollias et al. 2020, Hirsch et al. 2020, Cheng et al . 2020, Larsen et al. 2020).

Pei ve ark. çalışmasında SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda %75,4 böbrek tutulumu, %65,8 proteinüri ve %41,7 hematüri bildirilmiştir. Ek olarak COVID-19 hastalarının böbreklerinde virüs benzeri partiküller saptanmıştır. Bazı çalışmalarda kullanılan ultrastrüktürel in-situ hibridizasyon, böbrek dokusunda viral RNA veya viral proteinler varlığını doğrulamıştır (Pereira et al. 2020, Valeri et al. 2020, Pei et al. 2020, Ronco et al. 2020, Kissling et al. 2020).

#### **2.1.4.2.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

COVID-19' u olan 1141 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 183 hasta (%16) solunum şikayetleri olmaksızın GI semptomları ile başvurdu (Ma et al. 2020, Sultan et al. 2020, Kim et al 2020). Olası bir açıklama, SARS-CoV-2 virüsünün tercihen GI semptomları olan bazı hastalarda bağırsak mukozasını hedef alması ve bu tür hastaların solunum semptomları olan hastalara göre daha hafif bir hastalık seyri geçirmesidir. (Cheung et al. 2020, Pan et al. 2020).

COVID-19 pnömonisi olan 84 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ishaller hastalardan alınan dışkı örnekleri, ishal olmayan hastalara kıyasla gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile SARS-CoV-2 virüs RNA'sını tespit etmede daha yüksek oranlara sahipti (Pan et al. 2020, Mao et al. 2020, Redd et al. 2020, Ma et al. 2020).

Bu nedenle, mevcut kronik GI hastalığı tanısı olan hastalar için, klinisyenin semptomların bir hastalık alevlenmesi veya COVID-19 ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmesi gerekecektir (Mao et al. 2020, Redd et al. 2020, Ma et al. 2020).

#### **2.1.4.2.5. Hepatobiliyer Sistem Tutulumu**

Düşük albümin şiddetli COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir. Hipoalbümineminin şiddetli COVID-19 için bir risk faktörü olup olmadığı veya hipoalbümineminin şiddetli COVID-19' un bir sonucu olup olmadığı açık değildir (Pan et al. 2020, Mao et al. 2020, Redd et al. 2020, Ma et al. 2020).

Önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalar, COVID-19 ortamında yükselmiş aminotransferazlarla gelebilir. COVID-19 ile hastanede yatan hastaların %14-58'inde yüksek aminotransferaz seviyeleri bildirilmiştir. Aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) yükselmelerinin aralığı genellikle hafiftir; bunun yanı sıra bazı hastalarda daha yüksek aminotransferaz seviyeleri ve şiddetli akut hepatit de bildirilmiştir (Cheung et al. 2020, Zhang et al. 2020, Bangash et al. 2020). Yükselme paterni olarak ALT genellikle AST'den daha yüksektir ve bu patern hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. ACE2 reseptörü hepatositlerden daha sık kolanjiyositlerde eksprese olmasına rağmen, AST VE ALT bilirubin veya alkalik fosfatazdan daha yaygın olarak yükselir (Pan et al. 2020, Zhang et al. 2020, Bangash et al. 2020, Fix et al. 2020).

#### **2.1.4.2.6. Endokrin Sistem Tutulumu**

COVID-19 salgını sırasında diyabetli hastalar daha şiddetli hastalık riski altındadır (Li et al 2020, Wu et al. 2020). COVID-19 ve şiddetli insülin direnci olan hastalarda insülin gereksinimi, genellikle kritik hastalarda yapılan çalışmalarda bildirilenlerden çok daha yüksek bulunmaktadır (Yang et al. 2010, Abu-Ashour et al. 2018, Fang et

al. 2010). Retrospektif kohort çalışmasının sistematik bir incelemesinde diyabet yeni teşhis edildiğinde %0,6 ile %62 oranında bildirilmiştir. Yeni teşhis edilmiş hiperglisemi, kendi başına kritik hastalığa bağlı olabilir veya SARS-CoV-2'den ya da virüse enflamatuvar yanıtta doğrudan beta hücre hasarına bağlı olabilmektedir (Wu et al. 2020, Yang et al. 2010, Abu-Ashour et al. 2018, Fang et al. 2010, Carey et al. 2018).

#### **2.1.4.2.7. Sinir Sistemi Tutulumu**

COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonların altında yatan mekanizmalar çok çeşitlidir ve bazı durumlarda çok faktörlüdür. Nörolojik komplikasyonlar, virüsün doğrudan etkilerinden ve enfeksiyona sistemik yanıtta kaynaklanabilir. Sistemik disfonksiyondan kaynaklanan nörolojik hasar şiddetli COVID-19 hastalarında yaygın olan hipoksemi, organ yetmezliği ve ilaç etkilerine bağlı metabolik bozukluklar gibi ensefalopatili birçok hastada da rol oynayabilir. Orta ve şiddetli COVID-19 hastalarının plazmasında belgelenen astositik ve nöronal hasarın nörokimyasal kanıtı, spesifik bir patogeneze işaret etmeyebilir (Helms et al. 2020, Montalvan et al. 2020, Romero-Sánchez et al. 2020).

COVID-19 'a yenik düşen nöropatolojik vaka serileri, hemen hemen tüm hastalarda akut hipoksik iskemik hasarın yanı sıra hemorajik ve hafif enfarktların, mikroglial nodüllerle mikroglial aktivasyonun ve birçoğunda nöronofajinin varlığını ortaya koymuştur. Diğer serilerde, nörogörüntüleme bulguları gecikmiş bir post-tipoksik lökoensefalopati ile uyumlu görüldü ve COVID-19 ile ilişkili olmayan ARDS olan hastalarda tarif edilenlere benzer (Montalvan et al. 2020, Romero-Sánchez et al. 2020, Koralnik et al. 2020).

Renin-anjiyotensin sistemi disfonksiyonu Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) uyumsuz aktivitesi, COVID-19 enfeksiyonunun bir başka ilgili patofizyolojik mekanizması olabilir. SARS-CoV-2, hücrelere giriş noktası olarak zara bağlı bir protein olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2' yi (ACE2) kullanır. ACE2, anjiyotensin II'yi vazodilatör, antiproliferatif ve antifibrotik özelliklere sahip anjiyotensin-(1-7) ' ye dönüştürme işlevi görür. ACE2' ye bağlanarak, SARS-CoV-2 virüsü, mitokondriyal fonksiyonu ve endotelial nitrik oksit (NO) sentetaz aktivitesini



inhibe ederek, ikincil kardiyovasküler etkilere neden olarak vasküler endotel hücrelerine zarar verebilir (Vaduganathan et al. 2020, Kuba et al. 2010).

İmmün disfonksiyon SARS-CoV-2'ye düzensiz bir sistemik immün yanıt dahil edilmiştir. Proenflamatuvar durum COVID-19'lu kritik hastalığı olan hastalar, genellikle inatçı ateş, yüksek enflamatuvar belirteçler ve yükselmiş proenflamatuvar sitokinler. TNF, TNF-alfa ve interlökin 6 şiddetli COVID-19 hastalarında daha yüksektir (Mehta et al. 2020, Huang et al. 2005).

Yüksek düzeyde dolaşımdaki proenflamatuvar sitokinler, bilinç bulanıklığına ve bilinç değişikliğine neden olabilir. Tek bir vaka serisi, COVID-19 ile ilişkili ARDS için ventilasyondan sonra gecikmiş uyanışı olan beş hastayı tanımladı ve beyin damarı duvarı manyetik rezonans görüntülemesine tabi tutuldu, bu da bazal kafatası arterlerinin vasküler duvarında anormal kontrast artışını ortaya çıkardı, bu da olası endotelit olarak yorumlandı. Bununla birlikte, kortikosteroid tedavisinden sonra bu görüntüleme anormalliklerinin çözüldüğüne dair kanıt sunulamamıştır (Koralnik et al. 2020, Xiong et al. 2020, Herman et al. 2020, Liotta et al. 2020).

Proenflamatuvar bir durum da trombofili ile ilişkili olabilir, bu da inme riskini ve diğer trombotik olayları artırabilir. Kompleman aktivasyonu ayrıca şiddetli COVID-19 hastalarında trombotik mikrovasküler hasara yol açabilir. Sitokin salımı ayrıca mikrogliyal aktivasyon ve sistemik bir enflamatuvar yanıt ile beyin hasarına yol açabilir. Vaka serileri ve raporlarda, mikrogliyal nodüller ve nöronofaji, doğrudan viral invazyon kanıtı olmaksızın beyin dokusunda bulundu. Diğer viral enfeksiyonlarda fagositoz hipoksik nöronlara mikrogliyal aktivasyon görülmüştür (Pezzini et al. 2020, Chou et al. 2021, Graham et al. 2021, Kanberg et al. 2020).

Paraenfeksiyöz ve postenfeksiyöz tetikleyiciler COVID-19 enfeksiyonunun ilk semptomlarına göre semptomların zamanlaması, Guillain Barré'nin çoğu hastada postenfeksiyöz bir komplikasyondan ziyade parainfeksiyöz olarak ortaya çıktığını göstermektedir (Graham et al. 2021, Kanberg et al. 2020 Solomon et al. 2020, Thakur et al. 2021, Kandemirli ve ark. 2020, Radmanesh et al. 2020).

Bazı raporlar, sinir sisteminin doğrudan viral invazyonu için kanıt sağlamaktadır. Postmortem vaka serilerinde, SARS-CoV-2 çoğu beyin örneğinde tespit edilmiş,

ancak bu bulgular nöropatolojik bulguların ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır. Bu, sinir hasarının enfeksiyonun kendisinden ziyade SARS-CoV-2 virüsü tarafından tetiklenen sistemik bir enflamatuvar tepkiye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. SARS-CoV-2'nin doğrudan beyin damarlarını enfekte edip etmediği belirsizdir. Otopsi çalışmaları beyin, akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve ince bağırsakta olası ilişkili bir endotelit ile SARS-CoV-2 virüsü tarafından doğrudan endotelial invazyonun potansiyel kanıtlarını bildirmiştir. Bununla birlikte, elektron mikroskopundaki yapılar, böbrekteki kan damarlarının endotelyumundaki viral partikülleri temsil ettiği düşünülen yapılar aslında normal yapılar veya artefaktlar olabileceği tartışmalıdır (Kanberg et al. 2020 Solomon et al. 2020, Thakur et al. 2021, Kandemirli ve ark. 2020, Radmanesh et al. 2020). Patolojik olgu raporları, endotel tutulumu, mikrotromboz veya küçük damar vaskülitisi ile uyumlu multifokal iskemik ve hemorajik lezyon olasılığını düşündürmektedir. Nöropatolojik çalışmalar SARS-CoV-2 invazyonuna bağlı serebral vaskülitisi doğrulamamıştır (Solomon et al. 2020, Thakur et al. 2021, Kandemirli ve ark. 2020, Radmanesh et al. 2020, Agarwal et al. 2020).

#### ***Akut Serebrovasküler Hastalık:***

COVID-19 hastalarında serebrovasküler hastalık yapılan çalışmalarda %0,7-5,1 arasında bildirilmiştir. Bildirilen vakaların büyük bir kısmını iskemik serebrovasküler hastalıklar oluşturmaktadır. Rothstein et al. 2020, Requena et al. 2020, Cantador et al. 2020, Rogers et al. 2020). Mao ve ark yaptığı çalışmada hastalığın şiddeti ile inme riskinin daha fazla arttığı gösterilmiştir (Mao et al. 2020). Özellikle hastalığın şiddeti ile pozitif korele olan yüksek D-dimer, anti kardiyolipin antikolları ve hiperpıhtılaşma sorumlu tutulmuştur. Ek olarak SARS-CoV-2'nin, enflamatuvar ve trombotik yolları aktive ederek endotel hasarına neden olması ve kan damarlarına zarar vermeside diğer bir olası patofizyolojik mekanizma olarak vurgulanmıştır (Merkler et al. 2019, Rothstein et al. 2020, Requena et al. 2020). Dolayısıyla hem patojenin doğrudan oluşturduğu endotel hasarı hem de hastanın gerek komorbid durumları gerekse sistemik enfeksiyona bağlı oluşan hiperpıhtılaşmaya yatkınlığı inme için güçlü birer predispozandır (Pezzini et al. 2020, Chou et al. 2021, Graham et al. 2021, Kanberg et al. 2020).

### ***Merkezi Sinir Sisteminin Demyelinizan Lezyonları:***

COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonu ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir postmortem çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hastanın nöropatolojik incelemesinde yaygın hemorajik karakterde beyaz cevher lezyonları ve perivasküler akut dissemine ensefalit (ADEM) ile uyumlu bulgular bildirildi. İtalya' dan bildirilen bir vaka raporunda ise beyin sapında daha önceden tanısı olmayan bir hastada COVID-19 enfeksiyonunu tAByben gelişen bir demiyelinizan lezyon saptanmıştır. Bildirilen vakalarda COVID-19 enfeksiyonu lezyonlar ile yakın zamansal ilişki içinde bulunmuştur. SARS-CoV ile yapılan hayvan deneylerinde demiyelinizan lezyonların etrafında viral antijen, makrofajlar ve lenfositler tespit edildi. ADEM ve multipl skleroz tanılı olguların otopsilerinde insan CoV'leri bildirildi. Virüsün doğrudan nöronal invazyonu ve ACE2'nin nöronal membranlarda eksprese edilmesi SARS-CoV-2 ile ilişkili demiyelinizasyonu açıklayabilir.

### ***Ensefalopati:***

Ensefalopati, COVID-19'u olan kritik hastalarda yaygındır. SARS-CoV-2 ile enfekte ölen bir hastanın nöropatolojik incelemesinde ödem, nöronal nekroz ve geniş gliosit hiperplazisi bildirilmiştir. (Montalvan et al. 2020, Romero-Sánchez et al. 2020, Korálnik et al. 2020, Xiong et al. 2020, Herman et al. 2020, Liotta et al. 2020, Yaghi et al 2020, Dogra et al. 2020, Merkler et al 2020). Beyindeki SARS-CoV'nin sitokin, gama interferon tarafından indüklenen monokin yüksek ekspresyonu ya da monosit, makrofaj ve T hücrelerinin infiltrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tüm bunlar nöroinvazyon yeteneği olan SARS-CoV'ün sitokin ve kemokin salınımını tetikleyerek doku hasarına neden olduğunu göstermektedir (Thachil et al. 2020, Bikdeli et al 2020, Kollias et al 2020, Franceschi et al 2020, Pilotto et al 2019, Poyiadji et al. 2020, Duong et al. 2020, Keddie et al. 2021).

### ***Tat ve Koku Bozuklukları:***

Tat ve koku kaybı, COVID-19'lu hastalarda yaygın erken semptomlar olarak bildirilmiştir ve bir seride hastaların %80' inden fazlasında ortaya çıkmıştır. 27.000'den fazla hastayı içeren 83 çalışmanın meta-analizinde, koku alma

disfonksiyonu %48'de bildirilmiştir (%95 CI 41.2-54.5). Bu semptomlar, COVID-19'un ilk belirtisi olabilir ve burun tıkanıklığı veya akıntısı olmadan ortaya çıkabilir; ancak bunlar nadiren COVID-19'un tek klinik tezahürü olarak yer almaktadır (Lechien et al. 2020, Laurendon et al. 2020).

SARS-CoV-2, beyni olfaktör epitel ve nöral-mukozal arayüz yoluyla istila edebilir. Bir veya her iki koku ampulünde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) sinyal anormallikleri COVID-19 hastalarında tanımlanmıştır ve bu durum takip görüntülemeye çözülebilir. İki otopsi vakasında, patolojik bulgular koku alma yollarında enflamatuvar infiltrasyon ve aksonal hasar olduğunu gösterdi, ancak doğrudan viral hasarın sorumlu olup olmadığını belirleyemedi (Laurendon et al. 2020, Kirschenbaum et al. 2020). Alternatif olarak, geçici koku kaybı, nazal pasajlardaki enflamatuvar değişikliklerle ilişkili olabilir. Kok disfonksiyonu olan 20 hastayı içeren MRI tabanlı bir çalışmada, nazal kaviteletin koku alma yarıklarında ödemli obstrüksiyon tanımlanmıştır. Bir aylık takipte koku alma fonksiyonu tıkanıklığın iyileşmesi ile korelasyon göstermiş bulunmaktadır (Kirschenbaum et al. 2020, Eliezer et al. 2020).

Uzun vadeli prognozla ilgili sağlam veriler eksiktir. Bir seride, koku alma fonksiyonu iyileşen etkilenen hastaların %33' ü arasında ortalama semptom süresi sekiz gündü. İtalya'dan olfaktör disfonksiyonu olan hastanede yatmamış hastalarla yapılan bir ankette, %83' ü semptom başlangıcından ortalama 37 gün sonra tam iyileşme bildirilmiştir (Eliezer et al. 2020, Meng et al. 2020).

Bu semptomlar diğer viral enfeksiyonlar ve diğer sağlık nedenleri ortaya çıkabilmekte olup; değerlendirmeler yaklaşımı ayrı ayrı tartışılmaya devam etmektedir.

### ***COVID-19 ve Başağrısı:***

COVID-19 ile ilişkili başağrısı, bu yüzyılda ortaya çıkan yeni bir başağrısı tipi ve başağrısı sınıflamasında en önemlilerinden birisi olmayı hak etmektedir. Bu nedenle, artan yayınlara dayanarak, öncül kriterler verildi. COVID-19 ilişkili başağrısının ayrı olarak sınıflandırılmasının nedenleri; giderek artmakta olan hasta sayıları ile tüm dünyayı etkilemekte olan COVID-19 salgını için ayırt edici özelliklere sahip olan

başığrsı, tek başına virüsün doğrudan MSS tutulumuna bağılı ortaya çıkabileceğı gibi sekonder nedenlere bağılı da ortaya çıkabilmekte ve klinik tezahürleri farklı olmaktadır. Dolayısıyla bu başağırsı tiplerinin belirlenmesi klinisyenler için hastalığı daha erken tanımada ve olası klinik sonlanım için bir öngörücü olabildiğinden ayrı bir başlık altında sınıflandırılması önerilmiştir (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS 2018, Poncet-Megemont et al. 2020).

*COVID-19 ile ilişkili başağırsı tanı kriterleri şu şekilde ifade edilmektedir:*

- A) C de alta yer alan tüm kriterleri karşılayan bir başağırsının varlığı
- B) Neden olan hastalık olarak laboratuvar tanılı COVID-19 un varlığının gösterilmiş olması (doğrulanmış PCR pozitifliği ve/veya Ig düzeyi)
- C) Neden sonuç ilişkisinin aşağıda yer alan özelliklerin tamamında var olduğunun kanıtlanması
- 1) COVID-19 başlangıcı ile zamansal olarak ilişkili bir başağırsının gelişmiş olması (-2, +9 gün)
- a. Yeni başlangıçlı bir başağırsı veya
- b. Daha önceden bilinen/tanı almış primer başağırsı bulunan bir hastada, farklı özellikler taşıyan yeni bir başağırsının ortaya çıkması
- 2) Klinik ve laboratuvar olarak düzelme ile paralel olarak başağırsının 1ay içinde düzelmesi
- 3) Aşağıda yer alan özelliklerden en az 2'sinin bulunması
- a. İki yanlı (frontal veya frontotemporal baskın)
- b. Uzun süreli (>48 saat)
- c. Basit analjeziklere dirençli (veya primer başağırsı bulunanlar için, önceden kullanılan ve etkili olan ilaçlara karşı dirençli)
- d. Tat ve koku kaybı ile ilişkili
- D) Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

COVID-19 ateş, boğaz ağrısı, öksürük ve nefes darlığı özellikle solunum sisteminin belirtileri ile karakterize olsa da COVID-19 salgını sırasında klinik takipte tat ve koku kaybı, başağrısı, karın ağrısı, ishal gibi diğer belirtiler de sıklıkla bildirilmiştir. Nörolojik bulguların bildirilmesi giderek artmaktadır. En sık bildirilen nörolojik semptomlardan biri artan vaka sayısı ve yeni gelişen varyantların klinik bulgularının değişimine bağlı olarak başağrısı olmaktadır. Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında % 11-34 aralığında başağrısı bildirilmiştir. Hastalarda başağrısının ateş ile bir arada bulunduğu, ancak ateşin yokluğunda da başağrısının ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Poncet-Megemont et al. 2020, Desforges et al. 2019). Semptomatik COVID-19 hastaları tarafından bildirilen başağrısı, %10 ve bu başağrısı, bazı hastaların tıbbi yardım almasına neden olan baskın veya birincil bir semptom olarak güçlü bir bulgu olarak bildirildi. Sıklıkla temporoparietal, periorbital bölge ve sinüslerde, yeni başlangıçlı, baskı şeklinde hissedilen, orta şiddetli, bilateral başağrısını gözlemlenmiştir. Başağrısı COVID-19'un aktif fazıyla sınırlı, kademeli ani başlangıca sahip ve analjeziklere dirençlidir. Bazı hastalarda intihar düşüncesine neden olan çok şiddetli baş ağrıları bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunun tıbbi geçmişlerinde gerilim tipi veya migren başağrısı öyküsü saptanmamış ve ek nörolojik bulgu geliştirmemiştir (Desforges et al. 2019, Tay et al. 2020).

Bir meta analizde başağrısının hastaların %11-14 oranında COVID-19 ile ilişkili semptomlar arasında olduğunu bildirilmiştir. 62 hastadan oluşan bir vaka serisinde, Çin'in Zhejiang eyaletinde başağrısı oranı %34 olarak saptanmıştır. Pekin'de teyit edilmiş 262 vakanın olduğu seride, hastalığın başlangıcında en sık görülen semptomların ateş, öksürük, yorgunluk, nefes darlığının ardından %6,5 oranında başağrısı olduğu bildirilmiştir (Desforges et al. 2019, Tay et al. 2020, Caronna et al. 2020).

Bir başka çalışmada GI semptomu olan hastaların, GI semptomları olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek oranda başağrısı olduğu bildirilmiştir. Bu durumu yüksek ateş ve artmış elektrolit dengesizliği nedeniyle yorumlanmıştır, ancak raporda kanıt bulunamamıştır. PCR pozitif sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada tat ve koku kaybı, başağrısı, miyalji, oküler ağrı, genel halsizlik COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili erken belirtiler arasında saptanmıştır. Çalışmada sağlık çalışanlarının

%71.1’inde başağrısı olduğu saptanmıştır (Caronna et al. 2020, Trigo López et al. 2020, Porta-Etessam et al. 2020).

Baş ağrısının olası patofizyolojik mekanizmaları, periferik trigeminal sinir uçlarının SARS-CoV-2 tarafından doğrudan, enflamatuvar sistem aracılığı ile veya hipoksi yoluyla dolaşımdaki proenflamatuvar sitokinlerinin aktivasyonu olarak vurgulanmıştır. Beyinde ACE2 ekspresyonu esas olarak nöronlarda, motor korteks, putamen, talamus, raphe çekirdeği, soliter traktus, nükleus ambiguus’ta olmaktadır. İnsan ve sıçan trigeminal gangliyonlarında anjiyotensin sisteminin varlığı da bu teoriyi desteklemektedir (Cantador et al. 2020, Rogers et al. 2020). Bununla birlikte, virüs bağlanması için gerekli bir bileşen olarak transmembran ACE2’nin varlığı periferik trigeminal sinir uçlarında henüz gösterilmemiştir ancak ACE2 ekspresyonu tat ve koku ile ilgili diğer kranial sinirlerde tespit edilmiştir (Zhao et al. 2020, Basavarajappa et al. 2017, Uygun ve ark. 2020, Mao et al. 2020). ACE2 ekspresyonu olan endotel hücreler yoluyla vasküler patogenez diğer bir baş ağrısı oluşum mekanizma teorisidir. SARS-CoV-2 virüsü vücuda esas olarak solunum epitel hücrelerinde eksprese edilen ACE2 antijeni yoluyla girer, ancak bu antijen GI epitel hücrelerinin yanı sıra endotel hücreleri ve kardiyak dokularda da eksprese edilir. SARS-CoV-2 virüsü yakın zamanda endotel hücrelerde yaygın inflamasyon bulguları ile birlikte gösterilmiştir (Basavarajappa et al. 2017, Uygun ve ark. 2020, Mao et al. 2020, Ozdag Acarli ve ark. 2020, Pinzon et al. 2019, Bolay et al. 2020, Channappanavar et al. 2017, Mehta et al. 2020, Huang et al. 2005). Baş ağrısının gelişmesinde diğer bir teori ise, proenflamatuvar araçların ve sitokinlerin salınmasının, COVID-19 enfeksiyonu sırasında perivasküler trigeminal sinir uçlarını tetikleyebilmesidir. Nöroinflamasyon ve IL-1 beta, PGE2, NO gibi çeşitli enflamatuvar araçların, trigeminovasküler aktivasyonda rol oynadığı iyi bilinmektedir (Toptan ve ark. 2020, Liu et al. 2020, Hoffmann et al. 2020). Ayrıca, pirojenik ateşin, hipotalamusta sitokinler, glutamat, PGE2, NO ve reaktif oksijen türlerini içeren enflamatuvar araçları içerdiği bilinmektedir (Stringhini et al. 2020, Havers et al. 2020, Channappanavar et al. 2017, Mehta et al. 2020, Huang et al. 2005).

### **2.1.5. Tanı**

COVID-19 tanısında seri tarama için hem nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler) hem de antijen testleri kullanılmıştır (Yelin et al. 2020, Abdalhamid et al. 2020, Pilcher et al 2020). Antijen testleri genellikle NAAT'den daha az duyarlı olsa da, modelleme çalışmaları, test sıklığı yeterince yüksekse, kümülatif enfeksiyon oranlarını azaltmak için daha düşük duyarlılığa sahip testlerin başarıyla kullanılabilceğini öne sürmüştür (Fang et al 2020, Brandsma et al. 2020). Erişilebilirlik ve hızlı geri dönüş süresi de yararlı bir tarama testinin önemli özellikleridir. Test tabanlı tarama stratejileri, asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyonları tanımlama avantajına sahiptir. Asemptomatik vakaların yüksek oranı nedeniyle birçok çalışma semptom temelli tarama yöntemlerinin sınırlamalarını vurgulamıştır (WHO 2019, Brandsma et al. 2020, Rauch et al. 2021).

NAAT Türleri- COVID-19 teşhisi, esas olarak SARS-CoV-2 için NAAT'ler en sık olarak da RT -PCR kullanılmaktadır. Dünya çapında çeşitli RT-PCR tahlilleri kullanılmaktadır; farklı tahliller SARS-CoV-2 genomunun farklı bölgelerini güçlendirir ve tespit eder. Diğer, daha az yaygın NAAT türleri arasında izotermal amplifikasyon, CRISPR tabanlı analizler ve yeni nesil dizileme yer alır (WHO 2019, Fang et al 2020, Brandsma et al. 2020). Rauch et al. 2021, Joung et al. 2020).

ABD'de, Gıda ve İlaç Dairesi birçok farklı NAAT testi için acil kullanım izni vermiştir. Yerel halk sağlığı departmanları, CDC, hastane laboratuvarları ve belirli ticari referans laboratuvarları tarafından testler yapılmaktadır. Bu testlerin farklı performans özellikleri ve sonuç alma süreleri farklı numune türleri için tanımlanmıştır. Laboratuvar tarafından gerçekleştirilen testler için, klinisyenlerin bir sonucu alması için gereken geri dönüş süresi, laboratuvarın testi, ne sıklıkla gerçekleştirdiğine de bağlıdır (Joung et al. 2020, Wajnberg et al. 2020, Arkhipova-Jenkins et al. 2021).

#### **2.1.5.1. Görüntüleme Bulguları**

Erken veya hafif hastalıkta göğüs radyografileri normal olabilir. Hong Kong'da belgelenmiş COVID-19'u olan 64 hastayı içeren geriye dönük bir çalışmada, %20'sinde hastalık sırasında herhangi bir noktada göğüs radyografisinde herhangi bir



anormallik yoktu. Yaygın anormal radyografi bulguları konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri, bilateral, periferik ve alt akciğer bölgesi dağılımlarıydı; akciğer tutulumu hastalığın seyri boyunca artmış ve semptom başlangıcından 10 ila 12 gün sonra tepe noktası olmuştur. Nispeten nadir olmasına rağmen spontan pnömotoraks da tanımlanmıştır (Bikdeli et al. 2020, Wong et al. 2020, Simpson et al. 2020). İspanya genelinde acil servislerde değerlendirilen 70 000'den fazla COVID-19 hastasının retrospektif bir incelemesinde, 40 hastada spontan pnömotoraks tanımlanmıştır (American College of Radiology, ACR 2020, Simpson et al. 2020, Zhao et al 2020).

Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha duyarlı olsa da ve bazı göğüs BT bulguları COVID-19'un özelliği olabilir, fakat göğüs görüntülemelerinin normal olması COVID-19 tanısını tamamen dışlatmamaktadır. ABD, Amerikan Radyoloji Koleji, COVID-19'un taranması veya teşhisi için göğüs BT'sinin kullanılmamasını önermekte ve hastanede yatan hastalar için tedavide yol gösterici olabileceğini ve arşivlenmesini önermektedir (Simpson et al. 2020, Zhao et al 2020). Kuzey Amerika Radyoloji Derneği, COVID-19 için göğüs BT bulgularını tipik, belirsiz veya atipik olarak kategorize etmiş ve yorumlama raporu için karşılık gelen dili önermiştir (Zhao et al 2020, Ojha et al. 2020).

COVID-19 hastalarında göğüs BT'si en yaygın olarak, viral pnömoni ile uyumlu olarak konsolidatif anormallikleri olan veya olmayan buzlu cam opasifikasyonunu gösterir. Geniş serilik bir çalışmada, 2 700'den fazla COVID-19 hastasında göğüs BT bulgularını değerlendirilerek aşağıdaki anormallikler kaydedilmiştir:

- Buzlu cam opaklaştırmaları - % 83
- Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opaklaştırmaları - % 58
- Komşu plevral kalınlaşma - % 52
- İnterlobüler septal kalınlaşma - % 48
- Hava bronkogramları - % 46

Daha az yaygın olan diğer bulgular, çılgin bir kaplama paterni (üst üste yerleştirilmiş septal kalınlaşma ile buzlu cam opasifikasyonları), bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatiydi (ACR 2020, Simpson et al. 2020, Zhao et al 2020).

COVID-19'daki göğüs BT anormallikleri genellikle iki taraflıdır, periferik bir dağılıma sahiptir ve alt lobları tutar. Bu bulgular COVID-19'da yaygın olmakla birlikte, ona özgü değildir ve sıklıkla diğer viral pnömonilerde görülür (Ojha et al. 2020, Bao et al. 2020). Wuhan'da COVID-19'un değerlendirilmesi için hem RT-PCR testi hem de göğüs BT'si yapılan 1 014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, COVID-19 için "pozitif" bir göğüs BT'si %97 duyarlılığa sahipti (Ojha et al. 2020, Bao et al. 2020, Altmayer et al. 2020). Düşük özgüllük, benzer BT bulgularına neden olan diğer etiyojilerle ilişkili olabilir. (Bao et al. 2020, Altmayer et al. 2020, Islam et al. 2020). Bununla birlikte, göğüs BT anormallikleri, semptomların gelişmesinden önce ve hatta üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın saptanmasından önce de hastalarda tanımlanmıştır (Islam et al. 2020, Ai et al. 2019).

#### **2.1.6. Yatış Kriterleri**

Yukarıdaki değerlendirmeye, özellikle şiddetli hastalık geliştirme riski, nefes darlığı ve oksijenasyon ve genel keskinlik düzeyine dayanarak, daha ileri yönetim için aciliyet ve uygun ortamı belirlenir. (Richardson et al 2020, <https://www.cdc.gov> erişim tarihi:07.04.2020, <https://www.nih.gov> erişim tarihi:17.11.2020, Docherty et al 2020, Rosenthal et al. 2020, <https://www.nih.gov> erişim tarihi:17.11.2020).

Bir ayakta tedavi kliniğinde değerlendirilen hastalar için hastanın solunum ve dolaşım durumunu ve potansiyel olarak tedavi edilebilir semptomların nedenlerini değerlendirilir. Dinlenme ve ambulasyon sırasında yaşamsal belirtilerin yanı sıra oksijen saturasyonu ölçümleri de dahil olmak üzere dikkatli bir klinik geçmişe ve fiziksel muayeneye dayanarak, hastanın kendi kendine bakım, tele-sağlık takibi ile evde yönetimi, ayakta monoklonal antikor için uygun olup olmadığını belirlenir. Terapi veya daha ileri değerlendirme veya olası yatarak hastaneye yatış için acil servise transfer edilir (Kang et al 2020, Lee et al. 2020, Chia et al. 2021).

Acil servis değerlendirmesi ve olası hastaneye yatış kriterleri- Tipik olarak aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip hastaları daha ileri yönetim ve olası hastaneye yatış için acil servise yönlendirilir ve yüzyüze değerlendirmede;

- Şiddetli nefes darlığı (dinlenme sırasında nefes darlığı ve tam cümlelerde konuşma becerisine müdahale etme)

- Dispnenin ciddiyetine bakılmaksızın oda havasında  $\leq 90$  oksijen satürasyonu
- Kafa karışıklığı, davranışta değişiklik, uyandırmada zorluk veya diğer hipoperfüzyon veya hipoksi belirti ve semptomları (ör. Düşme, hipotansiyon, siyanoz, anüri, akut koroner sendromu düşündüren göğüs ağrısı) semptomları irdelenir (Docherty et al. 2020, Rosentha et al. 2020, Smati et al. 2021, Fisman et al. 2020, Fisman et al. 2020, Liang et al. 2020, Shah et al. 2020).

Evde oksimetri monitörizasyonunun kullanımı ambulatuvar veya acil servis ortamında görülen ve eve taburcu edilen hastalar için değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu yaklaşım kullanılarak hasta sonuçlarının iyileştirildiğine dair yüksek kaliteli kanıt yoktur (Liang et al. 2020, Shah et al. 2020, Park et al. 2020, Kang et al. 2020, Lee et al. 2020, Chia et al. 2021, Richardson et al. 2020, <https://www.cdc.gov> erişim tarihi:07.04.2020, <https://www.nih.gov> erişim tarihi:17.11.2020).

## 2.2. BAŞAĞRISI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (*The International Association for the Study of Pain, IASP*) tanımına göre ağrı “hoş karşılanmayan duyu yada duygusal deneyimler ile seyreden muhtemel doku hasarı” olarak tanımlanmaktadır (Varkey et al. 2009). Serbest sinir uçlarının uyarılar tarafından uyarılması sonucunda vazokonstriksiyon olması ve kan akımında azalma ile ağrı ve o bölgedeki ağrı yanıtı oluşur. Başağrısı; skalp, kraniyal damarlar, beyin zarları içerisindeki damarlar, kafa tabanı duyusunu alan sinirler ve sinüslerden kaynaklanmaktadır. Toplumun her kesiminde sık görülen, iş gücü kaybına neden olan, hatta ciddi sağlık sorunlarının belirtisi olarak karşımıza çıkabilen genel tıp ve nörolojide en sık görülen semptomlardandır (Taşdemir 2015, Türk Nöroloji Derneği Başağrısı Çalışma Grubu, TNDBÇG 2018).

Baş ağrısı her bireyi hayatının bir döneminde etkileyebilen, sık görülen bir durumdur. Hayatında en az bir kez baş ağrısı yaşama oranı kadınlarda %99, erkeklerde %93 olarak tahmin edilmektedir. Baş ağrıları yaygın olmaları dolayısıyla kişilerin yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkilemektedir. Toplumda ciddi iş gücü kaybına sebep olarak, ülkeler için ekonomik yükü oldukça fazla olan bir sağlık sorunudur (Kinart et

al. 2012, Garza et al. 2012). İngiltere Ulusal Sağlık Merkezi verilerine göre; yılda 25 milyon gün iş gücü kaybı migren nedenlidir. Toplam maliyet 2,25 milyar pounddan fazladır. Ek olarak migren nedenli sağlık harcamaları 150 milyon poundu aşmaktadır. Yapılan araştırmalar, baş ağrısının yaşam kalitesini düşürmesi, iş gücü ve sosyal aktivitelere katılımı bozması, gelir kaybının yanında sağlık harcamalarını artırması nedeni ile ekonomi üzerinde ciddi bir yük oluşturduğunu göstermektedir (Yu et al. 2012, TNDBÇG 2018).

Baş ağrısı birçok hastalığın bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gibi tek başına da bir hastalığı tanımlayabilmektedir. Hasta geçmişini birincil tanı aracı olarak kullanarak, ilk baş ağrısı öyküsünün alınması, eşlik eden semptomlarının sorgulanması ve ayrıntılı nörolojik muayenesinin yapılması klinik değerlendirme açısından oldukça önemlidir. 2018’de yayımlanan *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*’a (ICHD-3) göre baş ağrıları birincil/primer ve ikincil/sekonder baş ağrıları olarak iki ana başlık altında sınıflandırılmıştır.

Birincil baş ağrıları tüm baş ağrılarının %95’ini oluşturmaktadır. Sıklıkla nörolojik muayene normaldir ve altta yatan organik bir patoloji yoktur. Baş ağrısı eşlik eden bir bulgu değil, hastalığın kendisini oluşturmaktadır. Bu nedenle birincil baş ağrıları sıklıkla ileri tetkik gerektirmemekte, tedavi ve öneriler ile kontrol altına alınabilmektedir.

İkincil baş ağrıları ise eşlik eden damarsal, yer kaplayıcı lezyon, travma, psikiyatrik, madde kullanımı, metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar gibi altta yatan organik patoloji sonucu oluşmaktadır. Altta yatan başka bir hastalığın varlığı, hayatı tehdit edici olabileceğinden hızlı hareket edilmeli, ileri inceleme teknikleri ile etiyoloji ivedilikle saptanmalı ve tedavi edilmelidir. Geçmişte benzer baş ağrılarının olmaması, yüksek riskli özelliklerle birleştiğinde, olası ciddi bir rahatsızlığa işaret etmektedir. Baş ağrısı şikayeti olan ve hayatı tehdit eden bir tanıyı düşündüren faktörlerin eşlik ettiği hastalar, ayaktan veya yatarak tedavi ortamında derhal değerlendirilmelidir. (IHS 2018, Tsushima et al 2005, You et al. 2011, TNDBÇG 2018).

Hasta demografisi, komorbiditeler ve başağrısı özelliklerindeki farklılıklar, uygun tanı ve tedavi yönetimini sağlamaya yardımcı olmak için değerlendirmeye rehberlik edebilir.

### **2.2.1. Başağrısı Epidemiyolojisi**

Primer başağrıları tüm başağrısı şikayetlerinin tahmini %95'inden sorumlu kabul edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar en sık rastlanan primer başağrısının gerilim tipi başağrısı olduğunu belirtiyorsa da bunların çoğu migren başağrısı ile kombine edilir (Raposio et al. 2019, Özge 2013). Saf olarak en sık rastlanan primer başağrısı migrendir. Dünya nüfusunun %15'i migreni bulunmaktadır. ABD'de her yıl kadınların %18'i erkeklerin %6'sı migren tanısı almaktadır. Yaşam boyu kadınlar için risk %43, erkekler için %18'dir. Avrupa'da yaşam boyu genel risk %12-28'dir. Kronik migren oranı ise toplumda %1,4-2,2 oranındadır. Asya ve Afrika ülkelerinde migren sıklığı Batı ülkelerinden daha düşük düzeydedir (Jensen et al. 2008, Obermann et al. 2008). Bu denli sık rastlanılan ve her yıl yeni kitlelerin etkilendiği hastalığın işgücü kaybı ve tedavi giderleri ile yol açtığı ekonomik yük de azımsanmayacak ölçüdedir. İngiltere verilerine göre; migren her yıl 25 milyon kayıp gün temelinde 2,25 milyar pound, ayrıca bakı, incelemeler ve tedavi temelinde 150 milyon pound'dan fazla ekonomik yüke yol açmaktadır (Lusić 2001, Jensen et al. 2008, Obermann et al. 2008). ABD'de yapılan retrospektif bir çalışmada migrenli ailelerle, onlarla uyumlu migreni olmayan ailelerin yıllık sağlık giderleri karşılaştırıldığında migrenli ailelerin sağlık gideri migreni olmayanlardan %70 daha yüksek bulunmuştur (Lusić 2001, Stewart et al. 1994, Bigal et al. 2000). Başka çalışmalarda da doğrudan ve dolaylı olarak migrenin yıllık ekonomik yükü ABD'de 23 milyar dolar olarak belirlenmiştir (Stovner et al 2007). Diğer primer başağrılarının ekonomik yükü bu rakamların dışındadır. Anlaşılacağı üzere toplumda çok yaygın olarak rastlanan, kişilerin yaşam kalitesini bozan ve sosyal yaşamını derinden etkileyen, üstelik kişisel olduğu kadar toplumsal açıdan da ciddi ekonomik yük oluşturan primer başağrıları ve özellikle migren başağrıları birçok yönü ile araştırmalara konu olmuştur (Stewart et al. 1994, Bigal et al. 2000, Nye et al 2015). Aslında bu ağrılar çok eski çağlardan bu yana bilinse de gerek yaşamsal tehdidi olan hastalıkların önceliği gerek teknolojik gelişmelerin yetersizliği primer başağrıları

konusundaki bilgi birikiminin yavaş ve doyurucu olmadığını ortaya koymaktadır (Bigal et al. 2000, American College of Emergency Physicians, ACEP 2002, Nye et al 2015, Hainer et al. 2013). Son 40 yılda konuya ilgi ve desteğin artması sonucunda primer başağrıları ve özellikle migren konusunda yapılan araştırmalarla önemli değişim ve gelişimler olduğu açıkça anlaşılır (Hainer et al. 2013, Silberstein et al. 2000, Chou et al. 2018).

### **2.2.2. Uluslararası Başağrısı Sınıflandırması (IcHD-3)**

#### ***Başağrıların sınıflandırılması***

Başağrısı sınıflaması, doğru tanı ve tedavinin yanısıra bilimsel araştırmalarda ortak bir dil kullanımı olması açısından ilk olarak 1962 yılında “*Ad Hoc Committee of the National Institute of Health*” tarafından yapılmıştır. Yapılan yeni çalışmalar zaman içinde sınıflamayı geçersiz kılmış ve 1985’te *International Headache Society (IHS)* adında bir komite kurulmuş ve 1988’de *International Headache Classification Committee (IHCC)* tarafından başağrısı tanısında standart oluşturan, yeni ve yapılandırılmış başağrısı tanı ölçütleri ICHD-1 olarak yayınlanmıştır. ICHD-1 tüm dünyada yaygın kullanım ve kabul görmüş, DSÖ tarafından kabul edilmiş ve Uluslararası Hastalık Sınıflamasına eklenmiştir. Süreç içinde yeni başağrıların tanımlanması, teknoloji ile birlikte baş ağrılarının kategorilerinin değişmesi gibi nedenlerle 2004 ve 2013 yıllarında IHCC başağrısı tanı ölçütlerini ve sınıflamayı revize etmiştir. 2013’te, ICHD-3 beta versiyonu ve son olarak mevcut kullanımda olan 2018’de ICHD-3 yayımlanmıştır. ICHD sınıflandırma sisteminde baş ağrıları birincil/primer ve ikincil/sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (TNDBÇG 2018).

Uluslararası Başağrısı Topluluğu’nun ICHD-3 (2018) sınıflandırması ana başlıkları ile şu şekildedir (IHS 2018):

#### **A. Birincil/Primer başağrıları**

1. Migren
2. Gerilim tipi başağrısı
3. Trigeminal otonomik başağrıları

4. Diğer primer başağrısı sendromları

### **B. İkincil/Sekonder başağrıları**

5. Baş ve/veya boyun travmasına bağlı başağrısı

6. Kranial veya servikal damarsal bozukluklara bağlı başağrısı

7. Damarsal olmayan intrakranial bozukluklara bağlı başağrıları

8. Madde kullanımı veya kesilmesine bağlı başağrısı

9. Enfeksiyona bağlı başağrısı

10. Homeostaz bozukluğuna bağlı başağrısı

11. Kranialyum, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz veya kranial yapıların bozukluklarına bağlı başağrısı ya da yüz ağrısı

12. Psikiyatrik bozukluklara bağlı başağrısı

### **C. Ağrılı kranial nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve diğer başağrıları**

13. Ağrılı kranial nöropatiler ve diğer yüz ağrıları

14. Diğer başağrısı bozuklukları (sınıflandırılmayan)

## **2.2.3. Birincil/Primer Başağrıları**

### **2.2.3.1. Migren**

Migren sıklıkla tek taraflı, şiddetli, zonklayıcı veya pulsatil kaliteye sahip bir başağrısıdır. Özellikle frontotemporal ve periorbital bölgeye yerleşir. Atak süresi 4-72 saat arasındadır. Başağrısına bulantı, kusmanın yanısıra ışık veya ses hassasiyeti de eşlik eder. Pek çok kişi, ataklar sırasında fotofobi veya fonofobi olduğunu bildirerek bu tür migren hastalarını karanlık, sessiz bir odada uzanarak rahatlamaya yöneltir. Ataklar sırasında ozmofobi ve kutanöz allodini gibi ek migrenöz özellikler ortaya çıkabilir (Poyiadji et al. 2020, Baykan ve ark. 2007). Çoğu atak uykuda düzelerken, stres ve fiziksel aktivite ile şiddetlenir. Yaşamları boyunca bu özelliklere sahip en az 5 başağrısı atağı migren tanısı için gereklidir (TNDBÇG 2018).

Migren, en sık görülen baş ağrısı tiplerinden biri olup, prevalansı kadınlarda %24.7 ve erkeklerde %8.5'dir (IHS 2018). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, nöroloji polikliniğine ayaktan başvuran hastaların 3'te 1'inin baş ağrısı ile başvurduğu ve bu hastalar içindeki migren prevalansının %24,9 olduğu saptanmıştır (Baykan ve ark. 2007).

Migren baş ağrılarının yaklaşık %85'i aurasız, %15'i auralı migrendir. Aura, baş ağrısından önce başlayan ve 60 dakika içinde kendini sınırlayan, geçici nitelikte olan görsel, duysal, dil, motor ve beyin sapı bulgularını içeren nörolojik şikayetlerdir. Migren tetik faktörleri arasında stres, menstrüasyon, görsel uyaranlar, hava değişiklikleri, nitratlar, açlık, şarap ve uykusuzluk yer almaktadır (Lipton et al. 2001, Chou et al. 2018, Cutrer 2006, Ashina 2020).

Migren ataklarında prodrom, aura, baş ağrısı ve postdrom dönemi olarak adlandırılan 4 farklı evre söz konusudur. Baş ağrısı sürecinde öncelikle trigeminal ve üst servikal sinirlerin aktivasyonunun rolü söz konusudur. Aktivasyon sonrası ise ikincil damarlarda oluşan genişleme ve nörojenik inflamasyon zonklayıcı karakterde baş ağrısına sebep olmaktadır. trigeminal ve üst servikal sinirlerin aktivasyonunu başlatan mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte bu süreçte kortikal yayılan depresyonun (KYD) doğrudan rol oynadığı görüşü mevcuttur. Migrenin oluşma sürecini aydınlatılmak için yapılan deneysel araştırmalar KYD üzerinden devam etmektedir (Kirchmann et al. 2006, Bolay ve ark. 2003, Me et al. 2009, Bolay et al. 2002).

KYD, tüm nöron ve glia hücrelerini etkileyerek beyin parankiminde 2-6 mm hız ile ilerleyen ve kortekse yayılan depresyon dalgasıdır. Yapılan manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) ve pozitron emisyon tomografi incelemeleri sonucu aura belirtilerinin oluşmasına neden olan mekanizmanın, yayılan kortikal depresyonun dalgalarıyla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kortikal potansiyelin azalması, ekstrasellüler iyon yoğunluğunun artması, glutamat gibi eksitatör nörotransmitterlerin artışıyla nöronal uyarılabilirlikte artış meydana gelir. Sonrasında kan akımında azalmayla yavaş yayılım gösteren dalganın, serebral kortekste ilerlemesi meydana gelir. Kortikal yayılım gösteren depresyonun nörojenik inflamasyona neden olduğu, trigeminal sinir uçlarını aktive ettiği, beyin sapındaki



ağrıya duyarlı çekirdekleri uyardığı saptanmıştır. Bu durum migren aurasının başağrısını tetikleyebildiğini düşündürmüştür. Kortikal yayılan depresyonun metalloproteinaz aktivasyonuna neden olup, vasküler geçirgenlikte artış sağladığı bildirilmiştir (Coşkun 2008, Bendtsen et al. 2006).

Migren ile ilgili genom çalışmaları sonucu, 40' in üzerinde DNA sekansı varyantı tanımlanmış ve migrenin “metal iyon homeostazi” ile de güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. ACE2'nin metalloproteinazlardan biri olduğu ve ACE inhibitörlerinin migren sıklığının azaltılması için etkili profilaktik ajanlar olabileceği göz önüne alındığında, ACE2'nin başağrısı patofizyolojisindeki rolü üzerine daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Cutrer 2006, Ashina 2020, Charles 2009, Schurks et al. 2006).

#### **2.2.3.2. Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA)**

Gerilim Tipi Başağrısı (GTBA), 30 dakika-7 gün arası oldukça değişken sürelerde görülen, kronikleşebilen bir başağrısıdır. Her atak ve her hasta da değişebilmesine rağmen sıklıkla bilateral yerleşme eğilimindedir. Nadiren zonklayıcı tarzda başağrısı görülebilir. Başağrısı tek taraflı olarak hastaların %10- 20'sinde görülmektedir. Künt, baskılayıcı, sıkıştırıcı karakterde, orta şiddette ve fiziksel aktivite ile tetiklenmeyen bir başağrısıdır (Bolay et al. 2002).

GTBA primer başağrıları içinde en sık olmasına rağmen, hekime başvuru sıralamasında ilk sırada migren gelmektedir. Yaşam boyu prevalansı %86'lara kadar çıkabilmektedir.

Ağrının periferik sinir sistemi kaynaklı mı yoksa merkezi sinir sistemi kaynaklı mı olduğu net değildir. Miyofasiyal mekanizmalar, stres ile nosisepsiyon uyarılabilirliğinin artması ve emosyonel duygudurum ile endojen anti nosiseptif sistemindeki baskılanma olası potofizyolojik mekanizmalardır. (Bendtsen et al. 2000, Jensen 2003, Güneş ve ark. 2012).

#### **2.2.3.3. TRİGEMİNAL OTONOMİK BAŞAĞRILARI**

Trigeminal otonomik sefaljiler (TAC), ipsilateral kraniyal otonomik özelliklerle ilişkili olarak ortaya çıkan tek taraflı trigeminal dağılım ağrısı ile karakterize bir grup

birincil başağrısı bozukluklarıdır (Garza et al. 2012, Benseñor et al. 2008). TAC'ler, küme başağrısı, paroksizmal hemikranya, kısa süreli tek taraflı nevraljiform başağrısı atakları ve hemikrania kontünya'yı içerir (Tai et al. 2012).

#### **2.2.3.3.1. Küme başağrısı**

Küme tipi başağrısı (KBA), şiddetli başağrısı atakları ve eşlik eden tipik otonom bulgularını içeren bir grup idiyopatik başağrısına, trigeminal otonomik sefalaljilere aittir. KBA, otonomik fenomenin eşlik ettiği, tek taraflı, orbital, supraorbital veya temporal bölgelerde kümelenen, 15 -180 dakika arasında süren şiddetli başağrısı olarak tanımlanır. Konjunktival hiperemi, lakrimasyon, rinore, yüzde terleme, miyozis, pitozis gibi otonomik bulgular başağrısı ile aynı taraflı ve eş zamanlı görülür (Güneş ve ark. 2012, Kamışlı ve ark. 2009, Şen ve ark. 2014).

Küme başağrısının patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamış olup, atakların belirli zaman aralıklarında kümelenmesi, viral veya alerjenik uyaranlar gibi dönemsel dış uyaranlarla tetiklenen bir mekanizmayla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Özellikle patofizyolojide suçlanan hipotalamus, trigeminovasküler sistem ve genetik yatkınlık üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalar uyku, ışık ve sirkadiyan ritim gibi faktörlerin trigeminal otonomik sistem aktivasyon eşiğini düşürerek atağı tetikleyebildiği göstermiştir (Erdal ve Kutlu 2015). Küme başağrısı, migrende olduğu gibi trigeminovasküler sistemin aktivasyonu sonucu meydana gelmesine rağmen baskın otonom bulguların trigeminal otonomik sistem aracılığıyla tetiklenmesi sonucu farklı bir klinik tablo ile prezente olur.

Küme başağrısına benzeyen klinik atakları olan hastalarda, nedensel bir ilişki genellikle belirsiz olmasına rağmen, ilişkili kraniyal lezyonlar bildirilmiştir (De Fusco et al. 2003). Sekonder küme başağrısı semptomları olan tüm hastaların bir kraniyal lezyonu dışlamak için nörogörüntülemeye sahip olması gerektiği çalışmalarda gösterilmiştir (Nesbitt ve Goadsby 2012, May et al. 2018, Russell 2004, Favire et al. 2007, IHS 2018).

#### **2.2.3.3.2. Paroksizmal hemikraniya**

Paroksizmal hemikrani (PH); 2–30 dakika süren ve günde birkaç kez ortaya çıkan, orbital, supraorbital, temporal veya bu bölgelerin herhangi bir kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan şiddetli ve tek taraflı baş ağrısı atakları ile karakterizedir. Ataklar genellikle ipsilateral konjunktival hiperemi, lakrimasyon, rinore, terleme, myosis, pitosis ve / veya göz kapağı ödemi gibi küme baş ağrısına benzer özellik içerir (Sjaastad ve Dale 1976, IHS 2018).

Bu başlıkta incelediğimiz baş ağrısı ilk olarak 1976' da Norveçli nörologlar Ottar Sjaastad ve Inge Dale tarafından tanımlanmıştır (Sjaastad ve Dale 1976, IHS 2018).

#### **2.2.3.3.3. Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek taraflı nöraljiform baş ağrısı**

Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek taraflı nevralfiform baş ağrısı; ağrı olduğu dönemde günde en az bir kez, tek taraflı, orta yada şiddetli, saniyeler ile dakikalar arasında süren baş ağrısıdır. Baş ağrısına sıklıkla lakrimasyon ve aynı gözde konjunktival hiperemi eşlik etmektedir (Sjaastad et al. 1989, TNDBÇG 2018).

#### **2.2.3.3.4. Hemikraniya kontünya**

Hemikraniya kontünya, ağrıya eşlik eden aynı taraflı hiperemi, lakrimasyon, rinore, terleme, miyosis, pitosis ve / veya göz kapağı ödemi ve / veya huzursuzluk veya ajitasyon gibi bulguların olduğu kalıcı, tek taraflı bir baş ağrısıdır. Baş ağrısı indometasine duyarlıdır (Sjaastad ve Spierings 1984).

#### **2.2.3.3.5. Diğer trigeminal otonomik sefaljiler**

Kısa süreli tek taraflı nevralfiform baş ağrıları tek taraflı, keskin, çok şiddetli ve en kısa süren baş ağrılarıdır. Otonomik belirtilerin varlığına göre *Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Cranial Autonomic Symptoms* (SUNA) ve *Short lasting Unilateral Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing* (SUNCT) olarak iki alt kategoride incelenir (Williams and Broadley 2008).

#### **2.2.3.4. Nadir Primer Baş Ağrıları**

Nadir primer baş ağrıları; altta yatan organik bir patolojinin olmadığı fakat klinik olarak diğer primer baş ağrılarının içinde sınıflandırılmayan baş ağrılarıdır (Robbins et al 2017, Manzoni and Torelli 2005, Ducros and Bousser 2013).

Nadir primer baş ağrıları Uluslararası Baş ağrısı Derneği tarafından fiziksel eforla ilişkili baş ağrıları, soğuk uyaran baş ağrısı gibi doğrudan fiziksel uyarana atfedilen baş ağrıları, primer saplanıcı baş ağrısı ve Nummuler baş ağrısının yer aldığı epikraniyal baş ağrıları ve son olarak hipnik baş ağrısı ve yeni günlük ısrarcı baş ağrısı olmak üzere dört kategori olarak sınıflandırılmıştır (Holle et al. 2013, Boivie et al. 2006).

Diğer birincil baş ağrılarının patofizyolojisine yönelik birçok görüş olsa da altta yatan mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır (Narouze 2016, Ducros and Bousser 2013, Hensel et al. 2019, Cuadrado et al. 2016, Schwartz et al. 2013).

#### **2.2.4. İkincil/Sekonder Baş Ağrıları**

Sekonder baş ağrıları; altta yatan organik bir patoloji sonucu oluşan baş ağrısı olarak tanımlanmıştır (Bigal et al. 2000). Baş ağrısı ile başvuran hastalarda, altta yatan ciddi bir bozukluğu düşündüren belirtilere karşı hekimler oldukça dikkatli olmalıdır (ACEP 2002). Brezilya'da yapılan bir çalışmada, baş ağrısı ile başvuran hastaların %39'unda ateş, hipertansiyon, sinüzit gibi sistemik nedenlere ikincil baş ağrısı gelişirken, %5 hastada ise travma sonrası, servikal omurga hastalıkları ya da intrakraniyal lezyonlar gibi nörolojik bir hastalık sonrası oluşan ikincil baş ağrısı bildirilmiştir (Chou 2018).

##### **2.2.4.1. Baş ve/veya Boyun Travmasına Bağlı Baş Ağrısı**

Gerilim ya da migrenöz karakterde olan, travma ya da yaralanma ile arasında yakın ilişki bulunan en sık ikincil baş ağrısıdır. ICHD-3'e göre travma ya da yaralanmayı takiben 7 gün içinde veya bilincin yeniden kazanılmasından sonraki 7 gün içinde ve/veya ağrıyı hissetme ve bildirme yeteneğinin geri kazanılmasından sonraki 7 gün içinde gelişmiş olan yeni baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda travma sonrası başağrısının patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamış olsa da, üzerinde durulan mekanizma travma sonrası oluşan aksonal hasar ile hücresel düzeyde iyon değişiklikleri meydana gelmekte ve aşırı salınan nörotransmitter maddeler sonucu serebral bioaktivitede azalmakta ve kan beyin bariyerinin geçirgenliği değişkenlidir. Bu olaylar, inflamasyona ve nöroendokrin cevaplarda değişikliklere neden olarak başağrısını oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (Ashina et al. 2019).

#### **2.2.4.2. Kraniyal veya Servikal Vasküler Bozukluklarla İlişkilendirilen Başağrısı**

Kraniyal ve servikal vasküler bozukluklara bağlı başağrısı; ICHD-3'e göre akut iskemik serebrovasküler bozukluklara bağlı başağrısı, non-travmatik intrakraniyal kanamaya bağlı başağrısı, rüptüre olmamış damarsal malformasyona bağlı başağrısı, arterite bağlı başağrısı, servikal karotis veya vertebral arter patolojisine bağlı başağrısı, serebral ven trombozuna (SVT) bağlı başağrısı ve diğer intrakraniyal vasküler bozukluklara bağlı başağrısı, genetik vaskülopatiyeye bağlı başağrısı, hipofizer apopleksiye bağlı başağrısı olarak ikincil başağrıları içinde sınıflandırılmıştır (Kapoor 2013).

#### **2.2.4.3. Non-Vasküler İntrakraniyal Bozukluklarla İlişkilendirilen Başağrısı**

Non-vasküler intrakraniyal bozukluğa bağlı başağrısı, temel olarak kafa içi basınç değişikliği sonucu oluşan, patofizyolojik sürecin net olarak aydınlatılamadığı ikincil bir başağrısıdır. Tanım olarak, başağrısının intrakraniyal bozuklukla yakın bir zamansal ilişki içinde ortaya çıkması gerekir. Bu başağrısı bozukluklarının büyük kısmına yüksek veya düşük beyin omurilik sıvısı basıncı neden olmakta iken; kalan kısmına ise nörosarkoidoz, aseptik menenjit ve lenfositik hipofizit gibi bulaşıcı olmayan enflamatuvar hastalıklar veya intrakraniyal neoplazmler neden olmaktadır. Tüm bu bozuklukların klinik görünümü çeşitli olabilir ve sıklıkla birincil baş ağrılarının özelliklerini taklit eder ve bu durum tanının gecikmesine neden olabilir (Obermann et al. 2011).

#### **2.2.4.4. Madde Veya Yoksunluğu İle İlişkilendirilen Başağrısı**

Alkol, NO, karbon monoksit, kokain, kafein ve monosodyum glutamat gibi maddelerin alımı ya da hızlı kesilmesi sonrası başağrısı ortaya çıkabilir. Aynı zamanda tedavi amacıyla kullanılan bazı ilaçların kronik kullanımı, ilaç aşırı kullanımı başağrısı olarak bilinen başağrısına da neden olabilir. Başağrısı ayrıca ilaç kesilmesinin sonucunda da olabilir. Tüm bu grupta yer alan başağrıları madde veya yoksunluğu ile ilişkili başağrısı olarak tanımlanır. Başağrısı ile ilaç ya da madde arasında ki ilişki net değildir (Salokangas et al 2002).

Araştırmalara göre, genel nüfusun %1-3'ünün her gün, %7'sinin haftada en az bir kez analjezik kullandığı saptanmıştır. Nöroloji polikliniklerine başağrısı ile başvuran hastalarda ilaç aşırı kullanım başağrısı sıklığı %4'e kadar çıkmaktadır (Gormley et al. 2016). İlaç aşırı kullanımına bağlı başağrısı, aşırı kullanılan ilacın tükenmesine bağlı gelişen bir tür rebound ağrıdır. Patofizyolojisi henüz tam açıklanmamıştır. Santral sensitizasyonun önemli rol oynadığına dair kanıtlar saptanmıştır (Kaya ve Kaya 2007, Tae-Jin Song et al. 2016). Migren patofizyolojisinde görülen kortikal depresyonun İAKB'de de görüldüğü saptanmıştır. Nörofizyolojik çalışmalarda somatosensöriyel ve vizüyel korteks nöronlarında eksitabilite olduğu saptanmıştır (Baker et al. 2020, Toom et al. 2021).

#### **2.2.4.5. Enfeksiyon İle İlişkilendirilen Başağrısı**

Başağrısı, enfeksiyonun sık izlenen bulgularından birisidir. Enfeksiyona atfedilen başağrısında altta yatan birçok olası mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan intrakraniyal lezyonlar özellikle abseler ile intrakraniyal ağrı üreten yapıların doğrudan uyarılması, santral sinir sistemi enfeksiyonları sonucu pakimeninks ve leptomeninkslerin hasarına bağlı ya da intrakraniyal basınç artışına bağlı olarak başağrısı ortaya çıkabilir. Başağrısının genellikle ciddi, bazen yaşamı tehdit eden enfeksiyöz hastalıkların ilk veya baskın semptomu olduğu epidemiyolojik çalışmalarda vurgulanmıştır. Yaşamı boyunca kişinin enfeksiyona bağlı başağrısı yaşama olasılığı %60 olarak tahmin edilmektedir. Sağlık sistemi için önem arzeden ve toplumda bu denli sık görülen enfeksiyona bağlı başağrısına sistematik bir

yaklaşım ihtiyacı ortaya çıkmıştır (Obermann and Katsarava 2008, Chou 2018, Zhu et al. 2020, Berkhout 2008, Jaijakul et al. 2012, Scheld et al. 2002).

Baş ağrısı semptomu olan hastalarda viral MSS enfeksiyonu nadirdir. Menenjit veya ensefalit yokluğunda, sistemik viral bir enfeksiyonun neden olduğu ve geçici olarak ortaya çıkan baş ağrısı klinik olarak iyi bilinir ve ayrı bir başlık olarak ICHD-3 sınıflandırmasına dahil edilir. Uluslararası Baş ağrısı Bozuklukları Sınıflaması-3'e göre; baş ağrısı, ateş, boyun sertliği, ışık duyarlılığı, bulantı ve kusma gibi bulguların viral menenjit ya da ensefalitin bir sonucu olarak oluştuğundan şüphelenilmektedir (Baker et al 2020). Enfeksiyona atfedilen baş ağrısı genellikle aktif enfeksiyonun sonucu oluşur ve enfeksiyonun ortadan kaldırılmasından sonraki 3 ay içinde düzelir. Bazı durumlarda, patojene göre, enfeksiyonun etkin tedavi edilememesi durumunda aktif olarak kalır. Bu vakalarda baş ağrısı 3 ay ve uzun sürerse enfeksiyona atfedilen baş ağrısı kronik olarak adlandırılır. Çok nadir vakalarda, enfeksiyon düzelmesine rağmen, baş ağrısı giderilmez ve 3 aydan sonra bu tür baş ağrısı kalıcı baş ağrısı olarak adlandırılır (Jensen and Stovner 2008, Silberstein and Rosenberg 2000, Chou 2018, Zhu et al. 2020, Berkout 2008, Jaijakul et al. 2008, IHS 2018).

Enfeksiyona atfedilen baş ağrısında ICDH-3'te yer alan tanı kriterleri;

A.C kriterini karşılayan baş ağrısı

B.Baş ağrısına neden olduğu bilinen bir enfeksiyon veya enfeksiyon sekeli teşhis edildi

C.Aşağıdakilerden en az ikisi ile gösterilen nedensellik kanıtı:

1.Baş ağrısı enfeksiyonun başlamasıyla zamansal ilişki içinde gelişmiştir

2.Aşağıdakilerden biri veya her ikisi:

- Baş ağrısı, enfeksiyonun kötüleşmesine paralel olarak önemli ölçüde kötüleşti
- Baş ağrısı, enfeksiyonun iyileşmesine veya çözülmesine paralel olarak önemli ölçüde düzeldi veya düzeldi

3.Baş ağrısı, enfeksiyon için tipik özelliklere sahiptir

D.Başka bir ICHD-3 teşhisi ile daha iyi açıklanamaz (IHS 2018).

Kafa içi enfeksiyonlarda, başağrısı genellikle ilk ve en sık karşılaşılan semptomdur. Yaygın ve fokal nörolojik belirtiler veya değişmiş zihinsel durum ile ilişkili yeni bir başağrısının ortaya çıkması, ateş hissi, boyun sertliği olmasa bile kafa içi bir enfeksiyona dikkat çekmelidir (Berkout 2008, Jaijakul et al. 2008, Scheld et al. 2002). Sistemik enfeksiyonlarda başağrısı genellikle göze çarpmayan bir semptomdur. Enfeksiyon tanısı koydurmada spesifik değildir enfeksiyonda çoğunlukla ateş, genel halsizlik ve diğer sistemik semptomlar hakimdir. Bazı sistemik enfeksiyonlar, özelliklede grip, ateş ve diğerler semptomlara ek olarak başağrısı semptomuna sahiptir. Bulaşıcı hastalıklarda, başağrısı ateşe bağlı olabilir ancak ateşin olmaması durumunda da başağrısı ortaya çıkabilir (Roos 2014, Levine and Rapalino 2001).

Beyin apselerinin en yaygın predispozan koşulları otitis veya mastoidittir. Başağrısı, semptomatik COVID-19 hastalarının yaklaşık %6 ila %10'unda bildirilmiştir. Meningeal inflamasyonun fiziksel belirtileri, klinisyenlerin menenjitini doğru bir şekilde yönetmesine veya dışlamasına yardımcı olmaz. İntrakraniyal enfeksiyona atfedilen baş ağrıları ayrıca Uluslararası Başağrısı Bozuklukları Sınıflandırması, 3. baskıda 4 alt tipe ayrılmıştır. Başağrısı çoğu durumda enfeksiyonun çözülmesiyle geçer ve başağrısı, yalnızca birkaç hastada neden olan enfeksiyonun çözülmesinden sonra 3 aydan fazla sürebilir. Bununla birlikte, önceden kafa içi enfeksiyonu olan hastalarda 1 yıllık başağrısı çekme prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olmadığını göstermiştir (IHS 2018, Poncet-Megemont et al. 2020, Coranna et al. 2020, Trigo López et al.2020, Porta-Etessam et al. 2020).

CNS enfeksiyonlarında başağrısının kaynağı tam net anlaşılamamıştır. Başağrısı, diğerlerinin yanı sıra bağlantılı intrakraniyal hipertansiyon sendromlu olgular, kimyasal meningeal tahriş ve doğrudan aktivasyonu ağrı üreten yapılar ve trigeminovasküler sistem ile bağlantılıdır. Beyin ödemi, beyin apseleri ve diğer yer kaplayan beyin lezyonları ile ilişkili artan kafa içi basıncı, meninkslerin mekanik olarak uyarılmasına yol açabilir. CNS'yi içeren bulaşıcı hastalıklar, meninkslerin çekilmesine ve mekanik duyarlı reseptörlerin uyarılmasına neden olan farklı derecelerde intrakraniyal hipertansiyona neden olabilir. Bunun yerine, meningeal irritasyon, dural nöronların mekanik, termal ve kimyasal uyarılarla aktivasyonu



aracılık eder (Roos 2014, Levine and Rapalino 2001, Siberstein and Marcelis 1992, Miyazawa et al. 2003, Logan and MacMahon 2008). Deneysel çalışmalardan elde edilen bir dizi bulguya dayanarak, doğrudan ve meningeal sinir liflerinin dolaylı olarak uyarılması, prostaglandinler ve NO gibi bakteriyel toksinlerin ve ağrı ve iltihap aracılarının üretimine ve nöropeptitlerin salgılanmasına bağlıdır; ikincisi kan akışında bir artışa neden olabilir, muhtemelen meninksleri innerve eden afferent aksonlardan nöropeptidlerin lokal perivasküler salınımına aracılık eder. (Hosseini et al. 2018, Li et al. 2004, Sylaja et al. 2003, Bradshaw and Venkatesan 2016, Koedel et al. 2010, Scheld et al. 2002).

#### **2.2.4.6. Homeostazi Bozuklukları İle İlişkilendirilen Başağrısı**

Organizmanın iç koşulların sabit kalması için dış uyaranlara uyum sağlaması homeostaz olarak tanımlanır. Bu dengenin bozulması ile başağrısı oluşabilir. Uluslararası Başağrısı Derneği'nin (Plante et al. 2021) sınıflandırmasıyla tanımlanan bir homeostaz bozukluğuna atfedilen başağrısı, metabolik bir rahatsızlık sırasında ortaya çıkan ve metabolik durumun normalleşmesinden sonra kaybolan başağrısı olarak tanımlanmaktadır. Başağrısına neden olduğu bilinen ana homeostaz bozuklukları, hipoksi ve / veya hiperkapni, hemodiyaliz, arteriyel hipertansiyon, hipotiroidizm, açlık ve kardiyak sefalaljiyi kapsamaktadır. Altta yatan neden düzeldiğinde sıklıkla başağrısı da düzelir (Grewal and Smith 2017, Lagman-Bartolome and Gladstone 2014, IHS 2018).

#### **2.2.4.7. Baş, Boyun, Gözler, Kulaklar, Burun, Sinüsler, Dişler, Ağız Veya Diğer Kraniyal Veya Fasiyal Yapıların Bozuklukları İle İlişkilendirilen Baş Veya Yüz Ağrıları**

##### **2.2.4.7.1. Orbital veya periorbital semptomları olan başağrısı**

Görme bozukluğu, periorbital ağrı veya oftalmoplejili başağrısı, akut açı kapanması glokomunu, enfeksiyonu, iltihabı, kavernöz sinüs trombozundan veya drenaj yapan arteriyovenöz malformasyondan veya yörüngeleri içeren tümörden vasküler tıkanıklığı gösterebilir (Friedman 2008).

#### **2.2.4.7.2. Horner sendromu ve / veya nörolojik defisit ile akut veya subakut boyun ağrısı veya başağrısı:**

Servikal arter diseksiyonu genellikle boyun ağrısı veya başağrısı gibi lokal semptomlarla ilişkilidir ve sıklıkla iskemik inme veya geçici iskemik atakla sonuçlanır (Lyrrer et al. 2008, Silbert et al. 1995).

#### **2.2.4.7.3. Şüpheli menenjit veya ensefalit ile birlikte başağrısı:**

Ense sertliği olan veya olmayan ateş, zihinsel durumda değişiklik, merkezi sinir sistemi enfeksiyonunu gösterebilir (Berkhout 2008, Jaijakul et al. 2012).

#### **2.2.4.7.4. Global veya fokal nörolojik defisit veya papilödem ile birlikte başağrısı**

Başağrısı, bilateral papilödem, fokal nörolojik defisit veya tekrarlayan bulantı ve kusma atakları eşlik ettiğinde şüphelenilmesi gereken kafa içi basınç artışının birincil semptomudur (Adelman 1998).

#### **2.2.4.8. Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkilendirilen Başağrısı**

Başağrısı, psikiyatrik hastalık ile ortaya çıkmış ise, psikiyatrik bozukluk ile ilişkili sekonder baş ağrıları içinde yer almalıdır. Psikiyatrik hastalık öncesinde primer başağrısı özelliklerine sahip olan baş ağrılarının, sıklığında artışı, kronikleşme ve şiddette artma oluyor ise psikiyatrik hastalık ile ilişkili kabul edilmelidir. Aralarında belirgin ilişki kurulamadığı durumlarda, primer başağrısı ve psikiyatrik hastalık ayrı değerlendirilmelidir. Epidemiyolojik çalışmalar, başağrısı ile psikiyatrik hastalıkların birlikteliğinin oldukça sık olduğunu göstermiştir. Psikiyatrik bozukluğa neden olan başağrısının, başağrısına neden olan psikiyatrik bozukluğun veya her iki durumun ortak bir patolojik nedeni olabilir. Çalışmalarda rekürren başağrısı hastalarında genel popülasyona kıyasla psikiyatrik bozuklukların daha sık görüldüğü ve psikopatoloji görülme oranının arttığı ve klinik popülasyonlarda, olduğundan fazla temsil edildiği gösterilmiştir. Psikiyatrik komorbidite, sıklıkla başağrısı tedavisini zorlaştırmakta ve başağrısı tedavisi için kötü prognoza işaret etmektedir (Lampl et al.2016, Tai et al. 2012, TNDBÇG 2018).

### **2.2.5. Kraniyal Nevraljiler Ve Yüz Ağrılarının Santral Nedenleri**

Servikojenik başağrısına, servikal omurga ve onu oluşturan kemik, disk ve/veya yumuşak doku elemanlarındaki bir bozukluk neden olur ve buna genellikle her zaman olmasa da boyun ağrısı eşlik eder. Servikojenik başağrısı terimi ilk olarak tıbbi literatüre tanı kriterlerine göre sınıflandırılmamış başağrısı olan hastaları tanımladı. Sinirin anestezi blokajı ile ağrı geçici olarak azaltılır veya ortadan kaldırılır (Boivie and Casey 2006, Nicholson 2004).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular, 06.04.2020 ile 10.08.2020 tarihleri arasında SB Sakarya Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, hastaneye yatırılarak takip ve tedavi gören, Sağlık Bakanlığı güncel Covid 19 rehberi temel alınarak COVID-19 tanısı alan olgulardan seçilmiştir. 234 hasta kesitsel olarak incelenmiş ve bu hastaların 196'sı çalışmaya dahil edilmiştir. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 71522473/050.01.04/138 nolu etik kurul onayı alınmıştır. Sağlık Bakanlığı'ndan 04.05.2020 tarihinde çalışma için onay alınmıştır.

#### 3.1. HASTALAR

COVID-19 olguları gerçek zamanlı olarak ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) nazofarengeal ve nazal sürüntü örneklerinin analizi ile tanımlandı (TC Sağlık Bakanlığı 2020, Salehi et al 2020, Ai et al. 2020, Huang et al. 2020). Çalışmaya kabul edilen olgulardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Hastalar başağrısı olan ve başağrısı olmayan COVID-19 olguları olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Çalışmaya alınan olgular için çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda özetlenmiştir.

##### 3.1.1. Dahil Etme Kriterleri

- *Polymerase chain reaction* (PCR) ile Sars-CoV- 2 tanısı almış olması
- Hastanın araştırmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı olur vermesi
- En az ilköğretim mezunu ya da okur yazar olması
- Yeni gelişen başağrısının olması
- Daha önceden bilinen primer ya da sekonder başağrısı tanısı olmaması
- 18 yaşında veya büyük, 85 yaşında veya küçük olması

##### 3.1.2. Dışlama Kriterleri

- Özgeçmişinde primer başağrısı tanısı ve/veya tedavi öyküsü olması
- Okur yazar olmaması
- Mental retardasyonu ya da nörobilişsel bozukluğu olması

- Sinüzit, meningoensefalit ve subaraknoid kanama gibi diğer ikincil başağrısı tanısı olması
- Yeni gelişen ilaca bağlı başağrısı olması
- Bilinç bulanıklığı olması
- Başka bir majör ağrılı durumun varlığı (ağrılı diskopati, nöropatik ağrı, eklem ağrısı vs).
- BECK depresyon ölçeğinde 17 ve üzeri puan alması
- 18 yaşından küçük, 85 yaşından büyük olması

### 3.2. YÖNTEM

Tüm olguların uygun mesafe ve kişisel koruyucu ekipman eşliğinde ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı ve nörodefisiti olan hastalar için nörogörüntüleme tetkiki planlandı. Seçilen olgular yüzyüze görüşme şeklinde COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili başağrısı sorgu formu, sosyo-demografik veri formu, görsel analog skalası (VAS) ve BECK depresyon ölçeği ile değerlendirildi. Hastalardan gözlerini kapatması istenilerek içinde kahve bulunan koku şişesini tanımlamaları istenilerek koku duyusu kayıt edildi. Tüm olgularda standart bir şekilde ayrıntılı anamnez alındı ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) incelendi. Türk Radyoloji Derneği'nin COVID-19 Toraks BT bulguları için önerdiği raporlama sistemi kullanılarak olgular Toraks BT bulguları normal, atipik, şüpheli ve tipik olarak kategorize edildi (Pekçevik ve Belet 2020, Prokop et al. 2020, Simpson et al. 2020, Ufuk ve Savaş 2020, TC Sağlık Bakanlığı 2020).

Labaratuvar değerleri olarak albumin (g/dl), CRP (mg/L), D-dimer (mcg/mL), ferritin (ml/ng), LDH (U/L), laktat (U/L), eozinofil (hücre/mcl), hemoglobin (g/dL), lenfosit (mcL), monosit (%), trombosit (hücre/mL), saturasyon (%), pH, pO<sub>2</sub> (mmHg), pCO<sub>2</sub> (mmHg), CRP/albumin (CAR), eozinofil/albumin, eozinofil/lenfosit, monosit/lenfosit, nötrofil/lenfosit ile olgular değerlendirildi. D-dimer testi için floresan immünoassay kullanılarak çapraz bağlı fibrin bozunmasının kantitatif tayini etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) antikoagüle plazmada D-dimer içeren ürünler ile gerçekleştirildi (referans değerleri <0,50 mcg / mL). Olguların ortalama servis yatış süreleri, yoğun bakım geçiş süreleri, entübasyona geçiş ve entübe süreleri ile exitus olma durumları kayıt edildi.

Baş ağrılı olgularda görsel analog skala'sına (VAS) (Downie et al. 1978, Wewers and Lowe 1990) göre başağrısı şiddeti hafif, orta, şiddetli olarak üç grup olarak tanımlandı. Günlük başağrısı ataklarının süresi saat olarak belirtildi. Başağrısı sıklığı, hastanede kaldıkları 7 gün boyunca başağrılı olan günler ve saatler olarak kaydedildi. Hastalara ait demografik veriler yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), medeni durum, eğitim durumu olarak kayıt edildi. Sigara kullanımı ve süresi sorgulandı. Olguların eşlik eden hastalıkları ve kullanmış olduğu ilaçları ayrıntılı olarak dökümente edildi.

### **3.3. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

#### **3.3.1. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışma kesitsel olarak incelenmiştir. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare ( $\chi^2$  testi) test ya da Fisher exact test istatistiği ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygun olan ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "ANOVA" test yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Non-parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Kruskal-Wallis" test kullanılmıştır. Analizlerde kritik karar (p) değerinin 0,05'in altında olması anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 25.00 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

#### **3.3.2. Görsel Analog Skala (*Visual analog scale*, VAS) Değerlendirmesi**

VAS, sayısal olarak ölçülemeyen klinik belirtilere ait öznel verileri sayısal hale çevirmek için kullanılır. Beyaz bir kağıt üzerinde 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde

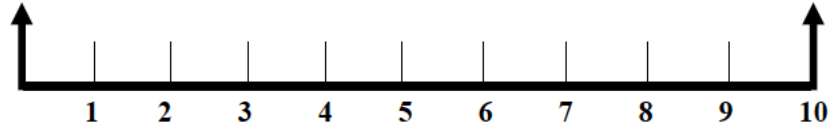
kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir (Downie et al. 1978, Wewers and Lowe 1990).

Çizgi üzerindeki değerleri saptamak için aşağıdaki şablon kullanılabilir.

#### Görsel Analog Skalası (VAS)

Hiç ağrı yok

Dayanılmaz ağrı



#### 3.3.3. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği (BDI), Dr. Aaron T. Beck tarafından yaratılmış, çoktan seçmeli 21 soruluk, depresyonun şiddetini ve belirtilerini ölçmekte kullanılan bir araçtır [303]. Son bir hafta içinde o günde dahil olmak üzere kişilerin nasıl hissettiğini sorgulamaya yöneliktir. Her gruptan bugün dâhil geçen hafta içinde nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçmesi istenilir. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her biri işaretlenir (Beck et al. 1988, Beck et al. 1961). 21 sorudan oluşan ölçekte her bir madde 0-3 arasında puan alır ve toplam puan 0-63 arasında değişir. 17 puan ve üzeri klinik depresyon olarak değerlendirilir.

Güvenilirlik çalışmasında, ölçeğin Türkçe formu güvenlik Cronbach alfa katsayısı 0,80 olarak bulunmuştur (Beck et al. 1988, Beck et al. 1961). Beck Depresyon Ölçeği EK'de yer almaktadır.

## 4. BULGULAR

Tablo 1: COVID-19 olgularında sosyo-demografik özellikler

	Genel N=196	Baş ağrısı (Yok)n=111	Baş ağrısı (Var)n=85	P
<b>Yaş (yıl) (X±s.s.)</b>	52,04±16,02	54,20±15,23	51,01±15,85	0,13
<b>Erkek</b>	49,26±15,67	49,50±15,72	48,94±15,76	0,48
<b>Kadın</b>	56,34±15,70	58,91±15,98	53,09±14,95	0,09
<b>Cinsiyet (%)</b>				
<b>Erkek</b>	119(60,7)	68(57,1)	51(42,9)	0,36
<b>Kadın</b>	77(39,3)	43(55,9)	34(44,1)	
<b>VKI (kg/m) (X±s.s.)</b>	27,94±4,63	28,28±3,75	28,03±4,78	0,27
<b>Erkek-VKI</b>	27,30±4,13	26,75±3,51	28,03±4,78	0,19
<b>Kadın-VKI</b>	28,93±5,17	29,78±5,38	27,90±4,78	0,11
<b>Sigara (%)</b>	47(24)	24 (21,6)	23(27,1)	0,43
<b>Erkek-sigara</b>	30(15,3)	16(23,5)	14(27,5)	0,48
<b>Kadın-sigara</b>	17(8,6)	8(18,6)	9(26,5)	0,29
<b>Medeni durumu (%)</b>				
<b>Bekar</b>	27(13,8)	15(13,5)	12(14,1)	0,63
<b>Evli</b>	169(86,2)	96(86,5)	73(85,9)	
<b>Eğitim durumu (%)</b>				
<b>Okur-yazar</b>	7(3,6)	5(4,5)	2(2,4)	0,34
<b>İlköğretim</b>	115(58,7)	68(61,3)	47(55,3)	
<b>Lise</b>	43(21,9)	24 (21,6)	19(22,4)	
<b>Yüksek öğretim</b>	31(15,8)	14 (12,6)	17(20)	

VKI: vücut kitle indeksi

Tablo 1’de çalışma kapsamına alınan COVID-19 olgularının sosyo-demografik özellikleri verilmiştir.

SB Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi’ne (3 Eylül 2020) göre COVID-19 tanısı alan, yatarak takip ve tedavi edilmekte olan 196 olgunun 85’inde (%43.3) yeni başlangıçlı, COVID-19 ile ilişkili baş ağrısı var idi. Olguların 111’inde (%56.7) baş ağrısı yok idi.

COVID-19 tanılı olguların ortalama yaşı 52.04 ±16.02 idi. Baş ağrısı olan olguların ortalama yaşı 51,01±15,85; baş ağrısı olmayanların 54,20±15,23 idi. Yaşın, baş ağrısı yaşama durumları ile anlamlı şekilde ilişkili olmadığı bulundu (p=0,13).

Erkek olguların ortalama yaşı 49,26±15,67 iken, baş ağrısı olan grupta 48,94±15,76; baş ağrısı olmayan grupta 49,50±15,72 idi. Erkek olguların baş ağrısı yaşama durumları ile yaşlarının ilişkili olmadığı bulundu (p=0,48).



Kadın olguların ortalama yaşı  $56,34 \pm 15,70$  iken, başağrısı olan grupta  $53,09 \pm 14,95$ ; başağrısı olmayan grupta  $58,91 \pm 15,98$  idi. Kadın olguların başağrısı yaşama durumları ile yaşları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,09$ ).

Olguların 119'u (%60,7) erkek, 77'si (%39,3) kadın cinsiyette idi. Başağrısı olan grubun 51'i (%42,9) erkek, 34'ü (%44,1) kadın cins iken, başağrısı olmayan grubun 68'i (%57,1) erkek, 43'ü (%55,9) kadın cins idi. Cinsiyet ile başağrısı yaşama durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,36$ ).

Olguların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)  $27,94 \pm 4,63 \text{ kg/m}^2$ , erkeklerde  $27,30 \pm 4,13 \text{ kg/m}^2$ , kadınlarda  $28,93 \pm 5,17 \text{ kg/m}^2$  idi. Olguların cinsiyeti ve VKİ düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,27$ ).

Başağrısı olan erkek olguların VKİ  $28,03 \pm 4,78 \text{ kg/m}^2$  iken, başağrısı olmayan erkek olguların  $26,75 \pm 3,51 \text{ kg/m}^2$  idi. Erkek olguların VKİ ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,19$ ).

Başağrısı olan kadın olguların VKİ  $27,90 \pm 4,78 \text{ kg/m}^2$ , başağrısı olmayan kadın olguların  $29,78 \pm 5,38 \text{ kg/m}^2$  idi. COVID-19 tanılı kadın olguların VKİ ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,11$ ).

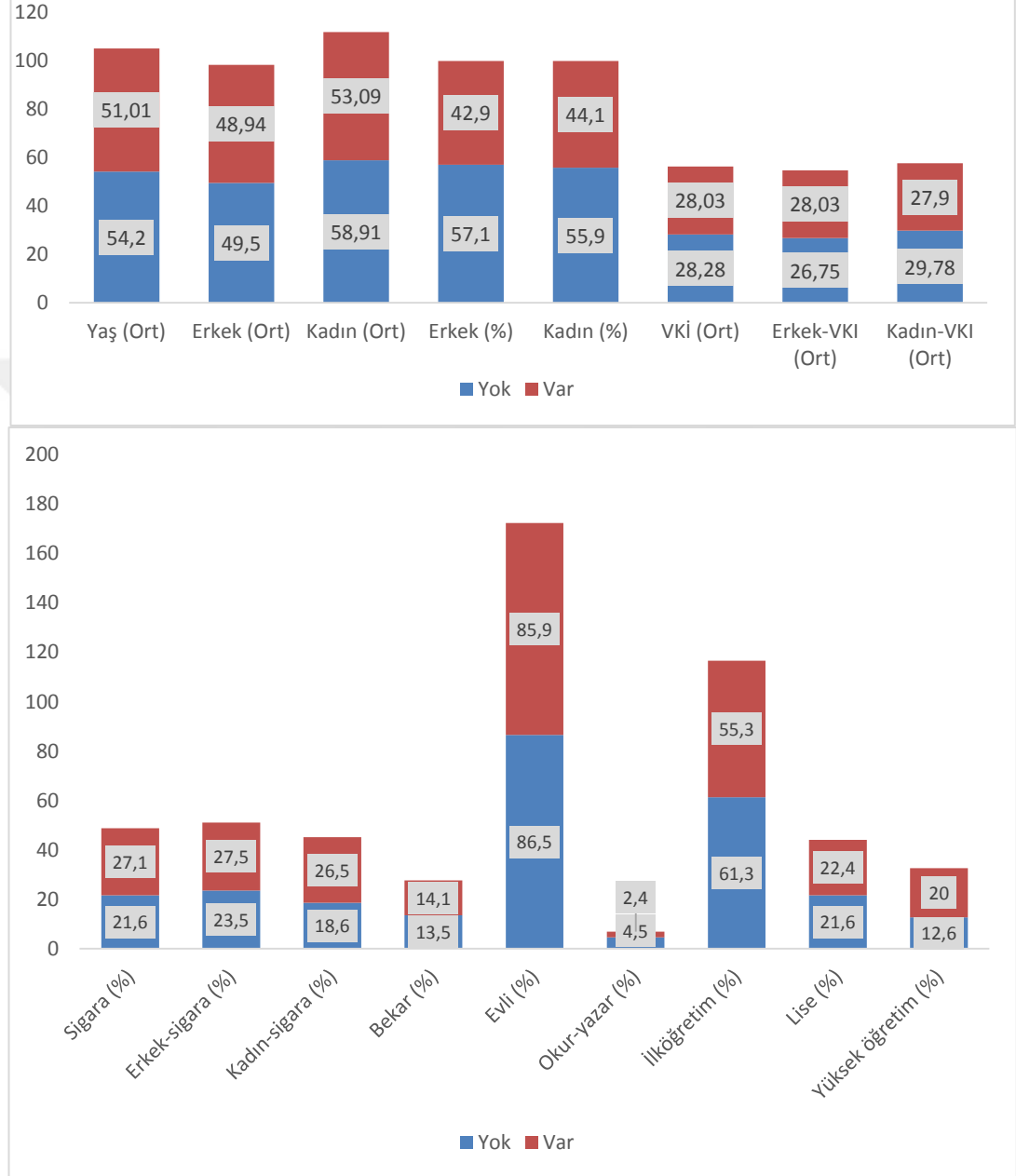
Olguların 47'sinde (%24) sigara kullanımı var idi. Sigara kullanımı olan COVID-19 tanılı olguların 23'ünde (%27,1) başağrısı var iken, 24'ünde (%21,6) başağrısı yok idi. Sigara kullanımı ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,43$ ).

Sigara kullanan erkek olguların 14'ünde (%27,5) başağrısı var iken, 16'sında (%23,5) başağrısı bulunmadı. Erkek olguların sigara kullanımı ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,48$ ).

Sigara kullanan kadın olguların 9'unda (%26,5) başağrısı var iken, 8'inde (%18,6) başağrısı yok idi. Kadın olguların sigara kullanımı ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,29$ ).

Olguların 169'u (%86,5) evli, 17'si (%13,5) bekar idi. Evli olan olguların 73'ünde (%85,9) başağrısı var iken, 96'sında (%86,5) yok idi. Olguların medeni durumları ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,63$ ).

Olguların 7'si (%3,6) okur-yazar iken, 115'i (%58.7) ilköğretim, 43'ü (%21.9) lise, 31'i (%15.8) yüksek öğretim düzeyinde eğitim almıştı. Olguların eğitim durumları ve başağrısı yaşama durumları arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ( $p=0,34$ ).



Şekil 4: COVID-19 olgularının sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Tablo 2: COVID-19 olgularında eşlik eden yandaş hastalıklar

	Genel N=196	Baş ağrısı (Yok) n=111	Baş ağrısı (Var) n=85	P
<b>Yandaş hastalık (%)</b>	86(43,9)	44(39,6)	42(49,4)	0,03*
<b>Hipertansiyon (%)</b>	46(23,5)	21(18,9)	25(29,4)	0,03*
<b>Erkek</b>	21(17,6)	9(13,2)	12(23,5)	0,01*
<b>Kadın</b>	25(32,5)	12(27,9)	13(38,2)	0,02*
<b>DM (%)</b>	27(13,8)	17(15,3)	10(11,8)	0,13
<b>Erkek</b>	12(10,1)	7(10,3)	5(9,8)	0,69
<b>Kadın</b>	15(19,5)	10(23,3)	5(14,7)	0,01*
<b>Renal hastalıklar(%)</b>	9(4,6)	7(6,3)	2(2,4)	0,23
<b>Erkek</b>	6(5)	5(7,4)	1(2)	0,35
<b>Kadın</b>	3(3,9)	2(4,7)	1(2,9)	0,31
<b>Akciğer hastalıkları(%)</b>	19(19,7)	6(5,4)	13(15,3)	0,03*
<b>Erkek</b>	13(10,9)	5(7,4)	8(15,7)	0,02*
<b>Kadın</b>	6(7,8)	1(2,3)	5(14,7)	0,04*
<b>KAH(%)</b>	19(9,7)	12(10,8)	7(8,2)	0,25
<b>Erkek</b>	8(6,7)	5(7,4)	3(5,9)	0,41
<b>Kadın</b>	11(14,3)	7(16,3)	4(11,8)	0,17
<b>SVO(%)</b>	11(5,6)	5(4,5)	6(7,1)	0,37
<b>Erkek</b>	1(0,8)	0(0)	1(2)	0,92
<b>Kadın</b>	10(13)	5(11,6)	5(14,7)	0,19

\*: p<0,05, DM; diabetes mellitus, KAH; koroner arter hastalığı, SVO; serebro vasküler olay

Tablo 2’de COVID-19 olgularında eşlik eden yandaş hastalıklar belirtilmiştir.

Olguların 86’sında (%43,9) yandaş hastalık var idi. Baş ağrısı olan olguların 42’sinde (%49,4), baş ağrısı olmayan olguların 44’ünde (%39,6) yandaş hastalık var idi. Olguların yandaş hastalıklarının olması ile baş ağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, yandaş hastalığı olan olgularda baş ağrısı olma durumunun anlamlı yüksek olduğu bulundu, (p=0,03).

Olguların 46’sında (%23,5) hipertansiyon bulundu. Baş ağrısı olan olguların 25’inde (%29,4), baş ağrısı olmayan olguların 21’inde (%18,9) hipertansiyon var idi. Olguların hipertansiyonu olması ile baş ağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, hipertansiyonu olan olgularda baş ağrısı görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p=0,03).

Hipertansiyonu olan COVID-19 tanılı erkek olguların 12’sinde (%23,5) baş ağrısı var iken, 9’unda (%13,2) yok idi. Erkek olguların hipertansiyonlarının olması ile baş ağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, hipertansiyonu olan erkek olguların baş ağrısı yaşama durumlarının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,01).

Hipertansiyonu olan kadın olguların 13'ünde (%38,2) başağrısı var iken, 12'sinde (%27,9) yok idi. Kadın olguların hipertansiyonlarının olması ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı ilişki olduğu, hipertansiyonu olan kadınların başağrısı yaşama oranlarının anlamlı olarak yüksek düzeyde olduğu bulundu ( $p=0,02$ ).

Olguların 27'sinde (%13,8) diabetes mellitus (DM) bulundu. Başağrısı olan olguların 10'unda (%11,8), olmayanların 17'sinde (%15,3) DM var idi. Olguların DM olması ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişkili olmadığı bulundu ( $p=0,13$ ).

DM'si olan erkek olguların 5'inde (%9,8) başağrısı var iken, 7'sinde (%10,3) yok idi. Erkek olguların başağrısı yaşama durumları ile DM olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmadı ( $p=0,69$ ).

DM'si olan kadınların 5'inde (%14,7) başağrısı var iken, 10'unda (%23,3) yok idi. DM'si olan kadın olguların başağrısı istatistiksel olarak düşük oranda bulundu ( $p=0,01$ ).

Olguların 9'unda (%4,6) renal hastalık bulundu. Renal hastalığı olanların 2'sinde (%2,4) başağrısı var iken, 7'sinde (%6,3) başağrısı yok idi. Renal hastalık varlığı ile başağrısı yaşama durumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,23$ ).

Olguların 19'unda (%19,7) akciğer hastalığı vardı. Akciğer hastalığı olanların 13'ünde (%15,3) başağrısı varken, 6'sında (%5,4) başağrısı yok idi. Akciğer hastalığı olan olgular ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, akciğer hastalığı olan olgularda başağrısı yaşama oranlarının istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu ( $p=0,03$ ).

Eşlik eden akciğer hastalığı olan olguların 13'ü (%10,9) erkek, 6'sı (%7,8) kadın idi. Eşlik eden akciğer hastalığı olan erkek olguların 8'inde (%15,7) başağrısı varken, 5'inde (%7,4) yok idi. Erkeklerde akciğer hastalıklarının olması ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, akciğer hastalığı olan erkek olguların başağrısı yaşama oranlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p=0,02$ ).

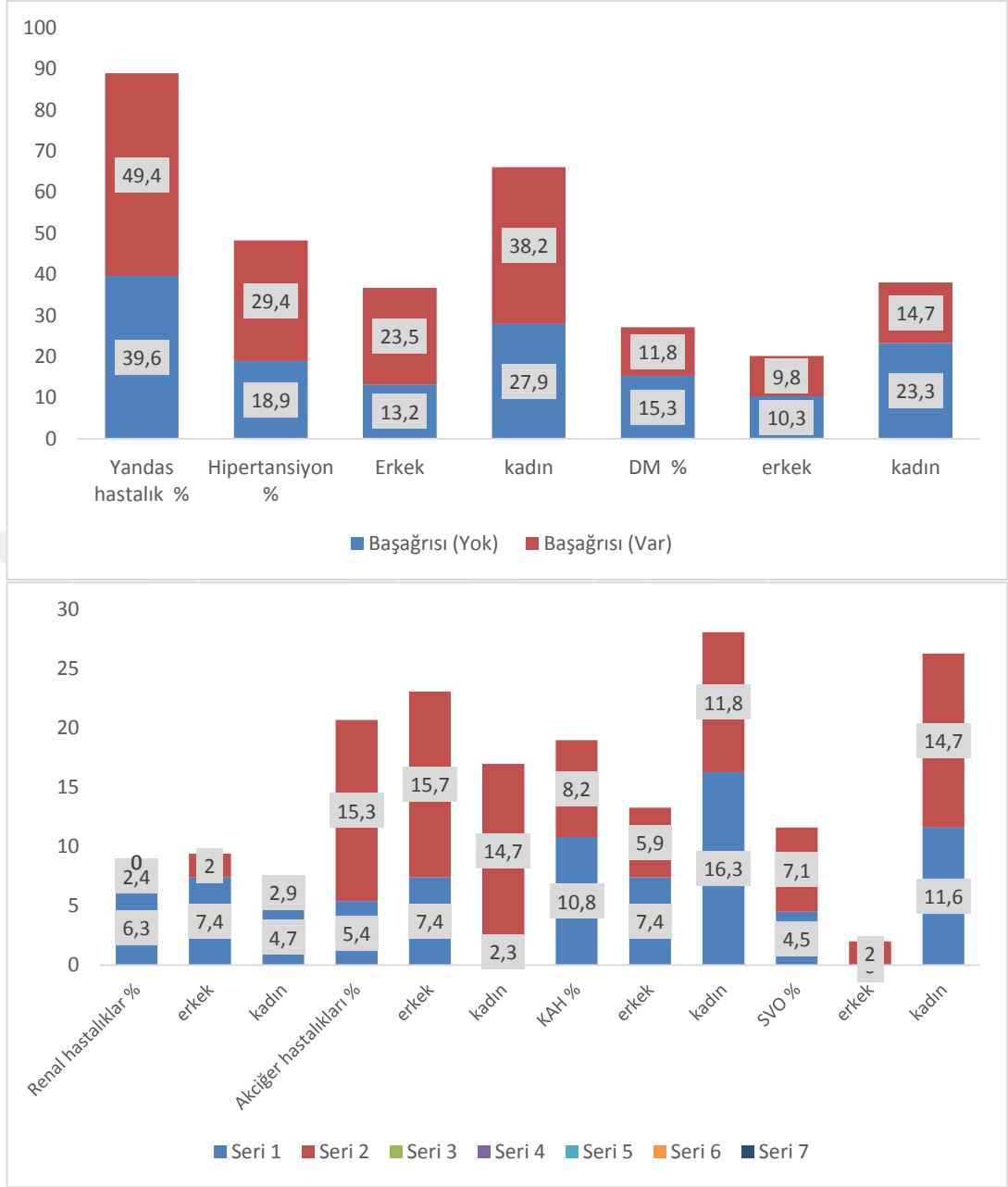
Eşlik eden akciğer hastalığı olan kadın olguların 5'inde (%14,7) başağrısı varken, 1'inde (%2,3) yok idi. Akciğer hastalığı olan kadın olgular ile başağrısı olma durumu arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, akciğer hastalığı olan kadın olguların başağrısı yaşama oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0,02$ ).

Olguların 19'unda (%9,7) koroner arter hastalığı (KAH) var idi. KAH olan olguların 7'sinde (%8,2) başağrısı varken, 12'sinde (%10,8) başağrısı yok idi. KAH olma durumları ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişkili olmadığı bulundu ( $p=0,25$ ).

Erkek olguların KAH olma durumları ile başağrısı yaşama durumlarının anlamlı düzeyde ilişkili olmadığı bulundu ( $p=0,41$ ). Benzer şekilde kadın olguların KAH olma durumları ile başağrısı yaşama durumlarının da anlamlı düzeyde ilişkili olmadığı görüldü ( $p=0,17$ ).

Olguların 11'inde serebro vasküler hastalık (SVO) öyküsü var idi. SVO öyküsü olan olguların 6'sında (%7,1) başağrısı var iken, 5'inde (%4,5) başağrısı yok idi. SVO olma durumları ile başağrısı oranlarının arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmadı ( $p=0,37$ ).

Erkek olgularda SVO görülme durumları ile başağrısı yaşama durumlarının anlamlı düzeyde ilişkili olmadığı bulundu ( $p=0,92$ ). Benzer şekilde kadın olgularda SVO görülme durumları ile başağrısı yaşama durumlarının da anlamlı düzeyde ilişkili olmadığı görüldü ( $p=0,19$ ).



Şekil 5: COVID-19 olgularına eşlik eden yandaş hastalıkların başğırısı varlığına göre dağılımı

Tablo 3: COVID- 19 olgularında radyolojik ve klinik bulgular

Radyolojik bulgular	Genel N=196	Başağrısı (Yok) n=111	Başağrısı (Var) n=85	P
<b>Toraks BT (%)</b>				
Normal	3(1,5)	2(1,8)	1(1,2)	0,87
Atipik	33(16,8)	21(18,9)	12(14,1)	
Şüpheli	121(61,7)	69(62,2)	52(61,2)	
Tipik	39(19,9)	19(17,1)	20(23,5)	
<b>Klinik bulgular</b>				
Vücut ısı (°C) (X±s.s.)	38,6±0,8	39,9±0,7	37,2±0,9	0,01*
Öksürük	83(42,2)	46(41,4)	37(43,5)	0,38
Nefes darlığı	54(27,6)	33(29,7)	21(24,7)	0,35
Koku kaybı	69(35,2)	21(18,9)	48(56,5)	0,01*
Tat kaybı	71(36,2)	18(25,2)	43(50,6)	0,01*
Geniz akıntısı	17(8,7)	9(8,1)	8(9,4)	0,69
Bulantı	55(28,1)	17(15,3)	38(44,7)	0,01*
Kusma	24(12,2)	11(9,9)	13(15,3)	0,29
İshal	49(25)	11(9,9)	38(44,7)	0,01*
Dengesizlik-sersemlik	15(7,7)	3(2,7)	12(14,1)	0,01*
Depresyon	1,01±0,12	1,02±0,13	1,01±0,11	0,92
Servis yatış gün (X±s.s.)	7,45±5,11	7,32±5,51	7,62±4,75	0,56
YBÜ yatış gün (X±s.s.)	1,13±3,57	1,04±3,73	1,27±3,13	0,12
Temas (%)	69(35,2)	33(29,7)	36(42,6)	0,03*

\*: p<0.05; YBÜ: yoğun bakım ünitesi

Tablo 3'te COVID- 19 olgularının radyolojik ve klinik bulguları verilmiştir.

COVID-19 tanılı olguların 3'ünde (%1,5) normal, 33'ünde (%16,8) atipik, 121'inde (%61,7) şüpheli ve 39'unda (%19,9) tipik toraks BT bulguları var idi. Başağrısı olan olgularda %1,2 normal, %14,1 atipik, %61,2 şüpheli, %23,5 tipik toraks BT bulguları bulundu. Olguların toraks BT bulguları ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki yok idi (p=0,87).

Olguların ortalama vücut ısı ölçümleri 38,6±0,8 °C idi. Başağrısı olan olguların ortalama vücut ısı ölçümleri 37,2±0,9 °C iken, başağrısı olmayan olgularda 39,9±0,7 °C idi. Olguların vücut ısı ölçümleri ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, başağrısı olmayan grupta vücut ısı ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu (p=0,01).

Olguların 83'ünde (%42,2) öksürük var idi. Başağrısı olan olguların 37'sinde (%43,5), başağrısı olmayan olguların 46'sında (%41,4) öksürük bulundu. Olguların

öksürüklerinin olması ile başağrısı olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,38$ ).

Olguların 54'ünde (%27,6) nefes darlığı var idi. Başağrısı olan olguların 21'inde (%24,7), başağrısı olmayan olguların 33'ünde (%29,7) nefes darlığı bulundu. Olguların nefes darlıklarının olması ile başağrısı olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki yok idi ( $p=0,35$ ).

Olguların 69'unda (%35,2) koku duyusunda kayıp var idi. Başağrısı olan olguların 48'inde (%56,5), başağrısı olmayan olguların 21'inde (%18,9) koku kaybı var idi. Olguların koku duyu kaybı durumları ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, başağrısı olan grupta koku kaybı oranlarının anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,01$ ).

Olguların 71'inde (%36,2) tat kaybı var idi. Başağrısı olan olguların 43'ünde (%50,6), başağrısı olmayan olguların 18'inde (%25,2) tat kaybı var idi. Olguların tat kaybı durumları ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, başağrısı olan grupta tat kaybı oranlarının daha yüksek bulundu ( $p=0,01$ ).

Olguların 17'sinde (%8,7) geniz akıntısı var idi. Başağrısı olan olguların 8'inde (%9,4), başağrısı olmayan olguların 9'unda (%8,1) geniz akıntısı bulundu. Olguların geniz akıntılarının olması ile başağrısı olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,69$ ).

Olguların 55'inde (%28,1) bulantı var idi. Başağrısı olan olguların 38'inde (%44,7), başağrısı olmayan olguların 17'sinde (%15,3) bulantı var idi. Olguların bulantı durumları ile başağrısı durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, başağrısı olan grupta bulantı oranlarının istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p=0,01$ ).

Olguların 24'ünde (%12,2) kusma var idi. Başağrısı olan olguların 13'ünde (%15,3), başağrısı olmayan olguların 11'inde (%9,9) kusma var idi. Olguların kusma semptomlarının olması ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,29$ ).

Olguların 49'unda (%25) ishal var idi. Başağrısı olan olguların 38'inde (%44,7), başağrısı olmayan olguların 11'inde (%9,9) ishal var idi. Olguların ishal semptomları



ile başağrısı olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, başağrısı olan grupta ishal oranlarının istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p=0,01$ ).

Olguların 15'inde (%7,7) dengesizlik-sersemlik var idi. Başağrısı olan olguların 12'sinde (%14,1), başağrısı olmayan olguların 3'ünde (%2,7) dengesizlik-sersemlik bulundu. Olguların dengesizlik-sersemlik durumları ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, başağrısı olan grupta dengesizlik-sersemlik oranlarının daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0,01$ ).

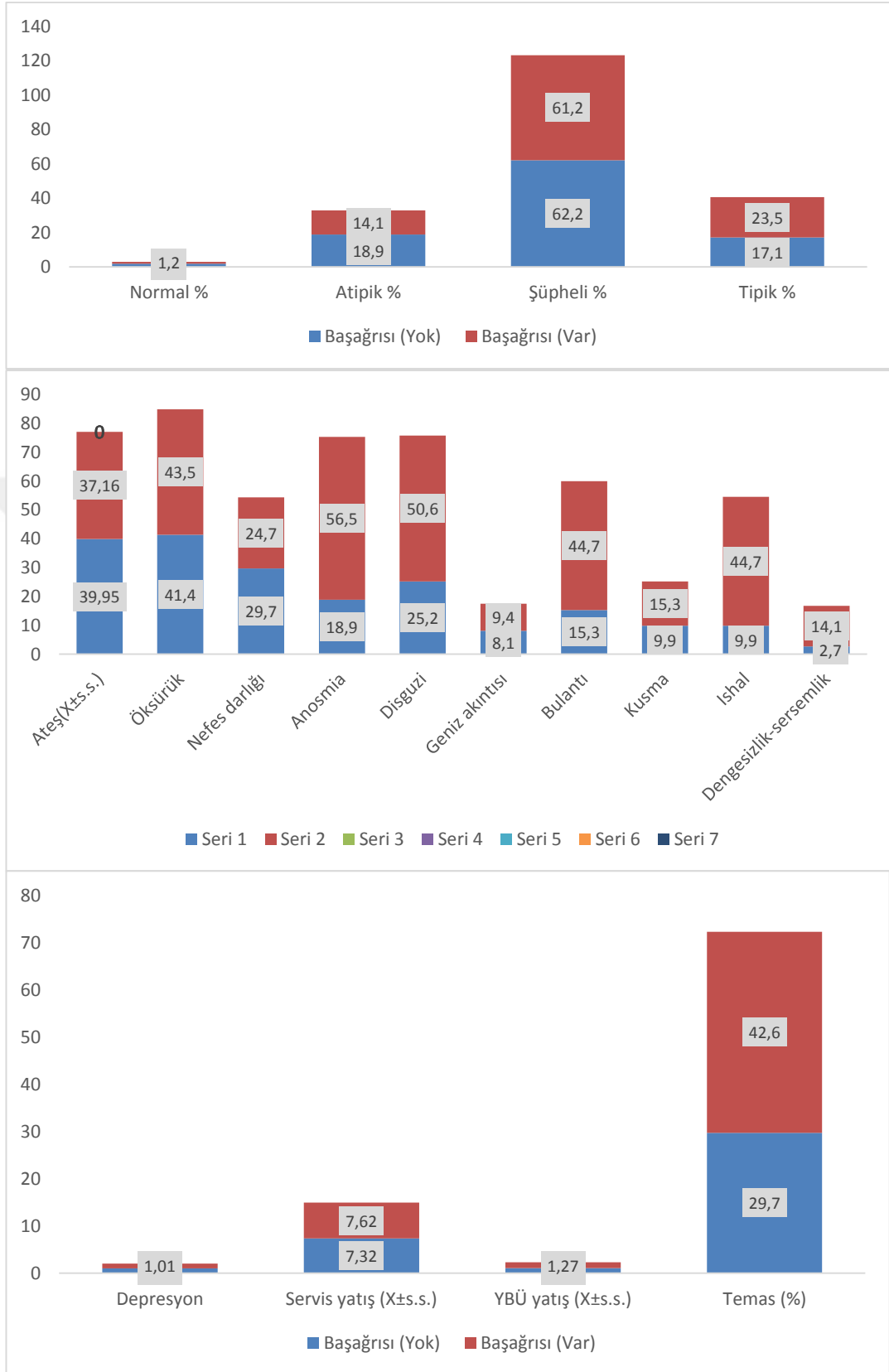
Olguların depresyon durumu ile başağrısı yaşama durumları arasında anlamlı ilişki yok idi ( $p=0,92$ ).

Olguların servis yatış günleri ortalama  $7,45\pm 5,11$  gün idi. Başağrısı olan olguların servis yatış süreleri  $7,62\pm 4,75$  gün iken, başağrısı olmayan olguların  $7,32\pm 5,51$  gün idi. Olguların servis yatış günleri ile başağrısı olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,56$ ).

Olguların yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış günleri ortalama  $1,13\pm 3,57$  gün idi. Başağrısı olan olguların YBÜ yatış süreleri  $1,27\pm 3,13$  gün iken, başağrısı olmayan olguların  $1,04\pm 3,73$  gün idi. Olguların YBÜ yatış günleri ile başağrısı durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki yok idi ( $p=0,12$ ).

Olguların 69'unda (%35,2) temas öyküsü var idi. Başağrısı olan olguların 36'sinde (%42,6), başağrısı olmayan olguların 33'ünde (%29,7) temas öyküsü var idi. Olguların temas durumları ile başağrısı olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, başağrısı olan grupta temas oranlarının daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0,03$ ).

Olguların ortalama monosit/lenfosit düzeyleri  $0,54\pm 0,77$  idi. Başağrısı olan olguların monosit/lenfosit düzeyleri  $0,58\pm 0,51$  iken, başağrısı olmayan olgularda  $0,51\pm 0,92$  idi. Olguların monosit/lenfosit düzeyleri ile başağrısı olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, başağrısı olan grupta monosit/lenfosit düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,04$ ).



Şekil 6: COVID-19 olgularının radyolojik ve klinik bulgularının başğırısı varlığına göre dağılımı

Tablo 4: COVID-19 Olgularında Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları	Genel	Baş ağrısı (Yok) n=111 X±s.s.	Baş ağrısı (Var) n=85 X±s.s.	P
D_dimer (ugFEU/L)	1508,54±3404	1390,46±3335,87	1662,74±3504,87	0,23
Trombosit (K/uL)	217,05±87,62	215,56±84,16	219±92,42	0,68
LDH (U/L)	289,94±124,35	277,27±123,47	306,48±124,28	0,15
Saturasyon	93,77±3,58	94,34±3,63	93,02±3,38	0,87
pO2	39,95±18,28	39,54±18,73	40,48±17,77	0,91
pCO2	43,59±8,05	43,71±8,76	43,43±7,05	0,95
Notrofil (K/uL)	3,28±1,31	3,33±1,25	3,22±1,4	0,93
Eozinofil (K/uL)	0,13±0,22	0,11±0,23	0,15±0,2	0,28
Monosit (K/uL)	0,62±0,51	0,56±0,26	0,7±0,72	0,08
CRP (mg/L)	70,72±69,75	55,7±62,54	90,34±74,05	0,01*
Albumin (g/L)	3,55±0,56	3,57±0,55	3,53±0,57	0,37
Ferritin (µg/L)	329,77±465,35	297,2±378,22	372,31±558,7	0,11
Ph	7,38±0,07	7,38±0,07	7,39±0,08	0,54
Laktat (mmol/L)	1,81±0,87	1,77±0,9	1,86±0,83	0,03*
Lenfosit (K/uL)	1,63±0,87	1,76±0,94	1,48±0,75	0,02*
Lokosit (K/uL)	8,12±4,08	8,56±4,62	7,55±3,17	0,01*
Hemoglobin (g/dl)	12,22±2,14	12,14±2,21	12,33±2,07	0,26
CRP/Albumin	22,06±24,95	17,63±24,11	27,84±24,99	0,01*
Eozinofil/Albumin	0,04±0,06	0,03±0,07	0,04±0,06	0,06
Eozinofil/Lenfosit	0,28±0,45	0,25±0,43	0,32±0,47	0,04*
Monosit/Lenfosit	0,54±0,77	0,51±0,92	0,58±0,51	0,04*
Nötrofil/Lenfosit	2,86±3,16	2,87±3,72	2,85±2,23	0,82

\*: p&lt;0.05

Tablo 4'te COVID-19 olgularının laboratuvar bulguları verilmiştir.

COVID-19 tanılı olgulardaki albumin, D\_dimer, ferritin, LDH, saturasyon, pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, eozinofil, hemoglobin, monosit, nötrofil, trombosit, eozinofil/albumin, nötrofil/lenfosit ölçümlerinin baş ağrısı olan ve baş ağrısı olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı yok idi (p>0,05).

Olguların ortalama CRP düzeyleri 70,72±69,75 mg/L idi. Baş ağrısı olan olguların ortalama CRP düzeyleri 90,34±74,05 mg/L iken, baş ağrısı olmayan olgularda 55,7±62,54 mg/L idi. Olguların CRP düzeyleri ile baş ağrısı olma durumları arasında anlamlı düzeyde ilişki olduğu, baş ağrısı olan grupta CRP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu (p=0,01).

Olguların ortalama laktat düzeyleri 1,81±0,87 mmol/L idi. Baş ağrısı olan olguların laktat düzeyleri 1,86±0,83 mmol/L iken, baş ağrısı olmayan olgularda 1,77±0,9 mmol/L idi. Olguların laktat düzeyleri ile baş ağrısı yaşama durumları arasında

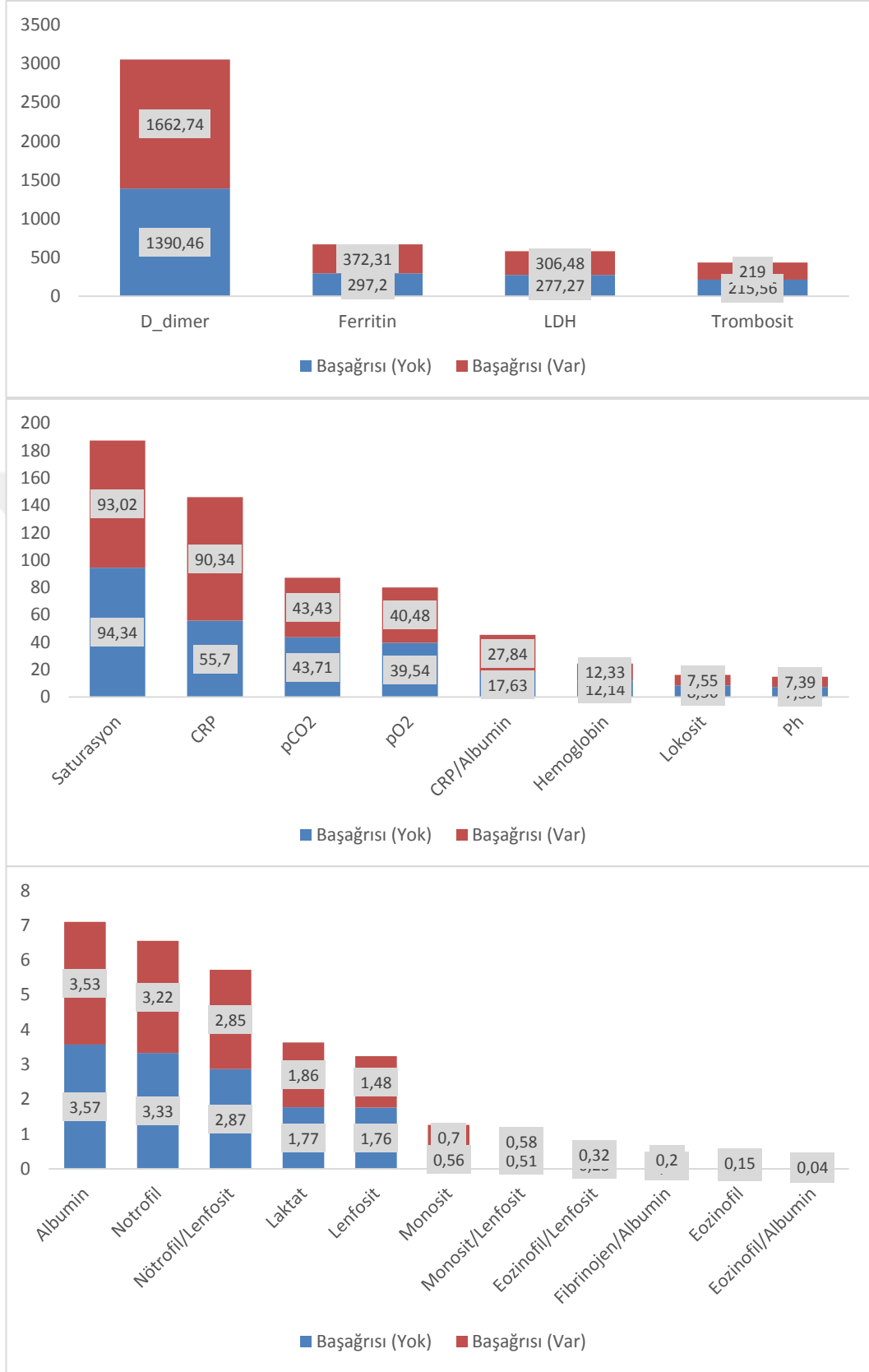
anlamli düzeyde iliŒki olduğu, baŒaĐrısı olan grupta laktat düzeylerinin anlamli olarak daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0,03$ ).

Olguların ortalama lenfosit düzeyleri  $1,63\pm0,87$  K/uL idi. BaŒaĐrısı olan olguların lenfosit düzeyleri  $1,48\pm0,75$  K/uL iken, baŒaĐrısı olmayan olgularda  $1,76\pm0,94$  K/uL idi. Olguların lenfosit düzeyleri ile baŒaĐrısı olma durumları arasında anlamli düzeyde iliŒki olduğu, baŒaĐrısı olan grupta lenfosit düzeyleri anlamli olarak dŒk bulundu ( $p=0,02$ ).

Olguların ortalama lökosit düzeyleri  $8,12\pm4,08$  K/uL idi. BaŒaĐrısı olan olguların lökosit düzeyleri  $7,55\pm3,17$  K/uL iken, baŒaĐrısı olmayan olgularda  $8,56\pm4,62$  K/uL idi. Olguların lökosit düzeyleri ile baŒaĐrısı olma durumları arasında anlamli düzeyde iliŒki olduğu, baŒaĐrısı olan grupta lökosit düzeylerinin anlamli olarak dŒk olduğu bulundu ( $p=0,02$ ).

Olguların ortalama CRP/Albumin (CAR) düzeyleri  $22,06\pm24,95$  idi. BaŒaĐrısı olan olguların CAR düzeyleri  $27,84\pm24,99$  iken, baŒaĐrısı olmayan olgularda  $17,63\pm24,11$  idi. Olguların CAR düzeyleri ile baŒaĐrısı olma durumları arasında anlamli düzeyde iliŒki olduğu, baŒaĐrısı olan olguların CAR düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu ( $p=0,01$ ).

Olguların ortalama eozinofil/lenfosit düzeyleri  $0,28\pm0,45$  idi. BaŒaĐrısı olan olguların eozinofil/lenfosit düzeyleri  $0,32\pm0,47$  iken, baŒaĐrısı olmayan olgularda  $0,25\pm0,43$  idi. Olguların eozinofil/lenfosit düzeyleri ile baŒaĐrısı olma durumları arasında anlamli düzeyde iliŒki olduğu, baŒaĐrısı olan grupta eozinofil/lenfosit düzeylerinin anlamli olarak yüksek olduğu bulundu ( $p=0,04$ ).



Şekil 7: COVID-19 olgularının laboratuvar ölçümlerinin baş ağrısı varlığına göre dağılımı

Tablo 5: Baş ağrılı COVID-19 olgularında baş ağrısının özellikleri ve eşlik eden bulgular

Eşlik eden bulgular	Bas Agrisi (Var) n=85
<b>Baş ağrısı yeri (%)</b>	
Tek yanlı	27(31,8)
İki yanlı	58(68,2)
<b>Baş ağrısı lokalizasyon (%)</b>	
Şakak	2(2,4)
Ense	9(10,6)
Alın	35(41,2)
Baş tepe	28(32,9)
Göz çevresi	11(12,9)
<b>Baş ağrısı karakter (%)</b>	
Zonklayıcı	31(36,5)
Basınç	23(27,1)
Sıkıştırıcı	27(31,8)
Oyucu	4(4,7)
<b>Süre</b>	
60 dakikadan kısa	10 (11,8)
1-24 saat	32 (37,6)
24-72 saat	29 (34,1)
72 saat üzeri	14 (16,5)
<b>Baş ağrısına eşlik eden semptomlar (%)</b>	
Ateş	37,16±0,89
Öksürük	37(43,5)
Nefes darlığı	21(24,7)
Koku kaybı	48(56,5)
Tat kaybı	43(50,6)
Işık hassasiyet	28(32,9)
Ses hassasiyet	20(23,5)
Bulantı	38(44,7)
Kusma	13(15,3)
İshal	38(44,7)
Dengesizlik-sersemlik	12(14,1)
<b>NSAID (%)</b>	
Yanıt yok	35 (41,2)
Yanıt var	50 (58,8)

Tablo 5'te baş ağrısı görülen COVID-19 olgularında baş ağrısının özellikleri ve eşlik eden bulgular verilmiştir.

COVID-19 tanılı yeni başlangıçlı baş ağrısı olan olguların 27'sinde (%31,8) baş ağrısı tek yanlı iken, 58'inde (%68,2) iki yanlı idi.

Baş ağrısı, olguların 2'sinde (%2,4) şakak, 9'unda (%10,6) ense, 35'inde (%41,2) alın, 28'inde (%32,9) başın tepe bölgesi ve 11'inde (%12,9) göz çevresinde lokalize idi.

Baş ağrısı, olguların 31'inde (%36,5) zonklayıcı, 23'ünde (%27,1) basınç, 27'sinde (%31,8) sıkıştırıcı ve 4'ünde (%4,7) oyucu karakterde idi. Olguların 10'unda

(%11,8) 60 dakikadan kısa, 32'sinde (%37,6) 1-24 saat arası, 29'unda (% 34,1) 24-72 saat arası ve 14'ünde (%16,5) 72 saat ve üzeri süren başağrısı var idi.

Başağrısı olan olguların ortalama VAS değeri 5,96 idi.

Başağrısı olan olguların 48'inde (%56,5) koku kaybı, 43'ünde (%50,6) tat kaybı, 38'inde (%44,7) ishal, 38'inde (%44,7) bulantı, 37'sinde (%43,5) öksürük, 28'inde (%32,9) ışık hassasiyeti, 21'inde (%24,7) nefes darlığı, 20'sinde (%23,5) ses hassasiyeti, 13'ünde (%15,3) kusma ve 12'sinde (%14,1) dengesizlik-sersemlik semptomları var idi.

Başağrısı olan olguların %58,8'inde NSAİİ'e yanıt var idi.

Tablo 6: Baş ağrılı COVID-19 olgularında başağrısının özellikleri ve eşlik eden bulguların cinsiyete göre dağılımı

	<b>Erkek n=51</b>	<b>Kadın n=34</b>	<b>p</b>
<b>Yaş ortalaması</b>	48,94±15,75	53,08±14,93	0,22
<b>Baş ağrısı yeri (%)</b>			
<b>Tek yanlı</b>	13 (25,5)	14 (41,2)	0,01*
<b>İki yanlı</b>	38 (74,5)	20(58,8)	
<b>Baş ağrısı lokalizasyonu (%)</b>			
<b>Şakak</b>	1 (2)	1 (2,9)	0,13
<b>Ense</b>	5 (9,8)	4 (11,8)	
<b>Alın</b>	18 (35,3)	17 (50)	
<b>Baş tepe</b>	18 (35,3)	10 (29,4)	
<b>Göz çevresi</b>	9(17,6)	2(5,9)	
<b>Baş ağrısı karakter (%)</b>			
<b>Zonklayıcı</b>	22 (43,1)	9 (26,5)	0,11
<b>Basınç</b>	13 (25,5)	10 (29,4)	
<b>Sıkıştırıcı</b>	15 (29,4)	12 (35,3)	
<b>Oyucu</b>	1 (2)	3 (8,8)	
<b>Süre</b>			
<b>60 dakikadan kısa</b>	7 (13,7)	3 (8,8)	0,26
<b>1-24 saat</b>	18 (35,3)	14 (41,2)	
<b>24-72 saat</b>	17(33,3)	12 (35,3)	
<b>72 saat üzeri</b>	9(17,6)	5 (14,7)	
<b>VAS</b>	6,745±1,59	6±1,90	0,047
<b>Eşlik eden semptomlar (%)</b>			
<b>Ateş (°C) ortalama</b>	37,3±0,9	36,8±0,8	0,02*
<b>Öksürük</b>	21 (41,2)	16 (47,1)	0,32
<b>Nefes darlığı</b>	13 (25,5)	8(23,5)	0,57
<b>Koku kaybı</b>	28(54,9)	20(58,8)	0,51
<b>Tat kaybı</b>	25(49)	18(52,9)	0,59
<b>Işık hassasiyet</b>	13 (25,5)	15(44,1)	0,01*
<b>Ses hassasiyet</b>	9(17,6)	11(32,4)	0,01*
<b>Bulantı</b>	20(39,2)	18(52,9)	0,03*
<b>Kusma</b>	5(9,8)	8(23,5)	0,01*
<b>İshal</b>	20(39,2)	18(52,9)	0,03*
<b>Dengesizlik-sersemlik</b>	4(7,8)	8(23,5)	0,04*
<b>NSAİD (%)</b>			
<b>Yanıt yok</b>	23 (45,1)	12 (35,3)	0,01*
<b>Yanıt var</b>	28(54,9)	22(64,7)	

\*: p<0.05

Tabloda 6’da cinsiyete göre başağrısı özellikleri verilmiştir.

Başağrısı olan erkek olguların 13’ünde (%25,5) tek yanlı, 38’inde (74,5) iki yanlı başağrısı var idi, (p=0,01). Başağrısı olan kadın olguların 14’ünde (%41.2) tek yanlı, 20’sinde (%58.8) iki yanlı başağrısı bulundu, (p=0,01). Kadın ve erkek olgu gruplarının ikisinde de iki yanlı başağrısı anlamlı yüksek idi (p=0,01).

Başağrısı olan erkek olgularda ağrının lokalizasyonu %2 şakak, %9,8 ense, %35,3 alın ve %35,3 başın tepesi idi. Kadın olgularda başağrının lokalizasyonu %2,9 şakak, %11,8 ense, %50 alın ve %29,4 başın tepesi idi. Başağrısı olan olgularda cinsiyet ve başağrısı lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi (p=0,13).

Başağrısı olan erkek olgularda ağrının karakteri %43,1 zonklayıcı, %25,5 basınç, %29,4 sıkıştırıcı ve %2 oyucu idi. Başağrısı olan kadın olgularda ağrının karakteri %26,5 zonklayıcı, %29,4 basınç, %35,3 sıkıştırıcı ve %8,8 oyucu idi. Başağrısı olan olgularda cinsiyete göre ağrının karakterinin farklı olmadığı bulundu (p=0,11).

Başağrısı olan erkek olguların %13,7’sinde 60 dakikadan kısa, %35,3’ünde 1-24 saat arası, % 33,3’ünde 24-72 saat arası ve %17,6’sında 72 saat ve üzeri süren başağrısı var idi. Başağrısı olan kadın olguların %8,8’inde 60 dakikadan kısa, %41,2’sinde 1-24 saat arası, %35,3’ünde 24-72 saat arası ve %14,7’sinde 72 saat ve üzerinde süren başağrısı var idi. Başağrısı olan olgularda cinsiyete ve ağrının süresi arasında anlamlı fark yok idi (p=0,11).

Başağrısı olan erkek olguların VAS değerleri  $6,74,5 \pm 1,59$  iken, kadın olgularda  $6 \pm 1,90$  idi. Başağrısı olan olguların VAS değerlerinin cinsiyete göre farklı olduğu, erkek olguların VAS değerlerinin kadın olgulara göre daha yüksek düzeylerde olduğu bulundu (p=0,047).

Başağrısı olan erkek olguların vücut ısı ölçümleri  $37,3 \pm 0,9^{\circ}\text{C}$  iken, kadın olgularda  $36,8 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$  idi. Başağrısı olan olguların vücut ısı ölçümlerinin cinsiyete göre farklı olduğu, erkek olguların vücut ısı ölçümlerinin kadın olgulara göre daha yüksek düzeylerde olduğu bulundu (p=0,02).

Başağrısı olan erkek olguların %25,5’inde, kadın olguların %44,1’inde ışık hassasiyeti var idi. Başağrısı olan kadın olgularda ışığa hassasiyet erkek olgulara göre anlamlı olarak yüksek idi (p=0,01).



Başığrsısı olan erkek olguların %17,6'sında, kadın olguların %32,4'ünde ses hassasiyeti var idi. Başığrsısı olan kadın olgularda sese hassasiyet erkek olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,01$ ).

Başığrsısı olan erkek olguların %39,2'sinde, kadın olguların %52,9'unda bulantı var idi. Başığrsısı olan kadın olgularda bulantı semptomu erkek olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,03$ ).

Başığrsısı olan erkek olguların %9,8'inde, kadın olguların %23,5'inde kusma var idi. Başığrsısı olan kadın olgularda kusma semptomu erkek olgulara göre anlamlı yüksek idi ( $p=0,01$ ).

Başığrsısı olan erkek olguların %39,2'sinde, kadın olguların %52,9'unda ishal var idi. Başığrsısı olan kadın olgularda ishal semptomu erkek olgulara göre anlamlı yüksek idi ( $p=0,03$ ).

Başığrsısı olan erkek olguların %7,8'inde, kadın olguların %23,5'inde dengesizlik-sersemlik var idi. Başığrsısı olan kadın olgularda dengesizlik-sersemlik semptomu başığrsısı olan erkek olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p=0,04$ ).

Başığrsısı olan kadın (22, %64,7) olguların NSAİİ yanıtı erkeklerden (28, %54,9) yüksek idi ( $p=0,01$ ).

Başığrsısı olan erkek ve kadın olgularda öksürük, nefes darlığı, tat ve/veya koku kaybı, semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ( $p>0,05$ ).

Tablo 7: COVID-19 baş ağrılı olgularda laboratuvar bulgularının cinsiyete göre dağılımı

	Baş ağrısı var (n=85)		p
	Cinsiyet Erkek X±s.s.	Kadın X±s.s.	
D_dimer (ugFEU/L)	1424,96±2680,39	2019,41±4490,49	0,01*
Trombosit (K/uL)	202,92±83,18	243,12±101,29	0,01*
LDH (U/L)	309,69±123,67	301,68±126,89	0,36
Saturasyon	92,84±3,28	93,29±3,56	0,65
pO2	38,64±19,2	43,26±15,23	0,12
pCO2	43,81±7,76	42,84±5,89	0,81
Nötrofil (K/uL)	3,44±1,56	2,89±1,06	0,02*
Eozinofil (K/uL)	0,16±0,22	0,13±0,18	0,53
Monosit (K/uL)	0,71±0,66	0,69±0,8	0,62
CRP (mg/L)	99,18±80	77,09±62,93	0,08
Albumin (g/L)	3,54±0,61	3,5±0,52	0,51
Ferritin (µg/L)	486,33±686,69	201,27±172,82	0,01*
Ph	7,38±0,09	7,4±0,05	0,71
Laktat (mmol/L)	1,79±0,83	1,96±0,83	0,03*
Lenfosit (K/uL)	1,39±0,7	1,6±0,81	0,08
Lokosit (K/uL)	7,54±3,39	7,57±2,85	0,62
Hemoglobin (g/dl)	12,89±2,08	11,48±1,75	0,16
CRP/Albumin	30,65±27,37	23,63±20,59	0,09
Eozinofil/Albumin	0,05±0,06	0,04±0,05	0,11
Eozinofil/Lenfosit	0,3±0,45	0,34±0,5	0,16
Monosit/Lenfosit	0,63±0,51	0,51±0,5	0,25
Nötrofil/Lenfosit	3,24±2,59	2,28±1,38	0,14

\*: p<0.05

Tablo 7’de baş ağrılı olgularda laboratuvar bulgularının cinsiyete göre dağılımı verilmiştir.

COVID-19 tanıli baş ağrısı olan erkek olgularda D-dimer düzeyi 1424,96±2680,39 (ugFEU/L) iken, kadın olgularda 2019,41±4490,49(ugFEU/L) idi. Baş ağrısı olan olguların cinsiyet ile D-dimer düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, baş ağrısı olan kadın olguların D-dimer düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p=0,01).

Baş ağrısı olan erkek olgularda ferritin düzeyi 486,33±686,69 (µg/L) iken, kadın olgularda 201,27±172,82 (µg/L) idi. Baş ağrısı olan olgularda cinsiyet ile ferritin düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, erkek olguların ferritin düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu (p=0,01).

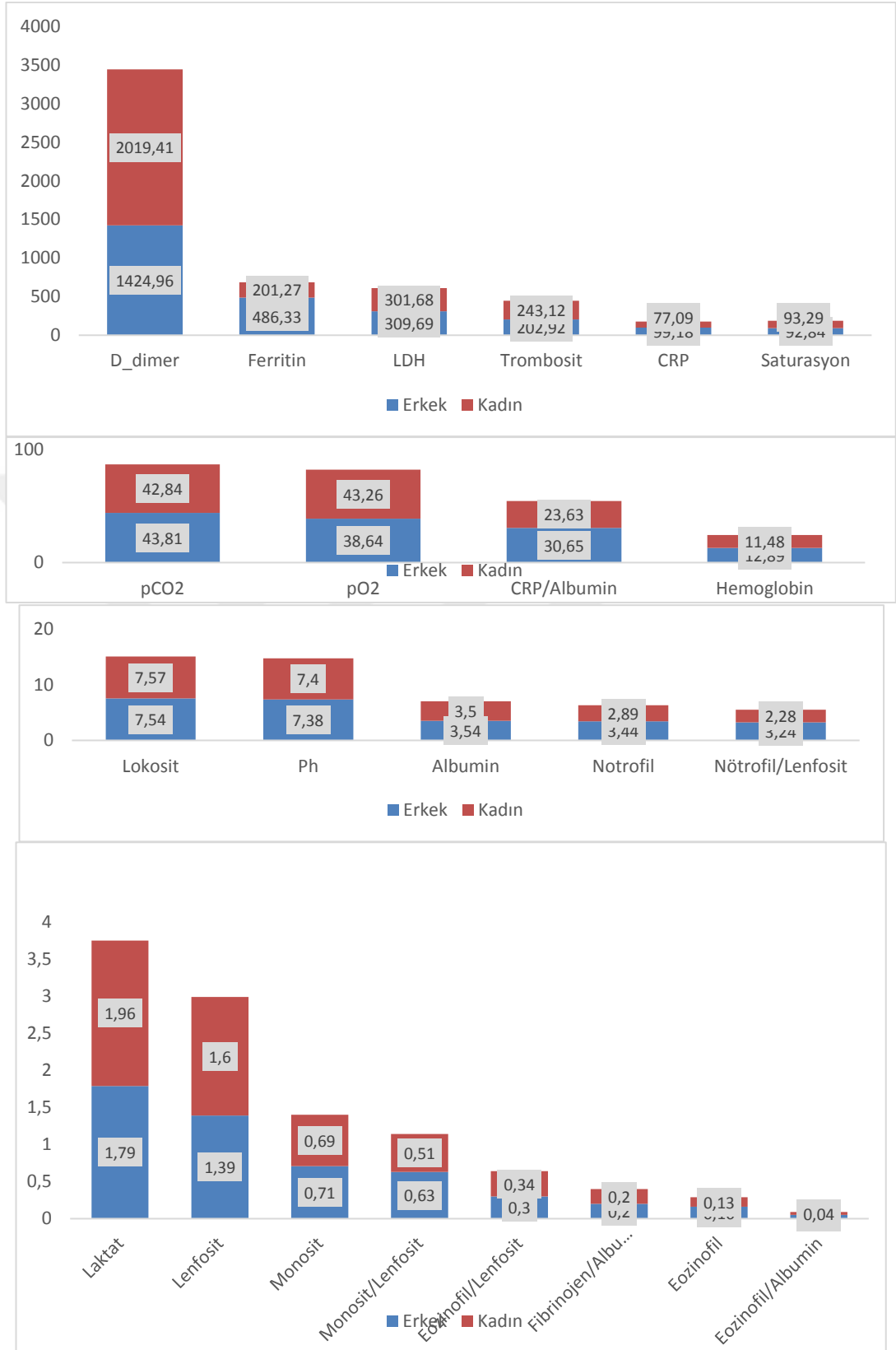
Baş ağrısı olan erkek olgularda laktat düzeyi 1,79±0,83 (mmol/L) iken, kadın olgularda 1,96±0,83 (mmol/L) idi. Baş ağrısı olan olguların cinsiyet ile laktat

düzeylei arasında anlamlı ilişki olduğu, kadın olguların laktat düzeylerinin istatikselle olarak yüksek olduğu bulundu ( $p=0,03$ ).

Baş ağrısı olan erkek olgularda nötrofil düzeyi  $3,44\pm 1,56$  K/uL iken, kadın olgularda  $2,89\pm 1,06$  K/uL idi. Baş ağrısı olan olguların cinsiyet ile nötrofil düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, kadın olguların nötrofil düzeylerinin anlamlı düşük olduğu bulundu ( $p=0,02$ ).

Baş ağrısı olan erkek olgularda trombosit düzeyi  $202,92\pm 83,18$  K/uL iken, kadın olgularda  $243,12\pm 101,29$  K/uL idi. Baş ağrısı olan olguların cinsiyet ile trombosit düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, kadın olguların trombosit düzeylerinin istatikselle olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p=0,01$ ).

LDH, saturasyon,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , eozinofil, monosit, CRP, albumin, pH, lenfosit, lökosit, hemoglobin, CRP/albumin (CAR), eozinofil/albumin, eozinofil/lenfosit, monosit/lenfosit, nötrofil/lenfosit ölçümlerinin baş ağrısı olan olgularda cinsiyete göre dağılımının istatikselle olarak anlamlı farkı olmadığı bulundu ( $p>0,05$ ).



Şekil 8:Başarılsız olan COVID-19 tanılı hastalarda laboratuvar bulgularının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 8: COVID-19 baş ağrılı olgularda VAS değerlerine göre baş ağrı özellikleri ve eşlik eden bulgular

N=85	VAS <4 (hafif şiddet) n=6	VAS ≥ 4, <7 (Orta şiddet) n=31	VAS ≥7, ≤10 (Şiddetli) n=48	P
Yaş (yıl)	52,48±16,52	51,45±15,78	51,33±15,35	0,87
Vas	0,10±0,48	5,54±0,68	7,65±0,70	0,01*
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	2(33,3)	15 (48,4)	34(70,8)	0,01*
kadın	4 (66,7)	16 (51,6)	14 (29,2)	
<b>Baş ağrısı yeri (%)</b>				
Tek yanlı	2(33,3)	13 (41,9)	12 (25)	0,09
İki yanlı	4 (66,7)	18 (58,1)	36 (75)	
<b>Baş ağrısı lokalizasyon(%)</b>				
Şakak	0 (0)	1 (3,2)	1 (2,1)	0,15
Ense	0 (0)	3 (9,7)	6(12,5)	
Alın	3 (50)	12 (38,7)	20(41,7)	
Baş tepe	1 (16,7)	9(29)	18(37,5)	
Göz çevresi	2(33,3)	6(19,4)	3 (6,3)	
<b>Baş ağrısı karakter (%)</b>				
Zonklayıcı	1 (16,7)	11 (35,5)	19(39,6)	0,17
Basınç	2(33,3)	10(32,3)	11 (22,9)	
Sıkıştırıcı	2(33,3)	8 (25,8)	17 (35,4)	
Oyucu	1 (16,7)	2 (6,5)	1 (2,1)	
<b>Süre</b>				
60 dakikadan kısa	2(33,3)	3 (9,7)	5 (10,4)	0,11
1-24 saat	2(33,3)	13 (41,9)	17 (35,4)	
24-72 saat	2(33,3)	12 (38,7)	15 (31,3)	
72 saat üzeri	0 (0)	3 (9,7)	11 (22,9)	
<b>Eşlik eden semptomlar (%)</b>				
Ateş (°C)	39,84±3,22	37,18±1,01	37,06±0,80	0,01*
Öksürük	3 (50)	12 (38,7)	22 (45,8)	0,09
Nefes darlığı	1 (16,7)	3 (9,7)	17 (35,4)	0,01*
Koku kaybı	2(33,3)	21(67,7)	25(52,1)	0,06
Tat kaybı	3 (50)	17(54,8)	23(47,9)	0,58
Işık hassasiyet	0 (0)	11 (35,5)	17 (35,4)	0,01*
Ses hassasiyet	1 (16,7)	9(29)	10(20,8)	0,04*
Bulantı	2(33,3)	11 (35,5)	25(52,1)	0,26
Kusma	0 (0)	2 (6,5)	11 (22,9)	0,03*
İshal	3 (50)	11 (35,5)	24(50)	0,37
Dengesizlik-sersemlik	0 (0)	4(12,9)	8(16,7)	0,01*
<b>NSAID (%)</b>				
Yanıt yok	3 (50)	9(29)	23(47,9)	0,02*
Yanıt var	3 (50)	22(71)	25(52,1)	

\*: p<0.05

Tablo 8'de baş ağrılı olgularda VAS değerlerine göre baş ağrı özellikleri ve eşlik eden bulgular verilmiştir.

COVID-19 tanıli baş ağrısı olan olguların VAS değeri 1, 2, 3 olanlar hafif şiddette ağrı grubu, VAS değeri 4, 5, 6 olanlar orta şiddette ağrı grubu, VAS değeri 7, 8, 9, 10 olanlar ise şiddetli ağrı grubu olarak tanımlandı.

Olguların 6'sında hafif şiddetli ağrı, 31'inde orta şiddetli ve 48 olguda şiddetli ağrı bulundu.

Hafif şiddette başağrısı olan olguların yaş ortalaması  $52,48 \pm 16,52$  yıl, orta şiddette başağrısı olan olguların  $51,45 \pm 15,78$  yıl ve şiddetli başağrısı olan olguların  $51,33 \pm 15,35$  yıl idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ( $p=0,87$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 2'si (%33,3) erkek, 4'ü (%66,7) kadın idi. Orta şiddette başağrısı olan olguların 15'i (%48,4) erkek, 16'sı (%51,6) kadın idi. Şiddetli başağrısı olan olguların 34'ü (%70,8) erkek, 14'ü (%29,2) kadın idi. Başağrısı olan olgularda cinsiyet ile ağrı şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğu, kadın olgularda hafif ağrı şiddeti daha yüksek iken, erkek olgularda şiddetli ağrı istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p=0,01$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 2'sinde (%33,3) tek yanlı, 4'ünde (%66,7) iki yanlı başağrısı var idi. Orta şiddette başağrısı olan olguların 13'ünde (%41,9) tek yanlı, 18'inde (%58,1) iki yanlı başağrısı var idi. Şiddetli başağrısı olan olguların 12'sinde (%25) tek yanlı, 36'sında (%75) iki yanlı başağrısı bulundu. Başağrısı olan olgularda başağrısının yeri ile ağrı şiddeti arasında anlamlı ilişki olmadığı, üç grupta da iki yanlı ağrının daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0,09$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 3'ünde (%50) alın, 1'inde (%16,7) baş tepe, 2'sinde (%33,3) göz çevresinde başağrısı var idi. Orta şiddette başağrısı olan olguların 1'inde (%3,2) şakak, 3'ünde (%9,7) ense, 12'sinde (%38,7) alın, 9'unda (%29) baş tepe ve 6'sında (%19,4) göz çevresinde başağrısı var idi. Şiddetli başağrısı olan olguların 1'inde (%2,1) şakak, 6'sında (%12,5) ense, 20'sinde (%41,7) alın, 18'inde (%37,5) baş tepe ve 3'ünde (%6,3) göz çevresinde başağrısı var idi. Başağrısı olan olgularda başağrısının lokalizasyonu ile ağrı şiddeti arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,15$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 1'inde (%16,7) zonklayıcı, 2'sinde (%33,3) basınç, 2'sinde (%33,3) sıkıştırıcı ve 1'inde (16,7) oyuncu karakterde başağrısı var idi. Orta şiddette başağrısı olan olguların 11'inde (%35,5) zonklayıcı, 10'unda (%32,3) basınç, 8'inde (%25,8) sıkıştırıcı ve 2'sinde (6,5) oyuncu karakterde başağrısı var idi.

Şiddetli başağrısı olan olguların 19'unda (%39,6) zonklayıcı, 11'inde (%22,9) basınç, 17'sinde (%35,4) sıkıştırıcı ve 1'inde (%2,1) oyucu karakterde başağrısı var idi. Başağrısı olan olgularda başağrısının karakteri ile ağrı şiddeti arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,17$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 2'sinde (%33,3) 60 dakikadan kısa, 2'sinde (%33,3) 1-24 saat arası, 2'sinde (%33,3) 24-72 saat arası süren başağrısı var idi. Orta şiddette başağrısı olan olguların 3'ünde (%9,7) 60 dakikadan kısa, 13'ünde (%41,9) 1-24 saat arası, 12'sinde (%38,7) 24-72 saat arası ve 3'ünde (%9,7) 72 saat ve üzeri süren başağrısı var idi. Şiddetli başağrısı olan olguların 5'inde (%10,4) 60 dakikadan kısa, 17'sinde (%35,4) 1-24 saat arası, 15'inde (%31,3) 24-72 saat arası ve 11'inde (%22,9) 72 saat ve üzeri süren başağrısı var idi. Başağrısı olan olgularda başağrısının süresi ile ağrı şiddeti arasında anlamlı ilişki yok idi ( $p=0,11$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların vücut ısı ölçümü  $39,84\pm 3,22$  °C, orta şiddette başağrısı olan olguların  $37,18\pm 1,01$  °C ve şiddetli başağrısı olan olguların  $37,06\pm 0,80$  °C idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile vücut ısı ölçüm değerleri arasındaki anlamlı ilişki olduğu, başağrısı hafif olanlarda vücut ısı ölçümlerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu ( $p=0,01$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 3'ünde (%50), orta şiddette başağrısı olan olguların 12'sinde (%38,7) ve şiddetli başağrısı olan olguların 22'sinde (%45,8) öksürük var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile öksürük semptomu arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,09$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 1'inde (%16,7), orta şiddette başağrısı olan olguların 3'ünde (%9,7) ve şiddetli başağrısı olan olguların 17'sinde (%35,4) nefes darlığı var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile nefes darlığı semptomu arasında anlamlı ilişki olduğu, şiddetli başağrısı olan olgularda nefes darlığı semptomu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,01$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 2'sinde (%33,3), orta şiddette başağrısı olan olguların 21'inde (%67,7) ve şiddetli başağrısı olan olguların 25'inde (%52,1) koku kaybı var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile koku kaybı semptomu arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,06$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 3'ünde (%50), orta şiddette başağrısı olan olguların 17'sinde (%54,8) ve şiddetli başağrısı olan olguların 23'ünde (%47,9) tat kaybı var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile tat kaybı semptomu arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,58$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların eşlik eden ışık hassasiyeti yok idi. Orta şiddette başağrısı olan olguların 11'inde (%35,5) ve şiddetli başağrısı olan olguların 17'sinde (%35,4) ışık hassasiyeti var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile ışık hassasiyeti arasında ilişki olduğu, başağrısı hafif şiddette olan olgularda ışık hassasiyeti olmadığı bulundu ( $p=0,01$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 1'inde (%16,7), orta şiddette başağrısı olan olguların 9'unda (%29) ve şiddetli başağrısı olan olguların 10'unda (%20,8) sese hassasiyet var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile sese hassasiyet semptomu arasında anlamlı ilişki olduğu, hafif şiddette başağrısı olan olgularda sese hassasiyet anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0,04$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 2'sinde (%33,3), orta şiddette başağrısı olan olguların 11'inde (%35,5) ve şiddetli başağrısı olan olguların 25'inde (%52,1) bulantı var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile bulantı semptomu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,26$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olgularda kusma semptomu yok idi. Orta şiddette başağrısı olan olguların 2'sinde (%6,5) ve şiddetli başağrısı olan olguların 11'inde (%22,9) kusma semptomu var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile kusma semptomu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, başağrısı şiddetli olan grupta kusma semptomunun yüksek olduğu bulundu ( $p=0,03$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 3'ünde (%50), orta şiddette başağrısı olan olguların 11'inde (%35,5) ve şiddetli başağrısı olan olguların 24'ünde (%50) ishal var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile ishal semptomu arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu ( $p=0,37$ ).

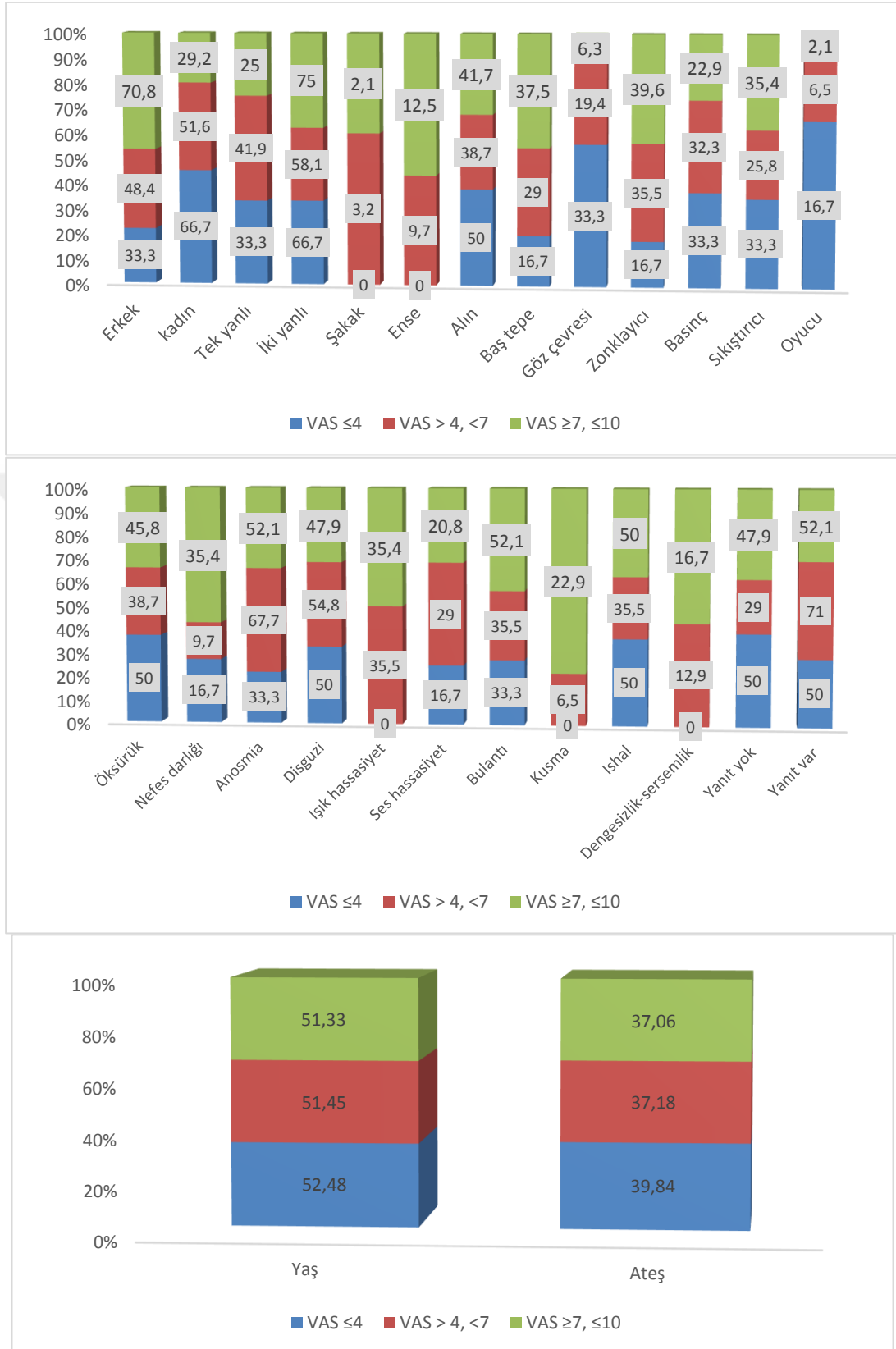
Hafif şiddette başağrısı olan olgularda dengesizlik-sersemlik semptomu yok idi. Orta şiddette başağrısı olan olguların 4'ünde (%12,9) ve şiddetli başağrısı olan olguların 8'inde (%16,7) dengesizlik-sersemlik semptomu var idi. Başağrısı olan olguların ağrı



şiddeti ile dengesizlik-sersemlik semptomu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, başağrısı şiddetli olan grupta dengesizlik-sersemlik semptomu istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ( $p=0,01$ ).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların 3'ünde (%50), orta şiddette başağrısı olan olguların 22'sinde (%71) ve şiddetli başağrısı olan olguların 25'inde (%52,1) NSAİİ yanıtı var idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile NSAİİ yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, orta şiddetli başağrısı olan grupta NSAİİ yanıtının anlamlı yüksek olduğu bulundu ( $p=0,02$ ).

COVID-19 tanılı başağrısı olan olgularda öksürük, tat ve/veya koku kaybı, bulantı, ishal semptomlarının ağrı şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olmadığı bulundu ( $p>0,05$ ).



Şekil 9: COVID-19 başağrılı olgularda başağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomların VAS değerlerine göre dağılımı

Tablo 9: COVID-19 başağrılı olgularda VAS değerlerine göre laboratuvar bulguları

	VAS grup			P
	VAS <4 (hafif şiddetli) n=6 X±s.s.	VAS ≥4, <7 (orta şiddetli) n=31 X±s.s.	VAS ≥7, ≤10 (şiddetli) n=48 X±s.s.	
D_dimer (ugFEU/L)	357,5±245,72	1853,74±4682,03	1702,54±2777,15	0,17
Trombosit (K/uL)	277±94,17	214,68±84,44	214,54±96,48	0,64
LDH (U/L)	373,67±198,82	267,03±81,78	323,56±131,26	0,09
Saturasyon	93,33±3,44	93,48±2,61	92,69±3,82	0,02*
pO2	53,33±37,86	36,49±14	41,46±15,94	0,48
pCO2	39,08±3,07	43,09±5,66	44,19±8,02	0,65
Notrofil (K/uL)	2,59±0,96	3,1±1,29	3,37±1,5	0,67
Eozinofil (K/uL)	0,2±0,17	0,12±0,19	0,16±0,22	0,29
Monosit (K/uL)	0,46±0,27	0,95±1,1	0,57±0,27	0,05
CRP (mg/L)	60,83±86,5	92,42±87,81	92,69±62,96	0,01*
Albumin (g/L)	3,7±0,51	3,64±0,53	3,43±0,6	0,13
Ferritin (µg/L)	170,08±142,27	308,81±283,08	438,6±701,58	0,04*
Ph	7,34±0,12	7,39±0,04	7,39±0,09	0,12
Laktat (mmol/L)	1,65±0,56	1,73±0,72	1,96±0,92	0,33
Lenfosit (K/uL)	1,45±0,88	1,61±0,79	1,39±0,71	0,06
Lokosit (K/uL)	6,3±2,07	7,03±2,21	8,04±3,71	0,25
Hemoglobin (g/dl)	11,48±2,25	12,13±1,83	12,56±2,19	0,40
CRP/Albumin	16,18±21,89	26,8±24,98	29,97±25,39	0,01*
Eozinofil/Albumin	0,05±0,04	0,03±0,05	0,05±0,07	0,18
Eozinofil/Lenfosit	0,63±0,63	0,18±0,26	0,37±0,53	0,10
Monosit/Lenfosit	0,36±0,15	0,68±0,65	0,55±0,41	0,02*
Nötrofil/Lenfosit	2,24±1,12	2,24±1,08	3,33±2,73	0,32

\*: p<0.05

Tablo 9’da başağrılı olguların VAS değerlerine göre laboratuvar bulguları verilmiştir.

Hafif şiddette başağrısı olan olguların CRP düzeyleri 60,83±86,5 mg/L, orta şiddette başağrısı olan olguların 92,42±87,81 mg/L ve şiddetli başağrısı olan olguların 92,69±62,96 mg/L idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, orta şiddette ve şiddetli başağrısı olan olgularda CRP düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu (p=0,01).

Hafif şiddette başağrısı olan olguların monosit düzeyleri 0,46±0,27 (K/uL), orta şiddette başağrısı olan olguların 0,95±1,1(K/uL) ve şiddetli başağrısı olan olguların 0,57±0,27 (K/uL) idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile monosit düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, başağrısı orta şiddette olan olgularda monosit düzeylerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu (p=0,01).

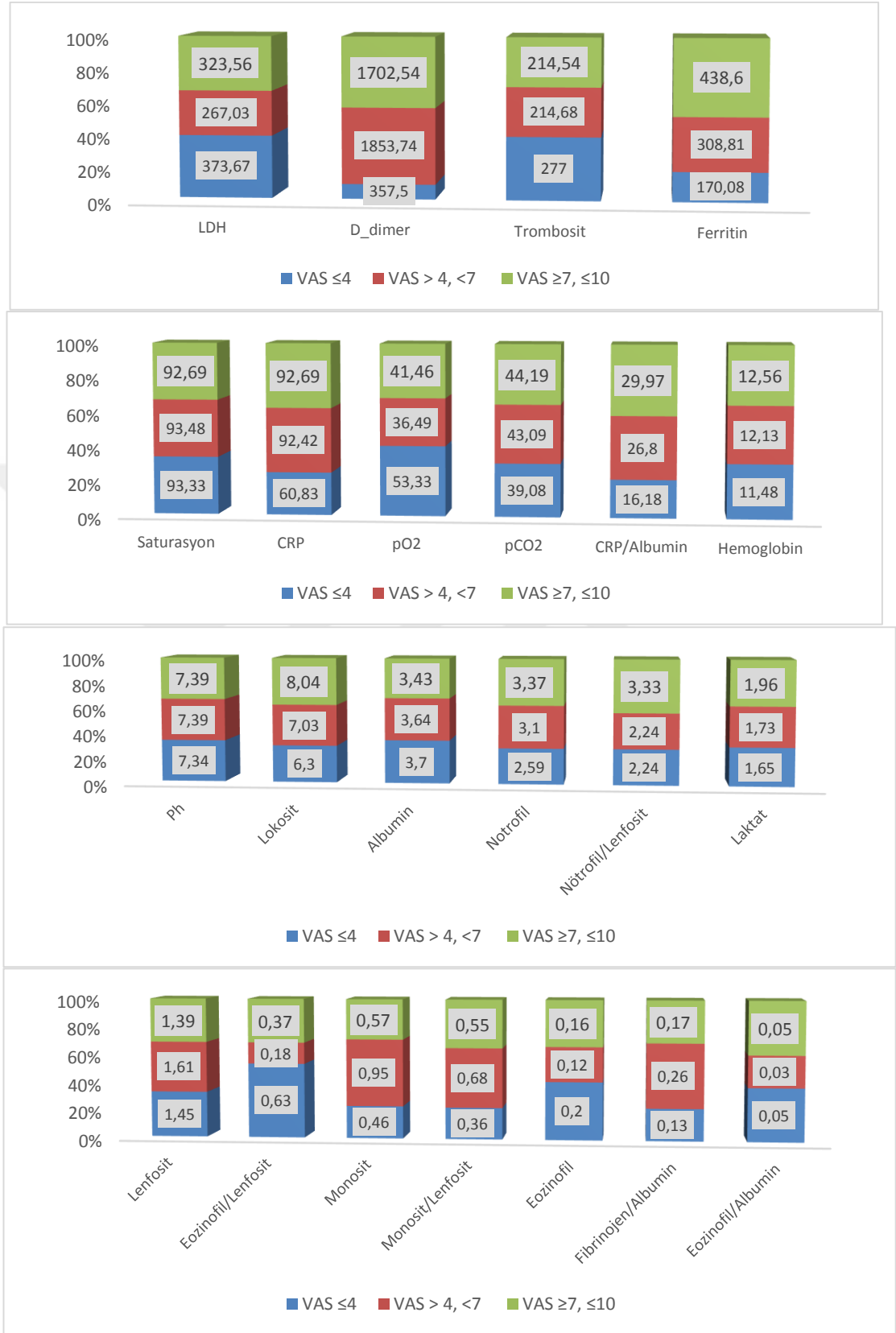
Hafif şiddette başağrısı olan olguların CRP/albumin (CAR) düzeyleri 16,18±21,89, orta şiddette başağrısı olan olguların 26,8±24,98 ve şiddetli başağrısı olan olguların 29,97±25,39 idi. Başağrısı olan olguların ağrı şiddeti ile CAR düzeyleri arasında

anlamli iliŒki olduğu, baŒaĐrısı orta ve Œiddetli olan olgularda CAR düzeylerinin istatiksels olarak yüksek olduğu bulundu ( $p=0,01$ ).

Hafif Œiddette baŒaĐrısı olan olguların monosit/lenfosit (MLR) düzeyleri  $0,36\pm0,15$ , orta Œiddette baŒaĐrısı olan olguların  $0,68\pm0,65$  ve Œiddetli baŒaĐrısı olan olguların  $0,55\pm0,41$  idi. BaŒaĐrısı olan olguların ağrı Œiddeti ile MLR düzeyleri arasında anlamli iliŒki olduğu, baŒaĐrısı orta ve Œiddetli olan olgularda MLR düzeylerinin istatiksels olarak yüksek olduğu bulundu ( $p=0,02$ ).

Hafif Œiddette baŒaĐrısı olan olguların saturasyon düzeyleri  $93,33\pm3,44$ , orta Œiddette baŒaĐrısı olan olguların  $93,48\pm2,61$ , Œiddetli baŒaĐrısı olan olguların  $92,69\pm3,82$  idi. BaŒaĐrısı olan olguların ağrı Œiddeti ile saturasyon düzeyleri arasında anlamli iliŒki olduğu, baŒaĐrısı Œiddetli olan olgularda saturasyon düzeyleri istatiksels olarak anlamli dŒk bulundu ( $p=0,02$ ).

BaŒaĐrısı olan olgularda albumin, D\_dimer, ferritin, LDH, laktat, eozinofil, hemoglobin, lenfosit, lökosit, nötrofil, eozinofil/albumin, eozinofil/lenfosit, nötrofil/lenfosit pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> düzeylerinin baŒaĐrısı Œiddetine göre istatiksels olarak anlamli farklı olmadığı bulundu ( $p>0,05$ ).



Şekil 10: COVID-19 baş ağırlı olgularda laboratuvar bulgularının VAS değerlerine göre dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; daha önce birincil başağrısı tanısı olmayan ve olası diğer sekonder başağrısı nedenlerinin dışlandığı COVID-19 hastalarında, yeni başlangıçlı başağrısı varlığını araştırdık. Çalışmamıza dahil edilen 196 hastadaki başağrısının kendine özgü klinik fenotiplere sahip olduğunu tespit ettik. COVID-19 seyri boyunca; birden fazla başağrısı tipi ile klinik benzerlik gösterdiğini, bu benzerliğin ise klinik gidiş ile ilişkili olduğunu saptadık. Erkek olgularda sıklıkla net karakterize edilemeyen atipik bir başağrısı ve kötü gidişatla ilişkili yüksek ağrı yoğunluğu, yüksek vücut sıcaklığı, düşük saturasyon ve hiperferritinemi tespit ettik. Başağrısının cinsiyete göre farklı klinik tezahürlerinin olduğunu ve hastalığın klinik gidişatı ile ilintili olduğunu bulduk. Sonuçlarımız; klinisyenlerin literatürde henüz net olarak tanımlanmamış olan COVID-19'a atfedilen başağrısına yaklaşımlarına yeni bir bakış açısı sağlaması açısından mevcut literatüre katkı sağlamaktadır.

Aralık 2019'da ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve SARS benzeri klinik bulgular gösteren, iki yıl içinde yaklaşık 170 milyon kişiyi enfekte eden ve üç milyon kişinin ölümüne neden olan COVID-19 patojeni, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019-nCoV olarak isimlendirilmiştir (WHO, 2021).

COVID-19 enfeksiyonu solunum sistemi tutulumunun yanısıra giderek artan sayıda merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumuna da neden olmaktadır (Big, 2020). Yapılan klinik çalışmalarda tat ve koku kaybının yanı sıra başağrısı, miyalji, dengesizlik COVID-19'da bildirilen sık nörolojik bulgulardır (Gold et al.2020, Aamodt et al. 2007a, Trigo et al. 2020, Wang et al. 2020, Zhou et al. 2020, Zheng et al. 2020, Palmieri et al. 2020). Giderek artan vaka sayısı ve yeni varyantların ortaya çıkması ile COVID-19'un en sık bulguları arasında ilk sıraları başağrısı almaktadır (Caronna et al. 2020, Poncet-Megemont et al. 2020). COVID-19'a atfedilen başağrısı hem birincil hem de ikincil başağrısı bozukluklarını kapsayan geniş bir klinik bulgu olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla yapılan çalışmalardaki prevalans ölçümleri geniş bir başağrısı grubunu içermektedir (Uygun et al. 2020, Caronna et al. 2020, Membrilla et al. 2020).

Sistemik enfeksiyona atfedilen başağrılarının patogenezi net olmamakla birlikte üzerinde durulan teorilerden biri enfeksiyon sırasında salınan nitrit oksit, prostaglandinler ve sitokinlerin enflamatuvar ve nosiseptif uyaranların aktivasyonu ile başağrısını tetiklediği yönündedir (Roos 2014, Hosseini et al. 2018). Ayrıca COVID-19 ve diğer enfektif hastalıklarda salınan proenflamatuvar sitokinlerin de ağrı oluşumunun patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (Qin et al. 2020). COVID-19 ile ilişkili başağrısı, ICHD-3'e göre ikincil başağrıları içinde enfeksiyona atfedilen başağrısı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar COVID-19'a atfedilen başağrısının günlük ısrarcı-kalıcı başağrısına dönüşebileceğini ve zaman içinde kronik başağrısı kapsamında değerlendirilebileceğini öngörmektedir (Bolay et al. 2020, Gonzalez-Martinez et al. 2021, Liu et al, 2020a).

ICDH-3'e göre enfeksiyona atfedilen başağrısı; enfeksiyon ile yakın zamansal ilişkili yeni başlangıçlı başağrısının yanı sıra primer bir başağrısının zamansal ilişki ile karakter değiştirmesi ve/veya kötüleşmesidir (IHS 2018). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, başağrısının başlangıç zamanı sorgulandığında, hastaların tümündeki başağrısı başlangıç zamanı, enfeksiyon ile yakın zamansal ilişkideydi ve bu temel kriterleri karşılıyordu. Çalışmamızda hastalar; bilinç, papilödem, kraniyal sinirler, ense sertliği ve nörodefisit açısından özellikli değerlendirildi, kafa içi enfeksiyonuna bağlı başağrılar olabildiğince ekarte edilerek sistemik enfeksiyona atfedilen başağrısı tanımımız güçlendi.

Başağrısı, COVID-19 ile enfekte hastalarda sık görülen nörolojik bir bulgudur (Mao et al. 2020, Membrilla et al. 2020, Liu et al. 2020a). 2019 Aralık'tan bu yana COVID-19'a bağlı başağrısının klinik özelliklerini ve labaratuvar parametreleri ile ilişkisini irdeleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan araştırmalarda COVID-19'a atfedilen başağrısının prevalansı oldukça değişkenlik göstermektedir.

Tian ve ark. yaptığı araştırmada, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların başağrısı prevalansı % 6,5 olarak bildirilmiştir (Tian et al. 2020). COVID-19 ile ilişkili başağrısını irdeleyen başka bir çalışmada ise hastaların % 74,6'sında başağrısı olduğu görülmüştür (Caronna et al. 2020). İspanya'da yatan hastalar ile yapılan kesitsel bir çalışmada, COVID-19 hastalarının %44'ünün hastane yatışı sırasında başağrısı yaşadığı bildirilmiştir (Planchuelo-Gómez et al. 2020). Çalışmamızdaki

hasta popülasyonunda ise COVID-19 ile ilişkili başağrısı sıklığı %43,3 oranında görüldü. Sonuçlarımız literatürde daha sık başağrısı görülen serilere daha yakındır. Literatürde yer alan araştırmalarda COVID-19'a atfedilen başağrısı prevelansının geniş bir aralıkta bulunmasının; yapılan çalışmaların tasarımının farklı olması, hasta temas süresini uzatmaktan kaçınma davranışı, hasta grubunun ayaktan ya da yatan hasta olarak farklılık göstermesi, hastaların semptomları sorgulanırken sağlık çalışanları tarafından verilerin toplanması arasındaki değişkenlikler ve hastaların semptomlarını tutarsız tezahür etmesinden kaynaklandığının kanaatindeyiz. Çalışmamızda başağrısı sıklığının yüksek olmasının nedenleri; olguların yatış süresince düzenli aralıklarla semptom sorgulanması ve klinik değerlendirmelerin yapılması, başağrısını tanımlayan olguların aynı nörolog tarafından değerlendirilmesinin bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19 çalışmalarında sıklıkla başağrısı net olarak karakterize edilmemiş ve genel bir klinik bulgu olarak değerlendirilmiştir. Başağrısı tanımlanan hasta gruplarının tipleri tanımlanmamış olup gerilim tipi başağrısı, sistemik viral enfeksiyon, heterofori, öksürük veya hipoksiye atfedilen baş ağrılarının yanısıra birincil başağrılarınin kötüleşmesi ya da kullanılan ekipmana bağlı tetiklenen başağrısı gibi geniş bir klinik profilden oluştuğu düşünülmektedir (Poncet-Megemont et al. 2020). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz başağrılı olgular ise; daha önceden bilinen primer ve olası sekonder başağrıları dışlanmış olanlardır. Çalışmamızdaki dışlama kriterleri, daha yüksek sıklık bildirmememizin bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre, 6 Mayıs 2020 tarihi itibari ile 3 588 773 COVID-19 vakasının %51'i erkek, %47'si kadın cins olarak bildirilmiştir (WHO, 2021). Yapılan çalışmalarda COVID-19'un cinsiyete göre dağılım oranları benzer olmasına rağmen erkek hastaların klinik seyrinin daha kötü olduğu vurgulanmıştır (Tadiri et al. 2020, Galasso et al. 2020, WHO, 2021).

Çalışmamızda ise hastaların %60,7'si erkek, %39,3'ü kadın cins ve ortalama yaşı  $51,01 \pm 15,85$  idi. Sonuçlarımız literatürdeki COVID-19 olgularının cinsiyete göre dağılım oranlardan görece yüksekti. Bu durum; çalışmanın yürütüldüğü Sakarya ilinin sosyokültürel yapısından kaynaklanan nedenlerle çalışan ve sosyal hayata



katılan erkeklerin daha fazla olması yanısıra COVID-19 hastalığının erkeklerde daha kötü klinik sonlanıma sahip olması ve hasta grubumuzun yatan hastalardan oluşması ile açıklanabilir.

Bolay ve ark., erkek cinsiyette COVID-19'a ile ilişkili başağrısının daha sık olduğunu bulmuşlardır (Bolay et al. 2020). Magdy ve ark. 172 olgudan oluşan çalışmasında, cinsiyet ile başağrısı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (Magdy et al. 2020). Çalışmamızda da COVID-19 ile ilişkili başağrısının erkek ve kadın cinsinde benzer sıklıkta idi ( $p=0,36$ ). Literatürde başağrısı çalışmalarının sıklıkla retrospektif ve web tabanlı olması ve şiddetli olguların değerlendirildiği ayrı bir grup tanımlanmaması nedeniyle cinsiyet dağılımının değişken olabileceği kanaatindeyiz.

Uygun ve ark.'nın 3458 olguluk vaka serisinde sigara içme durumu ile başağrısı ilişkisini vurgulamışlardır (Uygun et al. 2020). Sigaranın siliyer aktiviteye bozma mekanizması üzerinden COVID-19 için kötü prognostik bir faktör olabileceği öngörülse, Gomez ve ark. 106 vakalık çalışmasında ise COVID-19'a atfedilen başağrısının sigara içme durumu ile ilişkisi gösterilememiştir (Planchuelo-Gómez et al. 2020). Çalışmamızda sigara içiciliği ile başağrısı arasında ilişki bulunmadı, ( $p=0,4$ ). Bunun örneklem sayımızla ilişkili olabileceğini öngörmekteyiz. Bu konuda daha geniş serilerin taranmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda COVID-19'a eşlik eden tıbbi komorbiditelerin varlığı hastalığın seyri ve sağ kalım açısından önemli öngörücülerden biridir (Chen et al. 2020). Çin Ulusal Sağlık Komisyonu verilerine göre COVID-19 hastalarında %35 oranında HT bildirilmiştir (National Health Commission of China, 2020). Toplumda DM, kardiyovasküler, nörolojik ve akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıkların varlığı, popülasyonu COVID-19'a karşı daha savunmasız bırakmaktadır (Gold et al.2020, Lechien et al. 2020, Li et al. 2020). Gold ve ark. yaptığı meta-analiz çalışmasında COVID-19 hastalarının %40.80'inde eşlik eden komorbid hastalık bildirilmiştir. Ek olarak ölümcül seyreden hastalarda komorbid hastalık varlığı iki kat daha yüksek bulunmuştur (Gold et al. 2020). Çalışmamızda ise olguların %43,9'unda komorbid hastalık mevcuttu. Başağrılı hasta grubunda komorbid hastalık varlığı %49,4 olarak başağrısı olmayan gruptan daha yüksek gözlemlendi, ( $p=0,03$ ). Literatürdeki çok sayıda araştırmada komorbid hastalık varlığı ile COVID-19 şiddeti

arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Gold et al. 2020, Wang et al. 2020, Zhou et al. 2020). Başağrılı COVID-19 olgularımızda daha yüksek komorbidite varlığı bulunmasının nedeni olarak; başağrısı ile komorbid hastalıkların olası ortak mekanizmaları paylaşmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığını düşünüyoruz.

Hipertansiyonun COVID-19 ile olan yakın ilişkisi ilk olarak Çin'den bildirilen vaka raporlarında dikkat çekmekteydi. Wuhan'da yapılan 46.248 vakalık geniş kohortlu bir meta-analiz çalışmasında ise %17 ile HT varlığı COVID-19'a eşlik eden en sık komorbid hastalık olarak vurgulanmıştır (Yang et al. 2020). İtalya serilerinde ölen hastalar üzerinde yapılan 7 199 vakalık bir çalışmada HT sıklığı %65.7 olarak gözlenmiştir (Palmieri et al. 2020). Trigo ve ark., hastanede yatarak takip edilen COVID-19 tanılı 576 olguluk çalışmada başağrısı olan hasta grubunda primer başağrısı öyküsü daha sık iken, başağrısı olmayan grupta HT, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların daha fazla eşlik ettiği görülmüştür (Trigo et al. 2020). Acil servise başvuran COVID-19 tanılı başağrılı olgularda %33,3 kişisel bir başağrısı komorbidite öyküsü en sık eşlik eden komorbid hastalık olarak bildirilmiştir (Membrilla et al. 2020). Çalışmamızda ise başağrısı olan olgularda en sık eşlik eden komorbid durum %29,4 oran ile HT idi.

Özellikle IL-6'nın artması, esansiyel hipertansiyonun patogenezinde rol alan immün-enflamatuvar yolağın bozulmasına ve HT'a bağlı hedef organ hasarının artmasına neden olur (Bektur Aykanat 2020, Nandha and Singh 2012, Doobay et al. 2007). Bu yakın ilişki hipertansiyonun COVID-19 olgularına daha sık eşlik etmesini ve kötü klinik sonlanım ile ilişkisini açıklayabilir. HT ile artan anjiyotensin 2 düzeyinin MSS'de eksprese edilen ACE2 tarafından modüle edildiğine dair kanıtlar mevcuttur (Bosso et al. 2020). Kardiyovasküler ve otonomik düzenlemede görev alan beyin dokularında ACE2 ekspresyonunun yoğunluğu, ACE2'nin HT gibi otonom sinir sistemi ile ilişkili hastalıkların santral modülasyonunda rol aldığını düşündürmektedir. Dolayısıyla, SARS-CoV-2 istilası ile süreç içinde azalan ACE2 düzeyinin HT olgularında MSS tarafından yapılan santral modülasyonu etkileyerek, düzensiz kan basıncı ve hedef organ hasarını arttırdığı kanısındayız.

HT hastalarında oluşan endotel hasarına bağlı virüsün nöronal dokulara daha kolay ulaşması ve ACE2 ile daha hızlı etkileşimini sağlayabilir (Zheng et al. 2020, Ferrara

and Vitiello 2021). Çalışmamızda ki HT tanılı SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda HT'un kronik etkisi sonucu oluşan endotel hasarına bağlı olarak virüsün MSS'e daha kolay ulaşması sonucu başağrısına neden olduğu kanısındayız. HT'u olan kadın olgularda başağrısının görece yüksek olmasının nedeni olarak; ACE2'nin HT, COVID-19 ve migren tipi başağrısının patogenezinde ortak rol almasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19 ile ilişkili kötü prognostik göstergelerden biri de mevcut olan kronik akciğer hastalıklarının varlığıdır (Kant et al. 2020, Leung et al. 2020, Lippi and Henry, 2020). Özge ve ark. KOAH hastaları ile yaptığı çalışmada, kronik hipoksemi ve hiperkapninin yanısıra, kan basıncı düzensizliği, uyku ve uyku evresinde oluşan düzensizlikler ve apnelere bağlı KOAH hastalarında başağrısının daha sık olduğu bildirilmiştir (Özge et al. 2006). Norveç'te yapılan geniş ölçekli bir çalışmada ise astım ve kronik bronşiti olan hastalarda başağrısının 1,5 kat daha sık olduğu bulunmuştur (Aamodt, et al. 2007b). Bu yakın ilişkiden sorumlu olarak; mast hücre aktivasyonu, genetik yatkınlık, düz kasta oluşan fonksiyonel bozukluk ve vazoaaktif mediyatörler suçlanmıştır (Aamodt, et al. 2007b). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ilginç olarak KOAH tanılı COVID-19 hastalarının başağrısı yaşama oranları KOAH'ı olmayan hastalardan daha düşük bulunmuştur (Kant et al. 2020). Benzer şekilde başka bir çalışmada KOAH tanısı olan COVID-19 hastalarında başağrısı bildirilmemiştir (Membrilla et al. 2020). Çalışmamızda başağrılı gruba eşlik eden kronik akciğer hastalığının sıklığı bir hayli yüksek idi. Akciğer hastalığı olanların daha fazla oranda başağrısı yaşamaları; komorbid hastalığa bağlı oluşan kronik hipoksemi, hiperkapni, uyku düzensizlikleri ve oluşan endotel disfonksiyonu ile açıklanabilir.

Literatürde DM başağrısı ilişkisine yönelik kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ve genel literatür taramalarımızda cinsiyet ile DM başağrısının irdelendiği bir çalışmaya rastlayamadık. Chen ve ark. DM varlığı ile başağrısı arasında doğrusal bir ilişki bildirilmiştir (Chen et al. 2020, Schroder et al. 2010). Aamodt ve ark. çalışmasında migren ile DM ve DM süresi arasında ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada migren dışı başağrıları ile DM arasında ilişki olmadığı bildirmiştir (Aamodt, et al. 2007b).

Burch ve ark. yaptığı geniş araştırmada migren ile tip 2 DM arasından ters ilişki olduğu ve kadın olgularda DM sıklığının anlamlı olarak düşük olduğu vurgulanmıştır (Burch et al. 2012). Çalışmamızda diyabetli kadınlarda başağrısı sıklığı erkek olgulardan daha düşük idi ( $p=0,01$ ). Bulgularımıza göre; diyabetli kadın olgularımızda başağrısının migren benzeri tezahür ettiği görülmüş ve diyabetin başağrısına karşı koruyucu olabileceği öngörülmüştür. Daha önceden ilişkisi araştırılmamış ve sonucu yayınlanmamış bu bulgu literatüre ciddi bir katkı sunmaktadır. Öte yandan çalışmamızda DM'li kadın olguların erkeklere göre daha fazla olması, başağrısının DM nöropatiye bağlı daha az duyumsanmasına bağlı olduğunu öngörmekteyiz. Pandemi koşullarında elektrofizyolojik değerlendirmeler yapılamadığından nöropati bulguları değerlendirilememiştir.

Yatarak takibi yapılan COVID-19 olgularında başağrısının farklı başağrısı fenotiplerine sahip olduğu görüldü. Başağrılı hastalarımızda ICDH-3 ile uyumlu olarak sıklıkla bilateral, alın ve başın tepe bölgesinde yoğunlaşan, zonklayıcı karakterde, 1-72 saat süreli ve orta yoğunlukta idi. Uygun ve ark. COVID-19 ilişkili başağrısına tat, koku kaybı ve GI bulguların eşlik ettiğini ve orta şiddette migrenöz vasıfta olduğunu ortaya koymuşlardır (Uygun et al. 2020). Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzer idi. Olgularımızda sıklıkla orta vasıfta, tat ve koku kaybının yanı sıra gastrointestinal (GI) bulguları ile ilişkili migren benzeri başağrısı var idi. Bunun yanı sıra %32,9'unda ışık hassasiyetinin, %23,5'inde ise ses hassasiyetinin başağrısına eşlik ettiğini tespit ettik. Ayrıca enfeksiyona atfedilen başağrılarından farklı olarak NSAİİ duyarlılıkları %58,2 daha yüksek idi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların psikosomatik öykülerinin olmaması ilaca olan duyarlılığı arttırdığı olarak yorumladık.

Başağrısı cinsiyet ilişkisini incelediğimizde; ışık, ses hassasiyeti, dengesizlik-sersemlik, GI bulgular ve düşük vücut ısısının başağrısı olan kadın olgularımızda daha sık olduğunu ve NSAİİ duyarlılıklarının yüksek olduğunu saptadık. Sonuçlarımız başağrısının klinik tezahürünün cinsiyete göre farklılık arzettiğini gösterdi. Bu da COVID-19 ile ilişkili birden fazla başağrısı tipinin mevcut olabileceğini ve cinsiyete göre değişiklik gösterebileceğini düşündürmektedir.

COVID-19'a atfedilen başağrısına yönelik sıklıkla prevelans çalışmaları mevcut olup, klinik özelliklerinin ayrıntılı dokümanite edildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Yaşadığı kişisel deneyimi paylaşan algoloji uzmanı Belvis; COVID-19 seyri boyunca ilk olarak enfeksiyona atfedilen başağrısı sonrası primer öksürük başağrısı, gerilim tipi başağrısı ve net olarak ICDH-3'e göre sınıflandıramadığı bir başağrısı tipi yaşadığını ve bu başağrısı tiplerinin her birinin klinik tezahürünün farklı olduğunu bildirmiştir (Belvis, 2020). Gerek bizim gerekse literatürdeki diğer çalışmalarda birden çok fenotipe sahip COVID-19 başağrısı tipi olduğundan, eşlik eden özellikli klinik ve labaratuvar parametrelerini aşağıda irdelemeye çalışacağız.

Enfeksiyöz durumlarda bir savunma mekanizması olarak kabul gören ateş varlığının nötrofil göçünü de engellediği bilinmektedir. Sistemik viral enfeksiyona atfedilen başağrısı sıklıkla ateş ile ilişkilendirilmiş olsa da altında yatan mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda dünya çapında büyük endişe uyandıran ve çok fazla kişiyi etkileyen COVID-19'a bağlı başağrısı sıklığı giderek artmakta ve bu konuda bilim dünyası tarafından daha fazla araştırma yapılmaktadır. Uygun ve ark., COVID-19'a atfedilen başağrısının ateş ile ilişkisinin net olmadığını bildirmiştir (Uygun et al. 2020). İspanya'da Porta ve ark. ise başağrısı olan hastaların %88,4'ünde ateş tespit edilmemiştir (Porta-Etessam, et al. 2020). Çalışmamızda göze çarpan önemli bir hususta başağrısı olmayan hasta grubunda  $39,9 \pm 0,7$  °C (min, max) yüksek vücut ısısının varlığıdır. Enfeksiyonla ilişkili başağrıları sıklıkla yüksek vücut ısısı ile ilişkilendirilmiş olsa da literatürde COVID-19'a atfedilen başağrısı çalışmalarında farklı görüşler mevcuttur. Yapılan araştırmalarda COVID-19 enfeksiyonuna eşlik eden başağrısının sıklıkla yüksek vücut ısısından bağımsız olduğu bildirilmiştir (Uygun et al. 2020, Membrilla et al. 2020). Gomez ve ark. COVID-19'a atfedilen başağrısı ile yüksek vücut ısısının yakın ilişkisini vurgulamıştır (Planchuelo-Gómez et al. 2020). Bu durum yüksek vücut ısısından bağımsız ağrının oluşumunda farklı mekanizmaların rol alabileceğini düşündürdü. SARS ve MERS salgınlarında yapılan çalışmalarda CoV'ların farklı sıcaklık değerlerinde bağlanma afinitelerinde farklı olduğu gösterilmiştir (Clarke and Rothery 2008). Zhou ve ark. yaptığı çalışmada SARS-CoV-2'nin S proteini ile ACE2'ye 37 °C en yüksek, 40 °C'de ise en az bağlanma afinitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Zhou et al. 2021). Bu çalışmaya göre, artan vücut ısısı erken dönemde

SARS-CoV-2'nin viral yayılımını önlemek için vücudun enfeksiyona karşı güçlü bir yanıt oluşturduğunu göstermektedir. Kadın vücut ısısı fizyolojik koşullarda erkek vücut ısısından daha yüksek olduğu bilinmektedir (Hall, John E. 2015). Bu fizyolojik farklılık, kadınların COVID-19 seyrinde neden daha iyi prognoza sahip olduklarını açıklayabilmektedir. Bunun sonucunda olası viral bağlanma kadınlarda bu fark nedeniyle erkeklere göre daha az olmakta, bir başka deyişle aynı temas koşullarında erkekler daha fazla viral yüke maruz kalabilmektedir.

Yüksek vücut ısısına maruziyet süresinin artması, hızlı organ hasarını da beraberinde getirir (Tharakan et al. 2020). Bu nedenle erken dönemde yüksek vücut ısısı varlığı COVID-19 enfeksiyonu için koruyucu iken, ilerleyen günlerde sitokin fırtınası sonucu artan vücut ısısı kötü sonlanım ile ilişkili olabilir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tüm ölçüm ve tetkikleri başvuru sırasında yapılmış olduğundan, başağrısı olmayan grupta yüksek ateş varlığının viral yayılımı sınırlandırdığı yönünde yorumlanabilir. Literatür bilgilerini gözden geçirdiğimizde; optimum vücut ısısına sahip SARS-CoV-2'nin ACE2'ye kolay bağlanması sonucu virüsün yayılımının hızlı olduğunu ve buna bağlı viral yükün daha fazla olduğunu ve bu mekanizmanın başağrısında da geçerli olduğunu düşünmekteyiz. COVID-19 hastalarında başağrısının erken dönemde, normal vücut ısısı ile olabileceğini ve klinisyenlerin bu konuda dikkatli olmaları gerektiği görüşündeyiz.

COVID-19'a eşlik eden başağrısının patogeneğinde birden fazla mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Özellikle SARS-CoV-2'nin nöroinvasiv yeteneği sayesinde kraniyal sinirleri tutması ve koku soğanı yoluyla MSS'e geçişi önemli mekanizmalardan biridir. Bu mekanizma enfekte kişilerde nörolojik semptomların bir arada bulunmasının altında yatan olası nedenlerden biri olarak görülmektedir (Rocha-Filho and Magalhães 2020, Lechien et al. 2020). SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde başağrısına koku disfonksiyonunun yanısıra sıklıkla tat kaybı ve ishal gibi semptomlar da eşlik etmektedir (Uygun et al. 2020, Membrilla et al. 2020, Rocha-Filho and Magalhães 2020). Çin'de yapılan çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların %36,4'ünde tat ve koku kaybı bildirilmiştir (Mao et al. 2020). Lechien ve ark. çalışmasında ise tat ve koku duyuları ayrı ayrı değerlendirilmiş ve olguların %88'inde tat kaybı, %85,6'sında koku kaybı bildirilmiştir (Lechien et al. 2020). Başka bir çalışmada COVID-19 ile ilişkili başağrısına %38,4 koku kaybının eşlik

ettiğini görülmüştür (Rocha-Filho and Magalhães 2020). Çalışmamızda hastaların %36,2'sinde tat kaybı, %35,2'sinde koku kaybı var idi. Bunun yanı sıra başağrılı hastalarda %50,6 tat kaybı, %56,5 koku kaybı olması göze çarpan bir bulgu idi (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p=0.01$ ).

SARS-CoV-2'nin birden fazla mekanizma ile MSS'e ulaşabileceği ve birbirine eşlik eden bulguların kullandığı yolak ile ilişkili olabileceği bildirildi (Das et al. 2020). SARS-CoV-2 özellikle olfaktör epitelde yoğun olarak eksprese edilen ACE2'yle etkileşerek olfaktör bulbus yolu ile MSS'de kribriiform korteks ve beyin sapına ulaştığı kabul edilmektedir (Bilinska and Butowt 2020). Bu mekanizma enfekte kişilerde nörolojik semptomların bir arada bulunmasının altında yatan olası nedenlerden biri olarak görülmektedir (Rocha-Filho and Magalhães 2020, Lechien et al. 2020). Bu nedenle tat alma bozukluğunun koku disfonksiyonuna bağlı ortaya çıktığı görüşü tek başına klinik bir bulgu olduğundan daha fazla kabul görmüştür (Lechien et al. 2020). Çalışmamız literatürdeki araştırmalar ile benzer sonuçlara sahip idi. COVID-19 nörolojik tutulumuna yönelik çalışmalarda SARS-CoV-2'nin koku soğancığındaki ACE2'lere kullanarak MSS'ini istila etmesi ve bu süreçte etkilediği bölgelerde oluşturduğu hasar sonucu birden fazla nörolojik bulgunun bir arada görülmesi başağrılı hastalarımızın daha sık tat ve koku kaybı yaşamasının nedenini açıklamaktadır. Bilinska ve ark. konakçı genetik faktörlerinin COVID-19'a bağlı bireysel anosmiye duyarlılıkta rol oynadığı ve bu tür faktörlerin karakterizasyonunun büyük ilgi görmesi gerektiğini ortaya koymuştur (Bilinska and Butowt 2020, Tong et al 2020, Yoo et al. 2020). COVID-19 ile ilişkili başağrısı ve eşlik eden nörolojik bulguların altta yatan bireysel genetik faktörlerle ilişkisi olup olmadığı gelecek çalışmalarla aydınlatılmalıdır.

SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde sıklıkla GI semptomlarında eşlik etmektedir (Rocha-Filho and Magalhães 2020, Tian et al. 2020). Başağrısına eşlik eden GI ve migren benzeri bulguların arasındaki ilişki, trigeminovasküler sistemin aktivasyonu ile açıklanabilir. Virüsün doğrudan nazal epitele penetrasyonu sonrası aktive olan RAS, CGRP ve diğer mediyatörlerin salınımı ile aktive olan trigeminovasküler sistem migren benzeri duyuların oluşumunu açıklayabilir. Artan GIS motilitesi, vasküler ödem ve inflamasyon sonucu ishal oluşabilir (Uygun et al. 2020, Nosedá and Burstein 2013). COVID-19 hastalarının %16'sının GI

şikayetleriyle hastaneye başvurduğu görülmüştür (Luo et al. 2020). Uygun ve ark. COVID-19 başağrısına eşlik eden GI bulgularını %70 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (Uygun et al. 2020). Çalışmamızda başağrılı COVID-19 hastalarında ishal, bulantı, kusma gibi ayrı olarak değerlendirilen GI bulgulardan bulantı ve ishal anlamlı olarak yüksek idi (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0,01$ ). Bunun yanı sıra başağrılı hastalarımızda kusma sıklığı görece daha yüksek idi ama istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,29$ ). Başağrısına eşlik eden GI bulgularının; beyin sapı aracılı auraların oluşumuyla ilişkili olabilir.

COVID-19 ve diğer enfektif süreçlerin bulgusu olan dizziness terimi Türkçe tam olmasa da; dengesizlik, sersemlik, presenkop ve vertigo olarak değerlendirilebilir. SARS-CoV-2'nin nörotropik etkisi sonucu sıklıkla klinik tabloya eşlik etmektedir. Jafari ve ark. meta-analiz çalışmasında baş dönmesi %12,2 bulunmuştur (Jafari et al. 2021). Mao ve ark. ise dizziness %16,8 olarak tespit edilmiştir (Mao et al. 2020). Literatürde COVID-19 hasta grubunda yüksek oranda baş dönmesi bildirilmiştir (Liotta et al. 2020). Çalışmamızda COVID-19 hastalarında dengesizlik-sersemlik %7,7; başağrılı hastalarda %14,1 oranında bulduk. Çalışmalar arasındaki sıklık farklılığı, değerlendirilen semptomun anlam karmaşası, ayırt edilmesinin zor olması ve değerlendirme için objektif kriterlerin bulunmamasından kaynaklanıyor olabilir. Başağrılı COVID-19 hastalarında daha sık dengesizlik-sersemlik bulgusunun varlığı; trigeminovasküler sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan aura fenomenleri ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde deneysel nöro-patofizyolojik çalışmalar yetersiz olduğundan, konunun gelecek çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Gümüş ve arkadaşlarının 572 sağlık çalışanı ile yürüttükleri çalışmada, hastane içi riskli temas öyküsü varlığının SARS-CoV-2 ile enfekte olma ihtimalini 12 kat arttırdığı bildirilmiştir (Gümüş ve ark. 2021). Çalışmamızda başağrılı hastaların %42,6' sında ev içi temas öyküsü tespit ettik. Sakarya ilinde yürüttüğümüz çalışma sonuçlarımızda temas sıklığının fazla olması; hane içi kişi sayısının fazla olması ve yakın akrabaların aynı çevrede yaşamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Nörolojik semptomları olan COVID-19 hastalarında olası aile içi semptom kümelenmesinin olabileceği ve altında yatan olası genetik mekanizmaların gelecek çalışmalarda aydınlatılması gerekmektedir.



Araştırmamızı hazırladığımız süre boyunca literatürde COVID-19'a atfedilen başağrısının klinik özelliklerinin cinsiyet farklılıkları ile ilişkisi üzerine çalışmaya rastlamadık. Qin ve ark. COVID-19 hastalarında östrojen varlığının ve X kromozomunun COVID-19'a karşı koruyucu olabileceğine dair kanıtlar gösterilmiştir (Qin et al. 2020). Bu veriler ışığında migren benzeri başağrıları ile X kromozomunun yakın ilişkisi, çalışmamızdaki başağrılı kadınlarda sık migrenöz karakterin bir nedeni olarak öngörülebilir. Başağrılı COVID-19 hastalarında kadın cinsin daha iyi klinik sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda literatürde yeterli çalışma bulunmadığından, COVID-19'a özgü spesifik başağrıların mekanizmalarını tanımlamak, birincil başağrıları ile olası ilişkilerine belirlemek ve cinsiyet yanlılığı ile aile içi başağrısı kümelenmelerinin olası genetik ilişkilerine yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır. Literature yeni bir katkı olarak COVID-19'a atfedilen başağrısı klinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı, hayli farklı idi.

Migren hastaları ile yapılan bir çalışmada, cinsiyetler arası migrenin farklı tezahürleri olduğu ve sıklıkla zonklayıcı, tek taraflı, fotofobi, fonofobi, osmofobi, kutanöz allodininin kadın cinsiyet yanlılığı taşıdığı vurgulanmıştır (Allais et al. 2020). Çalışmamızın sonuçları Allais ve ark. sonuçları ile örtüşmektedir. Işık, ses hassasiyeti, dengesizlik-sersemlik ve GI bulgular başağrılı kadın olgularda daha sık idi. Kadın olguların başağrısı %64,7 NSAİİ sonrası düzeldi (p=0,01).

Enfeksiyon hastalıklarının kesin tanısı serolojik ya da mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak enfeksiyon etkeninin varlığının gösterilmesi ile konulur. Bu süreç sağlık sistemi ve hasta için zaman alıcı ve kostefektif olmayan bir yöntemdir. Bu nedenle son yıllarda kolay ulaşılabilir, yararlanımın yüksek olduğu ve daha ucuz tanı yöntemleri ve biyobelirteçlerin varlığı üzerinde durulmuş, bu konu birçok araştırmamın temel hedefi olmuştur. Tüm dünyayı etkisi altına alan ve milyonlarca kişiyi enfekte eden SAS-CoV-2, enfeksiyöz ve infalamatuvar süreçleri tetiklemekte olduğundan ilişkili olabileceği biyomarkerlar üzerinde araştırmalar yapılmıştır. COVID-19 ile yakın ilişkili biyobelirteçler arasında özellikle CRP, D-dimer, PCT, ferritin, lenfosit ve IL-6 vurgulanmıştır (Fu et al. 2020, Pourbagheri-Sigaroodi et al. 2020, Bastug et al. 2020). Yapılan araştırmalar sonucu düşük nötrofil, lenfosit, lökosit değerleri ile yüksek NLR, MLR, PLR değerlerinin COVID-19'un

prognozunu belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (Hariyanto et al. 2020, Shang et al. 2020, Yang et al. 2020).

Tietjen ve ark. auralı migren hastalarında yüksek CRP düzeyleri olduğunu bildirilmiştir (Tietjen et al. 2018). Avcı ve ark.'nın çalışmasında ise CRP düzeyinin migren hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, ancak yüksek CRP düzeylerinin beyaz cevher lezyonları ile ilişkili olmadığı vurgulanmıştır (Avcı et al. 2015). Başka bir çalışmada ise auralı migren ataklarına yüksek NLR düzeylerinin eşlik ettiği gösterilmiştir (Karabulut et al. 2016). COVID-19 hastaları üzerine yapılan bir çalışmada başağrısına eşlik eden yüksek CRP ve D-dimer düzeyleri ile lenfopeni bildirilmiştir (Hussein et al. 2021). Bu bağlamda bakıldığında enflamatuvar süreçlerde sitokinler, serbest oksijen radikalleri, iyonlar ve birçok biyomarker rol oynadığından migren ve ilişkili başağrıları ile yakınlıkları üzerinde durulmalıdır. COVID-19 sürecinde sitokinler üzerinden CRP'nin artışına bağlı başağrısı oluşması pek mümkün görünmektedir. COVID-19 hasta grubumuzda, başağrılı olanlarda daha yüksek düzeylerde CRP, CAR, eozinofil/lenfosit, monosit/lenfosit seviyeleri mevcut iken lenfosit ve lökosit değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Çalışmamızda başağrısı yaşama durumu ile saturasyon, Po<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> gibi solunum parametreleri ile ilişkisini bulamadık.

Literatürde başağrılı COVID-19 olgularında, laboratuvar parametrelerinin cinsiyete göre dağılımının ayrıntılı değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık. Literatüre diğer bir katkıda çalışmamızda, COVID-19 ilişkili başağrısının laboratuvar özellikleri cinsiyete göre incelendi. Başağrılı kadın olgularda D-dimer, laktat, trombosit düzeyleri yüksek iken, nötrofil düzeyleri erkek olgulardan daha düşük idi. Erkek olgularda ise ferritin değerleri daha yüksek idi.

İnflamatuvar süreçlerin birçok aşamasında görev alan doğal bağışıklığın bir üyesi olan CRP hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Migren hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek CRP düzeylerinin artan KVH riski ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Gudmundsson et al. 2009). Hem ağrının patofizyolojisinde özellikle başağrıları içinde trigeminovasküler yolak ile ilişkilendirilen migrende, hem de COVID-19'un gerek radyolojik gerekse klinik olarak daha ağır tutulum paternlerinde yüksek CRP düzeyleri dikkat çekmektedir (Avcı et al. 2015, Welch et

al. 2006, Karakoyun et al. 2021) Çalışmamıza dahil edilen COVID-19 hastalarında CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek ve başağrısı varlığı ile CRP düzeyini doğrusal korele bulduk. Sonuçlarımız, COVID-19 başağrısı ile CRP yüksekliğinin daha güçlü bir sistemik enflamatuvar yanıtın varlığından kaynaklandığını ortaya koymuştur. Migrende, artan CRP'nin steril inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir (Welch et al. 2006). Migren hastalarında yüksek CRP düzeylerinin MI, SVO ve ateroskleroz ile yakın ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (Di Napoli et al. 2005, Pearson et al. 2003). COVID-19 ilişkili başağrılarının yüksek CRP düzeyleri ile yakın ilişkisinin; yüksek CRP düzeyinin steril inflamasyona neden olması, başağrısının migren ile yakın benzerliği ve vasküler hastalıklar için bir öngörücü olabileceği kanaatindeyiz. Bu konunun olası risk faktörleri ile labaratuvar parametrelerinin ilişkisini hedefleyen ve tedaviye yönelik yeni çalışmalar yapılmalıdır.

Liu ve ark. COVID-19da yüksek CRP yanısıra, düşük albümin düzeyleri ile kötü prognozu ilişkili bulmuştur (Liu et al. 2020c, Zhang et al. 2020). Hastalığın kötü sonlanımını öngörmeye CAR'ın CRP'den daha üstün olduğu savunulmuştur (Park et al. 2018). Bilge ve ark. çalışmasında başağrısı olan hastalarda daha yüksek CRP ve CAR değerleri tespit edilmiştir (Bilge et al. 2020). Hubei'de yapılan bir çalışmada yüksek CAR oranlarının şiddetli COVID-19 için bağımsız risk faktörleri olabileceğini (Liu et al. 2020d), Karakoyun ve ark. CAR'ın COVID-19 için güçlü bir prognostik belirteç olabileceği belirtilmiştir (Karakoyun et al. 2021). Çalışmamızda başağrılı hastalarda CAR değerleri yüksek idi ( $p=0,01$ ). Erkek olgularda CAR düzeylerini görece yüksek tespit ettik. Başağrısı şiddeti (VAS) ile CAR düzeyleri pozitif korele idi ( $p=001$ ). CAR değerlerinin başağrılı olgularımızda yüksek bulunması, başağrısının enflamatuvar yanıtı daha güçlü uyarmasının bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Erkek olgularda ağrı şiddeti ve kötü sonlanımı daha fazla tespit ettiğimiz çalışmamız, daha güçlü bir inflamasyonun etkilerini ortaya koymaktadır.

Yang ve ark. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda düşük lenfosit sayısının kötü klinik gidişat ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yang et al. 2020a). Talavare ve ark. koku kaybına eşlik eden başağrısının iyi prognozla ilişkili olabileceğini, aynı zamanda hastalarda koku kaybının düşük CRP ve yüksek lenfosit oranıyla ilişkili olduğunu,

bunun da koku kaybı ile başvuran hastalarda daha iyi prognozu gösterebileceğini vurgulamıştır (Talavera et al. 2020). Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. İse migrenöz özellik gösteren grupta yüksek CRP, ferritin ve düşük lenfosit, lökosit düzeyleri saptanmıştır (Pourbagheri-Sigaroodi et al. 2020). COVID-19 ilişkili migren veya gerilim tipi baş ağrısı benzeri klinik özellik gösteren baş ağrılı grupta yüksek CRP ve düşük lenfosit değerleri tespit edilmiştir (Planchuelo-Gómez et al. 2020). Çalışmamızda literatür ile benzer baş ağrısı olan hastalarda düşük lenfosit ve lökosit değerleri saptadık ( $p=0,02$ ,  $p=0,01$ ). Baş ağrılı erkek hastalarda nötrofil düzeyleri, kadın hastalara kıyasla görece düşük idi. Ağrı yoğunluğu ile lenfosit, lökosit değerleri arasında bir ilişki bulamadık. Literatürde daha önce COVID-19 hastalarında baş ağrısı yoğunluğu ve cinsiyetin laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin irdelendiği çalışma yok idi. Bu nedenle çalışma sonuçlarımızda yer alan enflamatuvar biyobelirteçler ile cinsiyet ilişkisi, literatüre yeni bir katkı sağlamaktadır.

SARS-CoV-2'nin oluşturduğu enflamatuvar yanıt sonucu salınan proenflamatuvar sitokinler; pıhtılaşma kaskadının aktive olmasına, anormal trombosit kullanımı ve yaygın akciğer hasarına neden olur (Xu et al. 2020, Gómez-Pastora et al. 2020, Liu et al. 2020b). Yapılan çalışmalarda, COVID-19'un kötü seyri ile yüksek D-dimer, düşük lenfosit ve trombosit değerlerinin arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (Shang et al. 2020, Gómez-Pastora et al. 2020). Sonuçlarımıza göre; COVID-19 tanılı hastalarımızda yüksek D-dimer düzeyleri bulunmasına rağmen D-dimer, baş ağrısı varlığı ve ağrı yoğunluğu ile ilişkili değildi ( $p=0,23$ ,  $p=0,17$ ). Çalışmamızdaki yüksek D-dimer düzeyleri, yatış gerektiren olguların daha kötü klinik sonlanımla ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Yüksek ferritin düzeyleri ile kötü klinik sonlanım, ciddi organ hasarı ve enflamatuvar süreç arasında doğrusal ilişki tespit edilmiştir (Wan et al. 2020). Ferritin sadece demir depolama proteini olmadığı, bağışıklık sisteminde de proenflamatuvar sitokin olarak görev aldığı görüşü yaygınlaşmaktadır (Li et al. 2020). Hussein ve ark., COVID-19 baş ağrısı olan ve olmayan grupta benzer ferritin düzeyleri varken yüksek ferritin seviyeleri, baş ağrısının analjeziklere zayıf yanıtı ile ilişkilendirilmiş ve trombositopeni ile baş ağrısı sıklığının ters ilişkisi ortaya konmuştur (Hussein et al. 2021). Çalışmamızda baş ağrısı olan hastalarda ferritin düzeyleri görece yüksek

olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,11$ ). Çalışmamızda, ferritin düzeyleri başağrılı erkek hastalarda iki buçuk katı fazlaydı ve tüm olgularda ağrı şiddeti ile yüksek ferritin düzeyleri ilişkili idi (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p=0,04$ ). COVID-19'un daha kötü seyrettiği varsayılan erkek cinsiyette artan sitokin fırtınasının bir göstergesi olan yüksek ferritin düzeylerinin varlığı kötü klinik sonlanım ile yakın ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda başağrısı olan erkek olgularda daha yüksek ferritin düzeylerinin varlığı ve yüksek ferritin düzeyleri ile başağrısının klinik gidişatının bir öngörücüsü olan ağrı yoğunluğunun doğrusal ilişkisinin daha yoğun bir enflamatuvar yanıtın göstergesi olduğu kanaatindeyiz.

Enflamatuvar süreçlerin biyobelirteci olarak son yıllarda nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit, monosit/lenfosit oranları gibi tanı ve prognozda kullanılabilecek yeni parametreler tanımlanmıştır. Shang ve ark. çalışmasında NLR'nin COVID-19 şiddeti ile en güçlü ilişkili parametre olabileceğini vurgulamıştır (Shang et al. 2020). COVID-19'a atfedilen başağrısı olgularında yüksek NLR düzeyleri olan hastalarda başağrısı sıklığı daha fazla bildirilmiş ek olarak, düşük eozinofil ve ELR düzeyleri COVID-19'da kötü klinik sonlanım ve daha uzun hastanede kalış ile ilişkili bulunmuştur (Georgakopoulou et al. 2021, Du et al. 2020). Bir çalışmada yüksek MLR'nin psiko-nöro-enflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceği (Serfozo et al. 2016) ve aurasız migrenli hastalarda monosit düzeyinin daha düşük olduğu ve yüksek LMR değerlerinin iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sarıcam 2020). Sonuç olarak yoğun bir enflamatuvar yanıtın olduğu COVID-19'a atfedilen başağrısı sürecinde çeşitli hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin düzeyleri değişmektedir. COVID-19 başağrılı hastalarımızda, sıklıkla COVID-19 için kötü prognozla ilişkilendirilen yüksek CRP, laktat, CAR, MLR değerleri ve lenfopeni varlığını, başağrısına yatkınlık oluşturduğu yönünde değerlendirdik. Ayrıca çalışmamızda başağrılı hastalarda PCR pozitifliğinin yanı sıra yüksek CRP, CAR, ELR ve MLR düzeylerinin başağrısı ile yakın ilişkisi, sistemik enfeksiyona atfedilen başağrısı kriterleri ile örtüşmekte idi.

Primer başağrısı varlığı ve olası sekonder başağrısı nedenleri dışlandığından SARS-CoV-2'nin doğrudan oluşturduğu başağrısının, COVID-19'un kötü prognostik biyobelirteçleri ile olan yakın ilişkisi, COVID-19 ile ilişkili başağrısının hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızdaki hasta sayımızın az olması ve pandeminin ilk döneminde yapılmasından dolayı bazı biyomarkerları çalışmamış olmamız temel kısıtlılığımızdır. Bu nedenle gelecek çalışmalarda geniş hasta popülasyonlu ve yeni biyomarkerların araştırılması gerekmektedir.

Yapılan çok sayıda çalışma COVID-19'da cinsiyet yanlılığı olduğu, mortalite ve YBÜ yatışının erkek cinsiyet ile yakın ilişkili olması vurgulanmıştır (Tadiri et al. 2020). Çalışmamızda başağrısının YBÜ yatış gün sayısı, saturasyon değeri ve VAS skorları gibi kötü prognostik belirteçlerinden, saturasyon değeri ve YBÜ yatış gün sayısında cinsiyete göre anlamlı farklılık olmadığı, erkek hastalarda daha yüksek VAS skorları ve NSAİİ duyarlılığının daha az olduğunu bulduk.

Literatürde şimdiye kadar COVID-19 başağrısı şiddetiyle, klinik ve laboratuvar parametreleri ile arasındaki ilişkiye dair bir çalışma bulunmamıştır. Ağrı şiddetinden bağımsız olarak üç grupta bilateral, zonklayıcı, alın bölgesinde yoğunlaşan 24 saat ve üzeri süren başağrısı mevcuttu. Başağrısının şiddeti ile klinik özellikler kıyaslandığında; hafif ağrısı olanların üçte ikisi kadın iken, şiddetli ağrısı olanların ise yaklaşık üçte ikisi erkek idi. Sonuçlarımız, cinsiyete göre başağrısı şiddetinin değiştiğini gösterdi ( $p=0,01$ ). Şiddetli başağrısı yaşayan hastalarda daha sık nefes darlığı, kusma, dengesizlik-sersemlik var idi (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p=0,03$ ,  $p=0,01$ ). Önemli bir bulgu; yüksek vücut ısısı ile ağrı yoğunluğu arasında ters ilişki gösterilmesiydi ( $p=0,01$ ). Işık, ses hassasiyetini ve NSAİİ duyarlılığını orta şiddetli başağrısı olan hastalarda en yüksek bulduk (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p=0,04$ ,  $p=0,02$ ).

Ağrı şiddeti ile laboratuvar parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında çalışmamızda kötü prognoz ile ilişkili CRP, CAR, ferritin ve MLR düzeyleri ağrı yoğunluğu ile doğrusal ilişkili idi. Şiddetli başağrısı olan hastalarda kan gazında düşük saturasyon değerleri varlığına rağmen Po<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> düzeylerinin ağrı şiddeti ile ilişkisi yok idi. Çalışmamızda başağrılı kadın olgularda yüksek laktat düzeylerine ek olarak görece düşük hemoglobin düzeyleri var idi (sırasıyla  $p=0,03$ ,  $p=0,16$ ). Artan ağrı yoğunluğu ile birlikte laktat düzeylerinde görece yüksek olma eğiliminde olması göze çarpan bir bulgu idi. Hipoksemi varlığında, artan enerji ihtiyacı anaerobik yol kullanılarak doğrudan glikozun enerjiye çevrilmesi ile karşılanır ve bu süreçte yan ürün olarak laktik asit oluşur. Artan laktik asit eritrositlerin oksijen

taşıma kapasitelerini azaltarak doku oksijenasyonu bozabilir. Tüm bu veriler ışığında laktik asit düzeyindeki artış ve azalan ATP miktarı sonucu nosiseptör duyarlılık artarak ağrı oluşabilir. Çalışmamızda başağrısı olan hastalarda laktat düzeylerinde ki artışın ağrı duyarlılığını arttırdığı ve şiddetli ağrı yaşayan hastaların, düşük saturasyon ve laktat düzeylerinin görece yüksek olma eğilimi sonucu artan oksidatif stres ve hipoksiye bağlı ağrıyı daha yoğun hissettiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın sonuçları COVID-19'un ilk klinik bulgularından biri olan başağrısında yüksek VAS skorları varlığının daha kötü klinik gidişat ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın temel kısıtlılıkları; yalnızca yatan hastaların dahil edilmesi nedeniyle klinik olarak daha kötü enfeksiyonu olan hastaları içermesi, enflamatuvar belirteçlerden özellikle IL-6 nın çalışılmamış olması ve hastane dışı takiplerinin COVID-19 önlemleri nedeniyle yapılamamış olmasıdır. Daha kapsamlı gelecek çalışmalarda COVID-19'a atfedilen başağrısının altında yatan patofizyolojisinin aydınlatılması ve cinsiyet, ağrı yoğunluğu, olası risk faktörleri, hastalığın klinik seyri ve mortalite ilişkisinin aydınlatılması yararlı olacaktır.

## 6. SONUÇ

COVID-19, solunum yolu bulgularının yanısıra en sık başağrısı olmak üzere pek çok nörolojik bulgunun eşlik ettiği bir hastalıktır. Çalışmamızda, COVID-19 sebebiyle hastaneye yatışı yapılan olgularda, başvuru esnasında ve takipleri sırasında yeni saptanan başağrısının klinik özelliklerini, solunum ve enflamatuvar parametreleri ile olan ilişkisini araştırmayı ve COVID-19'a atfedilen başağrısının hastalığın klinik sonlanımı ile ilişkisini inceleyerek hastaların takip ve tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmaya SB. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pandemi servisinde takip edilen, COVID-19 tanılı 196 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların sosyodemografik verileri, klinik bulguları, hane içi temas öyküleri, sigara öyküleri, komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar kayıt edildi. Primer başağrısı olan hastalar, muayenesinde nörodefisiti olup nörogörüntüleme tetkiklerinde patolojik bulgusu olan hastalar, ilaca bağlı başağrısı geliştiği tespit edilen hastalar ve BECK depresyon ölçeğinde kesme değeri 17 ve üzeri olan hastalar ve dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların vital bulguları, laboratuvar değerleri, toraks BT bulguları, PCR sonuçları, hastaların servis yatış süreleri, yoğun bakım geçiş süreleri, entübasyona geçiş ve entübe süreleri ile exitus olma durumları kayıtlıdır. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların ortalama yaşı  $52.04 \pm 16.02$  yıl ve % 60,7'si erkek idi. Hastaların %43,3'ünde yeni başlangıçlı COVID-19 ile ilişkili başağrısı görüldü ve başağrısı varlığının cinsiyet ile ilişkili olmadığını bulduk. Başağrısı olan SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda en sık bulunan yandaş hastalık %29,4 HT ve %15,3 akciğer hastalıkları idi. Başağrısı ile vücut ısısı arasında ters ilişki var idi. Başağrısı olan hastalarda koku kaybı (%56,5), tat kaybı (50,6), bulantı (%44,7), ishal (%44,7), dengesizlik-sersemlik (14,1) ve hane içi temas öyküsü (%42,6) daha yüksek tespit ettik. Başağrısı CRP, laktat, CAR, ELR ve MLR değerleri ile pozitif korele iken lenfosit ve lökosit değerleri ile negatif korele idi. COVID-19 ile ilişkili başağrısı hastaların %68,2'sinde bilateral, %41,2'sinde alında lokalize, %36,5'inde zonklayıcı



karakterde, sıklıkla 1-24 saat süren ve NSAİİ'ye duyarlı idi. Hastaların başağrısı yoğunluğu ortalama 5,96 idi. Erkek olgularda ağrı yoğunluğu 6,75 iken kadın olgularda 6 idi ( $p=0,047$ ). Kadın olgularda daha düşük vücut ısısı ve daha yüksek oranda ışık, ses hassasiyeti, dengesizlik-sersemlik ve GI bulgular tespit ettik. NSAİİ duyarlılığının kadın cinsiyet yanlılığı gösterdiğini saptadık ( $p=0,01$ ). Ayrıca kadın olgularda yüksek D-dimer, trombosit, laktat ve düşük nötrofil bulduk. Başağrısının yoğunluğu vücut ısısı ile ters korele idi. Şiddetli başağrısı olan hastalarda nefes darlığı, kusma ve dengesizlik-sersemlik semptomları daha sık gözledik. Orta şiddetli başağrısı ışık ve ses hassasiyetinin yanısıra yüksek NSAİİ duyarlılığı ile ilişkili idi. Kötü sonlanım ile yakın ilişkili olduğu düşünülen biyobelirteçlerden CRP, ferritin, CAR, MLR ile başağrısı yoğunluğu arasında doğrusal bir korelasyon bulduk.

Çalışmamızda COVID-19'a atfedilen başağrısı 1-24 saat süren, bilateral, zonklayıcı, alında yoğunlaşan, ışık ve ses hassasiyetinin yanı sıra, gastrointestinal bulguların eşlik ettiği, sıklıkla NSAİİ'ye duyarlı migren benzeri klinik ile tezahür edildi. Başağrılı hasta grubunda en sık görülen ek hastalıklar HT ve akciğer hastalıkları idi. Başağrılı kadın hastalardaki ağrı fenotipi erkek hastalara kıyasla migren ile daha yakın klinik benzerlik gösterdi. Başağrılı erkek olgularda ise yüksek ferritin ve CRP düzeyleri ile ağrı yoğunluğu arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptandı. Şiddetli başağrısı olan hastalara nefes darlığı, kusma ve dengesizlik-sersemlik bulgularının daha sık eşlik ettiği görüldü. Başağrısı yoğunluğu CRP, CAR ve ferritin düzeyleri ile pozitif korele, saturasyon değeri ile negatif korele bulundu. Erkek olguların büyük bir çoğunluğunun şiddetli başağrısı yaşadığı ve şiddetli başağrısının kötü klinik sonlanım parametreleri ile yakın ilişkili olduğu görüldü. Çalışmamız; başağrısı olan COVID-19 tanılı erkek olguların hastalığın kötü prognoza sahip olabileceğini ve yakın klinik takibinin gerekliliğini, kadın olguların ise aktif viral fazda düşük vücut ısısında seyretmesi ve nörolojik bulgularının daha sık eşlik ettiğini ortaya koymuştur. Sonuçlarımız, başağrısının fenotip ve evrimsel gelişiminin yanısıra cinsiyetin bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi için ileri ve daha geniş ölçekli araştırmaların gerekliliğini göstermiştir.

## 7. KAYNAKLAR

- Aamodt, A.H., Stovner, L.J., Langhammer, A., Hagen, K. and Zwart, J.-A. (2007b), Is Headache Related to Asthma, Hay Fever, and Chronic Bronchitis? The Head-HUNT Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47: 204-212. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00597.x>
- Aamodt, A.H., Stovner, L.J., Midthjell, K., Hagen, K. and Zwart, J.-A. (2007a), Headache prevalence related to diabetes mellitus. The Head-HUNT Study. *European Journal of Neurology*, 14: 738-744.
- Abdalhamid B, Bilder CR, McCutchen EL, et al. Assessment of Specimen Pooling to Conserve SARS CoV-2 Testing Resources. *Am J Clin Pathol* 2020; 153:715.
- Abrams BM. Medication overuse headaches. *Med Clin North Am* 2013; 97:337.
- Abu-Ashour, W., Twells, L. K., Valcour, J. E., & Gamble, J. M. (2018). Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. *BMC infectious diseases*, 18(1), 67.
- ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
- Adelman JU. Headaches and papilledema secondary to dural arteriovenous malformation. *Headache* 1998; 38:621.
- Agarwal S, Jain R, Dogra S, et al. Cerebral Microbleeds and Leukoencephalopathy in Critically Ill Patients With COVID-19. *Stroke* 2020; 51:2649.
- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. (2020) Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 200642.

- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296: E32.
- Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving Researchers a Headache - Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol.* 2020; 11:549038. Published 2020 Oct 22. doi:10.3389/fneur.2020.549038. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004;75:984-987.
- Allais, G., Chiarle, G., Sinigaglia, S. *et al.* Gender-related differences in migraine. *Neurol Sci* 41, 429–436 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04643-8>
- Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30:6485.
- American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of patients presenting to the emergency department with acute headache. *Ann Emerg Med* 2002; 39:108.
- Arkhipova-Jenkins I, Helfand M, Armstrong C, et al. Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for Immunity: A Rapid Living Review. *Ann Intern Med* 2021; 174:811.
- Ashina H, Porreca F, Anderson T, et al. Post-traumatic headache: epidemiology and pathophysiological insights. *Nat Rev Neurol* 2019; 15:607.
- Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020; 383:1866.
- Avci AY, Lakadamyali H, Arikan S, Benli US, Kilinc M. High sensitivity C-reactive protein and cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in migraine patients. *J Headache Pain.* 2015; 16:9. doi: 10.1186/1129-2377-16-9. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25595197; PMCID: PMC4417106.

- Azzolini C, Donati S, Premi E, et al. SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. *JAMA Ophthalmol* 2021.
- Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis* 2020.
- Baker VB, Sowers CB, Hack NK. Lost productivity associated with headache and depression: a quality improvement project identifying a patient population at risk. *The Journal of Headache and Pain*. 2020; 21:1-6
- Bangash, M. N., Patel, J., & Parekh, D. (2020). COVID-19 and the liver: little cause for concern. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(6), 529–530. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
- Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17:701.
- Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. (2017) Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 142(5): 624-48.
- Bastug A, Bodur H, Erdogan S, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106950. doi: 10.1016/j.intimp. 2020.106950
- Baykan B EM, Karli N, Akat-Aktas S, Uzunkaya O, Zarifoglu M, Siva A, Saip S., Baykan B, Ertas M, Karli N, Akat-Aktas S, Uzunkaya O, Zarifoglu M, Siva A, Saip S. MIRA-Neurology Study Group. The Burden of Headache in Neurology Outpatient Clinics in Turkey. *Pain Pract* 2007; 7:313-323. 2007.
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; 8: 77–100.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571.

- Bektur Aykanat N.E. *COVID-19'a Histopatolojik Bir Bakış: Akciğer, Böbrek, Beyin, Karaciğer*. Osmangazi Tıp Dergisi (2020)
- Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache*. 2020; 60:1422–1426. doi: 10.1111/head.13841
- Bendtsen L JR. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol*. 2006 Jun;19:305-309. 2006.
- Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20:486.
- Benseñor I, Lotufo P, Goulart A, Menezes P, Scazufca M. The prevalence of headache among elderly in a low-income area of Sao Paulo, Brazil. *Cephalalgia*. 2008;28(4):329-33.
- Ben-Shmuel A, Brosh-Nissimov T, Glinert I, et al. Detection and infectivity potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) environmental contamination in isolation units and quarantine facilities. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:1658.
- Berkhout B. Infectious diseases of the nervous system: pathogenesis and worldwide impact. *IDrugs*. 2008 Nov. 11(11):791-5.
- Big M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by. *CNS Neurosci Ther*. 2020 May;26(5):499-501
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache* 2000; 40:241.
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Gupta, A., Jimenez, D., Burton, J. R., Der Nigoghossian, C., Chuich, T., Nouri, S. N., Dreyfus, I., Driggin, E., Sethi, S., Sehgal, K., Chatterjee, S., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Bertolotti, L., Giri, J., et.al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group (2020). Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in

COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thrombosis and haemostasis*, 120(7), 1004–1024.

Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., Fareed, J., ... Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950–2973.

Bilge N, Can F.K, Alay H (2020). The Relationship of Headache with Inflammatory Serum Parameters and Disease Severity in COVID-19 Patients. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(S1), 44 - 50. Doi: 10.18678/dtfd.776731

Bilinska K, Butowt R. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Aug 5;11(15):2152-2155. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00406. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673476; PMCID: PMC7467568.

Birgand G, Peiffer-Smadja N, Fournier S, et al. Assessment of Air Contamination by SARS-CoV-2 in Hospital Settings. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2033232.

Boivie J, Casey KL. Central pain in the face and head. In: *The Headaches*, Olesen, J (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2006. p.1063.

Bolay H DT. Bolay H, Dalkara T. Birincil Baş Ağrılarının Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 1(2):98-102, 2003. 2003.

Bolay H RU, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. . Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity

triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8 (2): 136-142. 2002.

Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8 (2): 136-142. 2002.

Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache!. *Headache*. 2020;60(7):1415-1421. doi:10.1111/head.13856

Bolay, H., Özge, A., Uludüz, D. and Baykan, B. (2020), Are Migraine Patients at Increased Risk for Symptomatic Coronavirus Disease 2019 Due to Shared Comorbidities?. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60: 2508-2521. <https://doi.org/10.1111/head.13998>

Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM et al (2020) Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 9(4):941.

Bosso M., Thanaraj T.A., Abu-Farha M., Alanbaei M., Abubaker J., Al-Mulla F. The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020; 18: 321–327. doi: 10.1016/j.omtm.2020.06.017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314689/>

Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1837.

Bradshaw, M. J., & Venkatesan, A. (2016). Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 13(3), 493–508.

- Brandsma E, Verhagen HJMP, van de Laar TJW, et al. Rapid, sensitive and specific SARS coronavirus-2 detection: a multi-center comparison between standard qRT-PCR and CRISPR based DETECTR. *J Infect Dis* 2020.
- Burch RC, Rist PM, Winter AC, Buring JE, Pradhan AD, Loder EW, Kurth T. Migraine and risk of incident diabetes in women: a prospective study. *Cephalalgia*. 2012 Oct;32(13):991-7. doi: 10.1177/0333102412453954.
- Cantador E, Núñez A, Sobrino P, et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50:543.
- Carey, I. M., Critchley, J. A., DeWilde, S., Harris, T., Hosking, F. J., & Cook, D. G. (2018). Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes care*, 41(3), 513–521.
- Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, et al. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020; 40:1410–1421.
- Chagla Z, Hota S, Khan S, et al. Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
- Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, et al. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ* 2021; 372:n579.
- Chang D, Lin M, Wei L, et al. (2020) Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *JAMA*, 323: 1092–1093.
- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*, 39(5), 529–539.



- Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol* 2009; 65:491.
- Chen T, Wu D, Chen H et al (2020) Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368:m1091.
- Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:469.
- Chen, J.Q., Jiang, X. Xia, K. Liu, Z. Yu, W. Tao, *et al.* Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation, Preprints (2020), p. 202003019
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 97(5), 829–838.
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159:81.
- Chia ML, Him Chau DH, Lim KS, et al. Managing COVID-19 in a Novel, Rapidly Deployable Community Isolation Quarantine Facility. *Ann Intern Med* 2021; 174:247.
- Choi WS, Kim HS, Kim B, et al. Community Treatment Centers for Isolation of Asymptomatic and Mildly Symptomatic Patients with Coronavirus Disease, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:2338.
- Chou DE. Secondary Headache Syndromes. *Continuum (Minneap Minn)* 2018; 24:1179.
- Chou SH, Beghi E, Helbok R, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-

NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2112131.

Chu, K. H., Tsang, W. K., Tang, C. S., Lam, M. F., Lai, F. M., To, K. F., Fung, K. S., Tang, H. L., Yan, W. W., Chan, H. W., Lai, T. S., Tong, K. L., & Lai, K. N. (2005). Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney international*, 67(2), 698–705.

Clarke A., Rothery P. Memelilerde ve kuşlarda vücut ısısının ölçeklenmesi. *İşlev Eko.* 2008; 22 (1):58-67.

Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation from Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* 2020; 173:242.

Copin, M. C., Parmentier, E., Duburcq, T., Poissy, J., Mathieu, D., & Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group (2020). Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive care medicine*, 46(6), 1124–1126.

Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. *J Headache Pain* 2013; 14:42.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5:536.

Coskun O. Gerilim tipi baş ağrısı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics.* 2008; 1:22-6. 2008.

Cuadrado, M. L., Guerrero, A. L., & Pareja, J. A. (2016). Epicrania Fugax. *Current pain and headache reports*, 20(4), 21.

Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol* 2006; 26:171.

- Das G, Mukherjee N, Ghosh S. 2020 Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem. Neurosci.*11; 1206–1209.
- Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372.
- Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* 2021; 593:270.
- Davisson RL. Physiological genomic analysis of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285: R498–R511
- De Fusco M MR, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003 Feb;33(2): 192-196. 2003.
- Deng, X., Garcia-Knight, M. A., Khalid, M. M., Servellita, V., Wang, C., Morris, M. K., Sotomayor-González, A., Glasner, D. R., Reyes, K. R., Gliwa, A. S., Reddy, N. P., Sanchez San Martin, C., Federman, S., Cheng, J., Balcersek, J., Taylor, J., Streithorst, J. A., Miller, S., Sreekumar, B., Chen, P. Y., et.al. (2021). Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. *Cell*, 184(13), 3426–3437.e8.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12(1):14.
- Deshpande C. (2020). Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? *Annals of internal medicine*, 173(5), 394–395.

- Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005; 36:1316–29.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1985.
- Dogra S, Jain R, Cao M, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29:104984.
- Dolhnikoff, M., Duarte-Neto, A. N., de Almeida Monteiro, R. A., da Silva, L., de Oliveira, E. P., Saldiva, P., Mauad, T., & Negri, E. M. (2020). Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(6), 1517–1519.
- Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Jan;292(1): R373-81. doi: 10.1152/ajpregu.00292.2006. PMID: 16946085; PMCID: PMC1761128.
- Downie WW, Leatham PA, et al. Studies with pain rating scales. *Annals Rheumatic Diseases* 37: 378-381, 1978
- Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, Wang X, Hu C, Ping R, Hu P, Li T, Cao F, Chang C, Hu Q, Jin Y, Xu G. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372–1379. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
- Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *BMJ* 2013; 346: e8557.

- Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun* 2020; 87:33.
- Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, et al. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology* 2020; 95: e3145.
- Erdal A, Kutlu G. EPİLEPSİ-MİGREN İLİŞKİSİ. ÇOCUK VE ERGENDE NÖROLOJİK HASTALIKLARA YAKLAŞIM REHBER KİTABI 2015.147
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom, December 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf> (Accessed on December 21, 2020).
- Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2996.
- Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), e21.
- Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 2021; 372:815.
- Favier I, van Vliet JA, Roon KI, et al. Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 2007; 64:25.
- Feketea GM, Vlacha V. The Diagnostic Significance of Usual Biochemical Parameters in Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Albumin to Globulin Ratio and CRP to Albumin Ratio. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 3; 7: 566591. doi: 10.3389/fmed.2020.566591. PMID: 33224959; PMCID: PMC7670073.

- Ferrara F, Vitiello A. Scientific Hypothesis for Treatment of COVID-19's Lung Lesions by Adjusting ACE/ACE2 Imbalance. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(6):498-503. doi:10.1007/s12012-021-09649-y
- Fink AL, Engle K, Ursin RL, Tang WY, Klein SL. Biological sex affects vaccine efficacy and protection against influenza in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115(49):12477–82. pmid:30455317
- Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2015957.
- Fix, O. K., Hameed, B., Fontana, R. J., Kwok, R. M., McGuire, B. M., Mulligan, D. C., Pratt, D. S., Russo, M. W., Schilsky, M. L., Verna, E. C., Loomba, R., Cohen, D. E., Bezerra, J. A., Reddy, K. R., & Chung, R. T. (2020). Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(1), 287–304.
- Frampton D, Rampling T, Cross A, et al. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021.
- Franceschi, A. M., Ahmed, O., Giliberto, L., & Castillo, M. (2020). Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Manifestation of COVID-19 Infection. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 41(7), 1173–1176.
- Friedman D. I. (2008). Headache and the eye. *Current pain and headache reports*, 12(4), 296–304.

- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020: S0163-4453(20)30170-5.
- Galasso V, Pons V, Profeta P, et al. Gender differences in COVID-19 attitudes and behavior: Panel evidence from eight countries. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117(44):27285-91. doi: 10.1073/pnas.2012520117
- Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021.
- Galván Casas, C., Català, A., Carretero Hernández, G., Rodríguez-Jiménez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa Lario, A., Navarro Fernández, I., Ruiz-Villaverde, R., Falkenhain-López, D., Llamas Velasco, M., García-Gavín, J., Baniandrés, O., González-Cruz, C., Morillas-Lahuerta, V., Cubiró, X., Figueras Nart, I., Selda-Enriquez, G., Romaní, J., Fustà-Novell, X., Melian-Olivera, A., ... García-Doval, I. (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *The British journal of dermatology*, 183(1), 71–77.
- Garza I SJ, Cheshire W, Boes C, Capobianco D, Vargas B, et al. Garza I, Swanson J, Cheshire W, Boes C, Capobianco D, Vargas B, et al. Headache and other craniofacial pain. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 1703-1744; 2012. 2012.
- Georgakopoulou V.E, Garpis N, Damaskos C, et al. The Impact of Peripheral Eosinophil Counts and Eosinophil to Lymphocyte Ratio (ELR) in the Clinical Course of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *In Vivo*. 2021;35(1):641-648. doi:10.21873/invivo.12303
- Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 127, 104362.

- Goadsby PJ, Matharu MS, Boes CJ. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. *Cephalalgia* 2001; 21:82.
- Gold M.S., Sehayek D., Gabrielli S., Zhang X, McCusker C., Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. 2020. 132 (8): 749-755. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1786964>
- Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta.* 2020; 509:249-251. doi:10.1016/j.cca.2020.06.033
- Gonzalez-Martinez, A., Fanjul, V., Ramos, C., Serrano Ballesteros, J., Bustamante, M., Villa Martí, A., Álvarez, C., García del Álamo, Y., Vivancos, J. and Gago-Veiga, A.B. (2021), Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study. *Eur J Neurol.* <https://doi.org/10.1111/ene.14718>
- Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature genetics.* 2016;48(8):856-66.
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8:1073.
- Grewal, P., & Smith, J. H. (2017). When Headache Warns of Homeostatic Threat: the Metabolic Headaches. *Current neurology and neuroscience reports*, 17(1), 1.
- Gu H, Chen Q, Yang G, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science* 2020; 369:1603.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., China Medical



Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720.

Gudmundsson LS, Aspelund T, Scher AI et al. C-reactive protein in migraine sufferers similar to that of non-migraineurs: the Reykjavik Study. *Cephalalgia* 2009; 29: 1301-1310.

Gümüş HH, Demiroğlu YZ, Alışkan HE, Ödemiş İ, Ceylan Ö, Poçan AG ve ark. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarının antikor taraması ve risk değerlendirmesi. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(3):357-373.

Güneş A, Yurtoğulları Ş.Ç, Karlı N, Sığırlı D. Post Lumber Ponksiyon Baş Ağrısının Prognozunu Etkileyen Sebepler Üzerine Bir Çalışma. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;38(3):161-6

Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S, Jin H, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*. 2020; 7: 11. doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0. 2020.

Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1583.

Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., Leon, M. B., et.al. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017–1032.

Hagen, K., Stovner, L.J., Nilsen, K.B. *et al.* The impact of C-reactive protein levels on headache frequency in the HUNT study 2006–2008. *BMC Neurol* 19, 229 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1462-8>

- Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18:450.
- Hainer BL, Matheson EM. Approach to acute headache in adults. *Am Fam Physician* 2013; 87:682.
- Hall, John E. 2015. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. Guyton Physiology. London, England: W B Saunders.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:606.
- Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, Tjiang MM, Kurniawan A. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 Mar; 41:110-119. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.076. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33418211; PMCID: PMC7831442.
- Havers FP, Reed C, Lim T, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382:2268.

Hensel O, Burow P, Mages S, et al. Increased Blood Flow Velocity in Middle Cerebral Artery and Headache Upon Ingestion of Ice Water. *Front Neurol* 2019; 10:677.

Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology* 2020; 95:77.

High Prevalence of Headaches During COVID-19 Infection:

Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., Hazzan, A. D., Fishbane, S., Jhaveri, K. D., Northwell COVID-19 Research Consortium, & Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium (2020). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 98(1), 209–218.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181:271.

Hogan, C. A., Stevens, B. A., Sahoo, M. K., Huang, C., Garamani, N., Gombar, S., Yamamoto, F., Murugesan, K., Kurzer, J., Zehnder, J., & Pinsky, B. A. (2021). High Frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and Association With Severe Disease. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(9), e291–e295.

Holle D, Naegel S, Obermann M. Hypnic headache. *Cephalalgia* 2013; 33:1349.

Hosseini, S., Wilk, E., Michaelsen-Preusse, K., Gerhauser, I., Baumgärtner, W., Geffers, R., Schughart, K., & Korte, M. (2018). Long-Term Neuroinflammation Induced by Influenza A Virus Infection and the Impact on Hippocampal Neuron Morphology and Function. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 38(12), 3060–3080.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-home-care.html>  
(Accessed on April 07, 2020).

<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgiler>

epidemiyoj ojetanipdf.pdf (7 Aralık 2020, Ankara)

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed on November 17, 2020).

Huang P, Liu T, Huang L, et al. (2020) Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 295:22-3.

Huang, K. J., Su, I. J., Theron, M., Wu, Y. C., Lai, S. K., Liu, C. C., & Lei, H. Y. (2005). An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *Journal of medical virology*, 75(2), 185–194.

Hussein M, Fathy W, Eid RA, Abdel-Hamid HM, Yehia A, Sheemy M, Ragaie C, Dahshan A, Rizk HI, Laz N, Magdy R. Relative Frequency and Risk Factors of COVID-19 Related Headache in a Sample of Egyptian Population: A Hospital Based Study. *Pain Med*. 2021 Feb 5:pna020. doi: 10.1093/pm/pna020. Epub ahead of print. PMID: 33544857; PMCID: PMC7928553.

Islam N, Salameh JP, Leeflang MM, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11:CD013639.

Jackson, S. P., Darbousset, R., & Schoenwaelder, S. M. (2019). Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*, 133(9), 906–918.

Jafari, Z., Kolb, B., & Mohajerani, M. (2021). Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 1-12. doi:10.1017/cjn.2021.63

- Jaijakul S, Arias CA, Hossain M, Arduino RC, Wootton SH, Hasbun R. Toscana meningoencephalitis: a comparison to other viral central nervous system infections. *J Clin Virol*. 2012 Nov. 55 (3):204-8
- Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia* 2003; 23 Suppl 1:49.
- Jensen, R., & Stovner, L. J. (2008). Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet. Neurology*, 7(4), 354–361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70062-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0)
- Jia, J. L., Kamceva, M., Rao, S. A., & Linos, E. (2020). Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 687–690.
- Johnson KD, Harris C, Cain JK, Hummer C, Goyal H, Perisetti A. (2020) Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 7:526.
- Joung J, Ladha A, Saito M, et al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing. *N Engl J Med* 2020; 383:1492.
- Kamışlı Ö, Arslan D, Altınayar S, Kamışlı S, Kablan Y, Özcan C. Serebral venöz sinüs trombozu: klinik değerlendirme. 2009.
- Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology* 2020; 95: e1754.
- Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology* 2020; 297: E232.
- Kang E, Lee SY, Jung H, et al. Operating Protocols of a Community Treatment Center for Isolation of Patients with Coronavirus Disease, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:2329.

- Kang M, Wei J, Yuan J, et al. Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building. *Ann Intern Med* 2020; 173:974.
- Kant A, Çomoğlu Ş, Öztürk S, Aydın E., Yılmaz G. (2020). Does Chronic Obstructive Pulmonary Disease Affect the Severity of COVID-19 Infection? *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, <http://dx.doi.org/10.24938/kutfd.810344>
- Kapoor S. (2013). Headache attributed to cranial or cervical vascular disorders. *Current pain and headache reports*, 17(5), 334.
- Karabulut KU, Egercioglu TU, Uyar M, Ucar Y. The change of neutrophils/lymphocytes ratio in migraine attacks: A case-controlled study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Jul 27; 10:52-6. doi: 10.1016/j.amsu.2016.07.023. PMID: 27551404; PMCID: PMC4983641.
- Karakoyun I, Colak A, Turken M, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021; 91:107285. doi:10.1016/j.intimp.2020.107285
- Kaur N, Gupta I, Singh H et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 6635 COVID-19 patients: a pooled analysis. *SN Compr Clin Med* 9:1–5.
- Kaya B, Kaya M. 1960'lerden Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2007;10(Sup: 6):3-10.
- Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2021; 144:682.
- Kidd M, Richter A, Best A, et al. S-Variant SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 Is Associated With Significantly Higher Viral Load in Samples Tested by TaqPath Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis* 2021; 223:1666.

- Kim, J., Doyle, J. B., Blackett, J. W., May, B., Hur, C., Lebwohl, B., & HIRE study group (2020). Effect of the Coronavirus 2019 Pandemic on Outcomes for Patients Admitted With Gastrointestinal Bleeding in New York City. *Gastroenterology*, *159*(3), 1155–1157.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.031>
- Kinart CM CM, Berg K. Kinart CM, Cuppett MM, Berg K. Prevalence of migraines in NCAA division I male and female basketball players. *National Collegiate Athletic Assoc Headache*. 42:620–629, 2012. 2012.
- Kirchmann M TL, Olesen J. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6): 880-886. 2006.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 396:166.
- Kissling, S., Rotman, S., Gerber, C., Halfon, M., Lamoth, F., Comte, D., Lhopitallier, L., Sadallah, S., & Fakhouri, F. (2020). Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney international*, *98*(1), 228–231.
- Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA* 2020.
- Klumpp-Thomas C, Kalish H, Hicks J, et al. Effect of D614G Spike Variant on Immunoglobulin G, M, or A Spike Seroassay Performance. *J Infect Dis* 2021; 223:802.
- Koedel U, Klein M, Pfister HW. New understandings on the pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Jun. 23(3):217-23.
- Kollias, A., Kyriakoulis, K. G., Dimakakos, E., Poulakou, G., Stergiou, G. S., & Syrigos, K. (2020). Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *British journal of haematology*, *189*(5), 846–847.

- Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol* 2020; 88:1.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 2020; 182:812.
- Kuba, K., Imai, Y., Ohto-Nakanishi, T., & Penninger, J. M. (2010). Trilog of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacology & therapeutics*, 128(1), 119–128.
- Lagman-Bartolome, A. M., & Gladstone, J. (2014). Metabolic headaches. *Neurologic clinics*, 32(2), 451–469.
- Lampl, C., Thomas, H., Tassorelli, C., Katsarava, Z., Láinez, J. M., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Stovner, L. J., Andrée, C., & Steiner, T. J. (2016). Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *The journal of headache and pain*, 17, 59.
- Larsen, C. P., Bourne, T. D., Wilson, J. D., Saqqa, O., & Sharshir, M. A. (2020). Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney international reports*, 5(6), 935–939.
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577–582.
- Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology* 2020; 95:224.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat, Q., et.al., & COVID-19 Task Force of YO-IFOS (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-



moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*, 288(3), 335–344.

Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277, 2251–2261 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

Lednický JA, Lauzardo M, Fan ZH, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* 2020; 100:476.

Lee YH, Hong CM, Kim DH, et al. Clinical Course of Asymptomatic and Mildly Symptomatic Patients with Coronavirus Disease Admitted to Community Treatment Centers, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:2346.

Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000688.

Levine DN, Rapalino O. The pathophysiology of lumbar puncture headache. *J Neurol Sci* 2001; 192:1.

Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e208292.

Li, J., Wang, X., Chen, J., Zuo, X., Zhang, H., & Deng, A. (2020). COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 22(10), 1935–1941.

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1199–1207.

- Li, X., Wang L., Yan, S. *et al.* Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis: IJID: Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* (2020), 10.1016/j.ijid.2020.03.053
- Li, Y., Fu, L., Gonzales, D. M., & Lavi, E. (2004). Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *Journal of virology*, 78(7), 3398–3406.
- Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1081.
- Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221.
- Liotta, E. M., A. Batra, J. R. Clark, N. A. Shlobin, S. C. Hoffman, Z. S. Orban and I. J. Koralnik (2020). "Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients." *Ann Clin Transl Neurol*.
- Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med.* 2020; 167: 105941
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:638.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020d Jul;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283162; PMCID: PMC7195072.
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020; 582:557.

- Liu, Jonathan & Luca, Renata & Neto, Heraldo & Barcellos, Igor. (2020a). Post-COVID-19 Syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 78. 753-754. 10.1590/0004-282x20200187.
- Liu, Y., Yan, L. M., Wan, L., Xiang, T. X., Le, A., Liu, J. M., Peiris, M., Poon, L., & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(6), 656–657.
- Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C. *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 63, 364–374 (2020b). <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ* 2008; 336:36.
- Louis Poncet-Megemont, Pauline Paris, Amélie Tronchere, Jean-Pascal Salazard, Bruno Pereira, Radhouane Dallel DDS Claire Aumeran, Jean Beytout, Christine Jacomet, Henri Laurichesse, Olivier Lesens, Natacha Mrozek, Magali Vidal, Xavier Moisset. High Prevalence of Headaches During COVID-19 Infection: A Retrospective Cohort Study, *Headache The Journal of Head and Face Pain*, 2020, 60 (10): 2578-2582. <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.13923>
- Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1628.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, et. al. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, :395(10224); 565–574.
- Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;18(7):1636-1637. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205220; PMCID: PMC7154217.

- Lusić I. (2001). Population variation in migraine prevalence--the unsolved problem. *Collegium antropologicum*, 25(2), 695–701.
- Lyrer PA, Brandt T, Metso TM, et al. Clinical import of Horner syndrome in internal carotid and vertebral artery dissection. *Neurology* 2014; 82:1653.
- Ma, M., Lin, X. H., Liu, H. H., Zhang, R., & Chen, R. X. (2020). Suppression of DRP1-mediated mitophagy increases the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells in the setting of chemotherapy. *Oncology reports*, 43(3), 1010–1018.
- Magdy R, Hussein M, Ragaie C, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1422-1431. doi:10.1177/0333102420965140
- Magleby, R., Westblade, L. F., Trzebucki, A., Simon, M. S., Rajan, M., Park, J., Goyal, P., Safford, M. M., & Satlin, M. J. (2020). Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa851. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>
- Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci* 2005; 26 Suppl 2: s65.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. (2020) Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*.77(6):683-690.
- Mao, R., Qiu, Y., He, J. S., Tan, J. Y., Li, X. H., Liang, J., Shen, J., Zhu, L. R., Chen, Y., Iacucci, M., Ng, S. C., Ghosh, S., & Chen, M. H. (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(7), 667–678.

- May A, Schwedt TJ, Magis D, et al. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18006.
- ME B. Bigal ME and Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin.* 27:321–334, 2009. 2009.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034.
- Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache.* 2020 Nov;60(10):2176-2191. doi: 10.1111/head.13967. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989732; PMCID: PMC7646273.
- Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol* 2020; 41:102581.
- Merad, M., & Martin, J. C. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature reviews. Immunology*, 20(6), 355–362.
- Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol* 2020.
- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174:69.
- Miyazawa K, Shiga Y, Hasegawa T, et al. CSF hypovolemia vs intracranial hypotension in "spontaneous intracranial hypotension syndrome". *Neurology* 2003; 60:941.

- Montalvan V, Lee J, Bueso T, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 194:105921.
- Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:2311.
- Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43: S16-20.
- Moutal, A., Martin, L. F., Boinon, L., Gomez, K., Ran, D., Zhou, Y., Stratton, H. J., Cai, S., Luo, S., Gonzalez, K. B., Perez-Miller, S., Patwardhan, A., Ibrahim, M. M., & Khanna, R. (2021). SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. *Pain*, 162(1), 243–252.
- Muik A, Wallisch AK, Sanger B, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021; 371:1152.
- Nandha R, Singh H. Renin angiotensin system: A novel target for migraine prophylaxis. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(2):157-160. doi:10.4103/0253-7613.93840
- Narouze S. Occipital Neuralgia Diagnosis and Treatment: The Role of Ultrasound. *Headache* 2016; 56:801.
- National Health Commission of China. *New coronavirus pneumonia prevention and control program [in Chinese]*. 4th ed Available at: <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/5472673/files/0f96c10cc09d4d36a6f9a9f0b42d972b.pdf>
- Nesbitt AD, Goadsby PJ. Cluster headache. *BMJ* 2012; 344: e2407.
- Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 172:766.

- Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* 2004; 62: S30.
- Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013;154 Suppl 1: 10.1016/j.pain.2013.07.021. doi: 10.1016/j.pain. 2013.07.021
- Nye BL, Ward TN. Clinic and Emergency Room Evaluation and Testing of Headache. *Headache* 2015; 55:1301.
- Obermann M, Holle D, Naegel S, Diener HC. (2011). Headache attributable to nonvascular intracranial disorders. *Curr Pain Headache Rep*.15(4):314-23.
- Obermann, M., & Katsarava, Z. (2008). Epidemiology of unilateral headaches. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(9), 1313–1320. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.9.1313>
- Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* 2020; 30:6129.
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020; 323:1610.
- Ozdogan Acarli AN, Samanci B, Ekizoglu E et al (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from the point of view of neurologists: observation of neurological findings and symptoms during the combat against a pandemic. *Arch Neuropsychiatry* 57:154–159.
- Ozdemir YG QJ, Matsuoka N, Bolay H, Bempohl D, Jin H, Wang X, Rosenber GA, Lo EH, Moskowitz MA. Ozdemir YG, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bempohl D, Jin H, Wang X, Rosenber GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical

spreading depression activates and upregulates MMP-9. *The Journal of Clinical Investigation* 2004; 113: 1447-1455. 2004.

Özge A. Başağrısı Sınıflamalarına Eleştirel Bakış. *Archives of Neuropsychiatry / Noropsikiatri Arsivi*. 2013.

Özge, A., Özge, C., Kalegasi, H. *et al.* Headache in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of chronic hypoxaemia. *J Headache Pain* 7, 37–43 (2006). <https://doi.org/10.1007/s10194-006-0264-8>

Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canevelli M, et al. 2020. Available at: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID2019\\_20\\_marzo\\_eng.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID2019_20_marzo_eng.pdf).

Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q., & Tu, L. (2020). Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American journal of gastroenterology*, 115(5), 766–773.

Pan, Y., Guan, H., Zhou, S., Wang, Y., Li, Q., Zhu, T., Hu, Q., & Xia, L. (2020). Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *European radiology*, 30(6), 3306–3309.

Park PG, Kim CH, Heo Y, et al. Out-of-Hospital Cohort Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Mild Symptoms in Korea: an Experience from a Single Community Treatment Center. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e140.

Park SE, “Epidemiology, virology and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19),” *Clin. Exp. Pediatr.*, vol. 63, no. 4, p. 119, 2020.

Park, J.E.; Chung, K.S.; Song, J.H.; Kim, S.Y.; Kim, E.Y.; Jung, J.Y.; Kang, Y.A.; Park, M.S.; Kim, Y.S.; Chang, J.; Leem, A.Y. The C-Reactive



Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 333. <https://doi.org/10.3390/jcm7100333>

Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak- United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140.

Pearson T, Mensah G, Wayne Alexander R et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107; 499-511.

Pei, G., Zhang, Z., Peng, J., Liu, L., Zhang, C., Yu, C., Ma, Z., Huang, Y., Liu, W., Yao, Y., Zeng, R., & Xu, G. (2020). Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(6), 1157–1165.

Pekçevik Y, Belet Ü. (2020) SARS-CoV-2 pan- demisinde radyoloji kliniğinde hasta yönetimi, akciğer görüntülemenin rolü ve COVID-19 pnömonisi ile ilişkili toraks BT bulguları. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi.* 30:195-212.

Pereira, M. R., Mohan, S., Cohen, D. J., Husain, S. A., Dube, G. K., Ratner, L. E., Arcasoy, S., Aversa, M. M., Benvenuto, L. J., Dadhania, D. M., Kapur, S., Dove, L. M., Brown, R. S., Jr, Rosenblatt, R. E., Samstein, B., Uriel, N., Farr, M. A., Satlin, M., Small, C. B., Walsh, T. J., ... Verna, E. C. (2020). COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 20(7), 1800–1808.

Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760.

- Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. (2020) *Nat Rev Neurol*; 16:636.
- Pham TD, Huang C, Wirz OF, et al. SARS-CoV-2 RNAemia in a Healthy Blood Donor 40 Days After Respiratory Illness Resolution. *Ann Intern Med* 2020; 173:853.
- Phillips RJ, Watanabe KM, Stowell JR, Akhter M. Concordance between blood and cerebrospinal fluid cultures in meningitis. *Am J Emerg Med* 2019; 37:1960.
- Pilcher CD, Westreich D, Hudgens MG. Group Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome- Coronavirus 2 to Enable Rapid Scale-up of Testing and Real-Time Surveillance of Incidence. *J Infect Dis* 2020; 222:903.
- Pilotto, A., Odolini, S., Masciocchi, S., Comelli, A., Volonghi, I., Gazzina, S., Nocivelli, S., Pezzini, A., Focà, E., Caruso, A., Leonardi, M., Pasolini, M. P., Gasparotti, R., Castelli, F., Ashton, N. J., Blennow, K., Zetterberg, H., & Padovani, A. (2020). Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019. *Annals of neurology*, 88(2), 423–427.
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB et al (2020) Neurologic characteristics in coronavirus disease 2019(COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 11:565.
- Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J and García-Azorín D (2020) Deep Phenotyping of Headache in Hospitalized COVID-19 Patients via Principal Component Analysis. *Front. Neurol.* 11:583870. doi: 10.3389/fneur.2020.583870
- Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 2021; 592:116.
- Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, et al. High prevalence of headaches during COVID-19 infection: a retrospective cohort study. *Headache.* 2020;60(10):2578–2582.

- Poole H, Bramwell R, Murphy P. The utility of the Beck Depression Inventory Fast Screen (BDI-FS) in a pain clinic population. *Eur J Pain* 2009; 13: 865–869.
- Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N, et al. Spectrum of headaches associated with SARS-CoV-2 infection: study of healthcare professionals. *Headache*. 2020;60(8):1697–1704.
- Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 510: 475-482. doi:10.1016/j.cca. 2020.08.019
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., & Griffith, B. (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*, 296(2), E119–E120.
- Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T et al. CO-RADS - A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology* 2020:201473.
- Qin L, Li X, Shi J, Yu M, Wang K, Tao Y, et al. Wuhan'daki COVID-19 hastalarının inflamasyon reaksiyonu ve sonuçları üzerindeki cinsiyete dayalı etkiler. *Tıbbi viroloji dergisi*. 2020;92(11):2684–92. pmid:32497297
- R. Lu *et al.*, (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574,
- Radmanesh A, Derman A, Lui YW, et al. COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology* 2020; 297: E223.
- Ranucci, M., Ballotta, A., Di Dedda, U., Bayshnikova, E., Dei Poli, M., Resta, M., Falco, M., Albano, G., & Menicanti, L. (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(7), 1747–1751.

- Raposio E BNT, Raposio E, Bertozzi N. Trigger Site Inactivation for the Surgical Therapy of Occipital Migraine and Tension-type Headache: Our Experience and Review of the Literature. *Plastic Reconstructive Surgery*. 12:7-11, 2019. . 2019.
- Rauch JN, Valois E, Ponce-Rojas JC, et al. Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening Using Reverse Transcriptase-Quantitative Polymerase Chain Reaction or CRISPR-Based Assays in Asymptomatic College Students. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2037129.
- Ray, J. G., Schull, M. J., Vermeulen, M. J., & Park, A. L. (2021). Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness: A Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 174(3), 308–315.
- Redd, W. D., Zhou, J. C., Hathorn, K. E., McCarty, T. R., Bazarbashi, A. N., Thompson, C. C., Shen, L., & Chan, W. W. (2020). Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology*, 159(2), 765–767.e2.
- Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol* 2020; 140:1.
- Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, et al. COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29:105225.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052.

- Robbins, M. S., Vanast, W. J., & Purdy, R. A. (2017). New Daily Persistent Headache: Historical Review and an Interview with Dr. Walter Vanast. *Headache*, 57(6), 926–934
- Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1443-1451. doi:10.1177/0333102420966770
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7:611.
- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020; 95: e1060.
- Ronco, C., Reis, T., & Husain-Syed, F. (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(7), 738–742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
- Roos K. L. (2014). Encephalitis. *Handbook of clinical neurology*, 121, 1377–1381.
- Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, et al. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2029058.
- Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, et al. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke* 2020; 51: e219.
- Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3:279.
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*, 14:1-7

- Salokangas RKR VK, Pacriev S, et al. Salokangas RKR, Vaahtera K, Pacriev S, et al. Gender differences in depressive symptoms. An artefact caused by measurement instruments. *Journal of Affective Disorders*. 2002; 68: 215-220. 2002.
- Sands GH, Newman L, Lipton R. Cough, exertional, and other miscellaneous headaches. *Med Clin North Am* 1991; 75:733.
- Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep* 2020; 10:12732.
- Saricam, G. Relationship between migraine headache and hematological parameters. *Acta Neurol Belg* (2020). <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01362-x>
- Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis*. 2002 Dec 1. 186 Suppl 2: S225-33.
- Schmiedel BJ, Singh D, Madrigal A, Valdovino-Gonzalez AG, White BM, Zapardiel-Gonzalo J, et al. Impact of Genetic Polymorphisms on Human Immune Cell Gene Expression. *Cell*. 2018;175(6):1701–15.e16. pmid:30449622
- Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*. 2010 Jan 15;327(5963):296-300. doi: 10.1126/science.1184003. PMID: 20075245.
- Schurks M KT, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Schurks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache*. 2006;46(8):1246-54. 2006.
- Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache update. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17:340.

- Şen HM, Aras AB, Güven M, Akman T, Uludağ A, Özişik Karaman HI. Baş Ağrısı Olan Hastaların Beyin Cerrahi Polikliniğini Tercih Etme Nedenleri. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*. 2014; 76-78.
- Serfozo G, Horvath T, Foldesi I, Rafael B, von Kanel R, Keresztes M. The monocyte-to-lymphocyte ratio correlates with psycho-neuro-inflammatory factors in patients with stable coronary artery disease. *Neuroimmunomodulation*. 2016; 23:67–74.
- GWAS Group, Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L., Buti, M., Albillos, A., Invernizzi, P., Fernández, J., Prati, D., Baselli, G., Asselta, R., Grimsrud, M. M., Milani, C., Aziz, F., Kässens, J., May, S., Wendorff, M., Wienbrandt, L., Uellendahl-Werth, F., Zheng, T., ... Karlsen, T. H. (2020). Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. *The New England journal of medicine*, 383(16), 1522–1534.
- Shah S, Majmudar K, Stein A, et al. Novel Use of Home Pulse Oximetry Monitoring in COVID-19 Patients Discharged from the Emergency Department Identifies Need for Hospitalization. *Acad Emerg Med* 2020; 27:681.
- Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2188-2192. doi: 10.1002/jmv.26031. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32436996; PMCID: PMC7280691.
- Shen X, Tang H, Pajon R, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med* 2021; 384:2352.
- Shen Y, Li C, Dong H, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1665.
- Silberstein SD, Marcelis J. Headache associated with changes in intracranial pressure. *Headache* 1992; 32:84.

- Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology* 2000; 54:1553.
- Silbert PL, Mokri B, Schievink WI. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections. *Neurology* 1995; 45:1517.
- Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging* 2020;35(4):219-227.
- Singer JI, Maur PR, Riley JP, Smith PB. Management of central nervous system infections during an epidemic of enteroviral aseptic meningitis. *J Pediatr* 1980; 96:559.
- Sjaastad O, Dale I. A new (?) Clinical headache entity "chronic paroxysmal hemicrania" 2. *Acta Neurol Scand* 1976; 54:140.
- Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia* 1989; 9:147.
- Sjaastad O, Spierings EL. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalalgia* 1984; 4:65.
- Smati H, Cohen PA, Nagda DV, et al. Risk Factors for Hospitalization Among Patients with COVID-19 at a Community Ambulatory Clinic in Massachusetts During the Initial Pandemic Surge. *J Immigr Minor Health* 2021.
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R. (2020). Corrigendum to "World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19)" [*Int. J. Surg.* 76 (2020) 71-76]. *International journal of surgery (London, England)*, 77, 217.



- Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:989.
- Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117:11875.
- Stewart, W. F., Shechter, A., & Rasmussen, B. K. (1994). Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*, 44(6 Suppl 4), S17–S23.
- Stovner LJ HK, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher A, Steiner T, Zwart JA. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher A, Steiner T, Zwart JA. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193-210. 2007.
- Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396:313.
- Sultan, S., Lim, J. K., Altayar, O., Davitkov, P., Feuerstein, J. D., Siddique, S. M., Falck-Ytter, Y., El-Serag, H. B., & AGA Institute. Electronic address: ewilson@gastro.org (2020). AGA Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology*, 159(2), 739–758.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072>
- Sylaja PN, Ahsan Moosa NV, Radhakrishnan K, et al. Differential diagnosis of patients with intracranial sinus venous thrombosis related isolated intracranial hypertension from those with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Sci* 2003; 215:9.
- Tadiri CP, Gisinger T, Kautzy-Willer A, et al. The influence of sex and gender domains on COVID-19 cases and mortality. *Canadian Medical Association Journal* 2020;192(36):E1041-E45. doi: 10.1503/cmaj.200971

- Tae-Jin Song S-JC, Won-Joo Kim, et al. Tae-Jin Song, Soo-Jin Cho, Won-Joo Kim, et al. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *Plos one*. 2016;11:610-618. 2016.
- Tai M-LS, Jivanadham JS, Tan CT, Sharma VK. Primary headache in the elderly in South-East Asia. *The journal of headache and pain*. 2012;13(4):291.
- Takahashi T, Iwasaki A, Sex differences in immune responses, 2021, *Science* 371 (6527), 347-348  
[https://web.archive.org/web/20210416085505id\\_/https://science.sciencemag.org/content/sci/371/6527/347.full.pdf](https://web.archive.org/web/20210416085505id_/https://science.sciencemag.org/content/sci/371/6527/347.full.pdf)
- Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Simón-Campo P, de Lera M, Chavarría-Miranda A, López-Sanz C, Gutiérrez-Sánchez M, Martínez-Velasco E, Pedraza M, Sierra Á, Gómez-Vicente B, Guerrero Á, Arenillas JF. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15; 419: 117163. doi: 10.1016/j.jns.2020.117163. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33035870; PMCID: PMC7527278.
- Taşdemir SN. Migren Tanısı Olan Hastalarda Kişilik Yapı ve Özelliklerinin İncelenmesi: Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2015.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363–374.
- TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, Bilim Kurulu çalışması, Ankara 14 Nisan 2020.
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(5), 1023–1026.

- Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain* 2021.
- Tharakan, S., Nomoto, K., Miyashita, S. *et al.* Body temperature correlates with mortality in COVID-19 patients. *Crit Care* 24, 298 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03045-8>
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-851. doi:10.1111/apt.15731
- Tietjen GE, Khubchandani J, Herial N, et al. Migraine and vascular disease biomarkers: A population-based case-control study. *Cephalalgia.* 2018;38(3):511-518. doi:10.1177/0333102417698936
- To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., Yip, C. C., Cai, J. P., et.al. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(5), 565–574.
- Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):3-11. doi: 10.1177/0194599820926473. Epub 2020 May 5. PMID: 32369429.
- Toom, K., Braschinsky, M., Obermann, M., & Katsarava, Z. (2021). Secondary headache attributed to exposure to or overuse of a substance. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 41(4), 443–452.
- Toptan T, Aktan C, Basari A, Bolay H (2020) Case series of headache characteristics in COVID-19; headache can be an isolated symptom. *Headache* 60:1788–1792.

- Trigo López J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Deep phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: an ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020; 40: 1432–1442.
- Trigo, J., García-Azorín, D., Planchuelo-Gómez, Á. *et al.* Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain* 21, 94 (2020). <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01165-8>
- Tsai, S. C., Lu, C. C., Bau, D. T., Chiu, Y. J., Yen, Y. T., Hsu, Y. M., Fu, C. W., Kuo, S. C., Lo, Y. S., Chiu, H. Y., Juan, Y. N., Tsai, F. J., & Yang, J. S. (2021). Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (Review). *International journal of molecular medicine*, 47(1), 3–22. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4794>
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Tousoulis D. The interplay of hypertension, ACE-2 and SARS-CoV-2: Emerging data as the "Ariadne's thread" for the "labyrinth" of COVID-19. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(1):31-33. doi: 10.1016/j.hjc.2020.05.003
- Tsushima Y, Endo K. MR imaging in the evaluation of chronic or recurrent headache. *Radiology* 2005; 235:575.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267.
- Türk Nöroloji Derneği Başağrısı Çalışma Grubu. Başağrısı Tani Ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar 2018 [Available from: <https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/bas%CC%A7ag%CC%86r%C4%B1s%C4%B1%20kitab%C4%B1%20ic.pdf>.
- Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turk J Med Sci*. 2020;50.

- Uygun, Ö., Ertaş, M., Ekizoğlu, E. et al. (2020) Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain* 21, 121.
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *The New England journal of medicine*, 382(17), 1653–1659.
- Valeri, A. M., Robbins-Juarez, S. Y., Stevens, J. S., Ahn, W., Rao, M. K., Radhakrishnan, J., Gharavi, A. G., Mohan, S., & Husain, S. A. (2020). Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(7), 1409–1415.
- van der Made, C. I., Simons, A., Schuurs-Hoeijmakers, J., van den Heuvel, G., Mantere, T., Kersten, S., van Deuren, R. C., Steehouwer, M., van Reijmersdal, S. V., Jaeger, M., Hofste, T., Astuti, G., Corominas Galbany, J., van der Schoot, V., van der Hoeven, H., Hagmolen Of Ten Have, W., Klijn, E., van den Meer, C., Fiddelaers, J., de Mast, Q., et.al. (2020). Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA*, 324(7), 663–673.
- Varkey E CÅ, Carlsson J, Linde M. A. Varkey E, Cider Å, Carlsson J, Linde M. A Study to Evaluate the Feasibility of an Aerobic Exercise Program in Patients With Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 49(4):563-70, 2009. 2009.
- Veyer, D., Kernéis, S., Poulet, G., Wack, M., Robillard, N., Taly, V., L'Honneur, A. S., Rozenberg, F., Laurent-Puig, P., Bélec, L., Hadjadj, J., Terrier, B., & Péré, H. (2020). Highly sensitive quantification of plasma SARS-CoV-2 RNA sheds light on its potential clinical value. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa1196. Advance online publication.
- Volz E, Mishra S, Chand M, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* 2021; 593:266.

- W. H. Organization, “Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV): interim guidance v1, January 2020,” World Health Organization, 2020.
- W.H. O. Coronavirus, <https://covid19.who.int>. Accessed, 2020.
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7): e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20. PMID: 31996437; PMCID: PMC7081895.
- Wander, P., Epstein, M., & Bernstein, D. (2020). COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *The American journal of gastroenterology*, 115(6), 941–942. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000660>
- 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(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323:1843.
- Wang X., Xu Y., Huang H. An increased pretreatment C-reactive protein-to albumin ratio predicts severe novel corona virus infected pneumonia. *Research Square*. 2020 doi: 10.21203/rs.3.rs-31723/v1.
- Welch K, Brandes A, Salerno L, Brandes J. C-Reactive Protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache* 2006; 46: 197-199.
- Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990 Aug;13(4):227-36.

- Williams MH, Broadley SA. SUNCT and SUNA: clinical features and medical treatment. *J Clin Neurosci* 2008; 15:526.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296: E72.
- Wong SCY, Kwong RT, Wu TC, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020; 105:119.
- World Health Organization (2021, 5 June)
- World Health Organization, 2021, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int/info>
- World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117> (Accessed on April 22, 2020). (WHO 2019)
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020). -WHO 2020c
- World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: Implications for infection prevention precautions. <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-COVID-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (Accessed on July 10, 2020). WHO 2020d
- Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., & Wu, K. (2020). Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA ophthalmology*, 138(5), 575–578. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>

- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242.
- Xiang, F., Chen, R., Cao, X., Shen, B., Liu, Z., Tan, X., Ding, X. and Zou, J. (2018), Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Hemodialysis International*, 22: 82-92. <https://doi.org/10.1111/hdi.12549>
- Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1920.
- Xiong W, Mu J, Guo J, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology* 2020; 95: e1479.
- Xu, D., Zhou, F., Sun, W., Chen, L., Lan, L., Li, H., Xiao, F., Li, Y., Kolachalama, V. B., Li, Y., Wang, X., & Xu, H. (2021). Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(1), 68–75.
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respirat. Med.* (2020), 10.1016/s2213-2600(20)30076-x
- Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020; 51:2002.
- Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020a Jul; 84: 106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32304994; PMCID: PMC7152924.



- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y Zhou Y. 2020b. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J., & Guo, L. M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica*, 47(3), 193–199.
- Yelin I, Aharony N, Tamar ES, et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR Test in Multi sample Pools. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2073.
- Yılmaz M GM, Ateşçelik M et al. Yılmaz M, Gurger M, Ateşçelik M et al. Meteorologic parameters and migraine headache: ED study. *Am J Emerg Med* 2015;33:409-413. 2015.
- Yilmaz, A., Marklund, E., Andersson, M., Nilsson, S., Andersson, L. M., Lindh, M., & Gisslén, M. (2021). Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *The Journal of infectious diseases*, 223(1), 15–18.
- Yoo HS, Chung SJ, Lee YH, Ye BS, Sohn YH, Lee PH. Association between Olfactory Deficit and Motor and Cognitive Function in Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2020;1 3(2):133-141. doi:10.14802/jmd.19082
- You JJ, Gladstone J, Symons S, et al. Patterns of care and outcomes after computed tomography scans for headache. *Am J Med* 2011; 124:58.
- Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71:793.
- Yu S LR, Zhao G, Yang X, QiaoX. Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, QiaoX. The Prevalence and Burden of Primary Headaches in China: A Population-Based Door-to-Door Survey. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012; 52(4) 582–591. 2012.

- Yuan J, Chen Z, Gong C, et al. Sewage as a Possible Transmission Vehicle During a Coronavirus Disease 2019 Outbreak in a Densely populated Community: Guangzhou, China, April 2020. *Clin Infect Dis* 2020.
- Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, Wei J, Gong Z, Zhou C, Yu H, Yu M, Lei H, Cheng F, Zhang B, Xu Y, Wang G, Dong W. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jun;26(6):767-772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32304745; PMCID: PMC7159868.
- Zhang W, Davis BD, Chen SS, et al. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA* 2021; 325:1324.
- Zhang, C., Shi, L., & Wang, F. S. (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(5), 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- Zhang, H., Zhou, P., Wei, Y., Yue, H., Wang, Y., Hu, M., Zhang, S., Cao, T., Yang, C., Li, M., Guo, G., Chen, X., Chen, Y., Lei, M., Liu, H., Zhao, J., Peng, P., Wang, C. Y., & Du, R. (2020). Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of internal medicine*, 172(9), 629–632.
- Zhang, R., Ouyang, H., Fu, L., Wang, S., Han, J., Huang, K., Jia, M., Song, Q., & Fu, Z. (2020). CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *European radiology*, 30(8), 4417–4426.
- Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214:1072.

- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W (2020) Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *Am J Respir Crit Care Med* 202:756–759.
- Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1443.
- Zheng, YY., Ma, YT., Zhang, JY. Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17, 259–260 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature* 2021; 592:122.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395(10229): 1054–1062. - PMC - PubMed
- Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *Clin Infect Dis* 2020.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
- Zhou Z, Yang Z, Ou J, Zhang H, Zhang Q, Dong M, Zhang G. Temperature dependence of the SARS-CoV-2 affinity to human ACE2 determines COVID-19 progression and clinical outcome. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021; 19:161-167. doi: 10.1016/j.csbj.2020.12.005. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33343834; PMCID: PMC7738279.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727.

Zhu, K., Born, D. W., & Dilli, E. (2020). Secondary Headache: Current Update. *Headache*, 60(10), 2654–2664.



## 8. EKLER

### EK 1. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDI)

1.
Kendimi üzgün hissetmiyorum.
Kendimi üzgün hissediyorum.
Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2.
Gelecekte umutsuz değilim.
Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.
Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
3.
Kendimi başarısız görmüyorum.
Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığım olduğunu görüyorum.
Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4.
Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
Artık hiçbir şeyden gerçek zevk alamıyorum.
Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı.
5.
Kendimi suçlu hissetmiyorum.
Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6.
Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
Bazı şeyler için cezalandırılabilirim hissediyorum.
Cezalandırılmayı bekliyorum.
Cezalandırıldığımı hissediyorum.
7.
Kendimden hoşnutum.
Kendimden pek hoşnut değilim.
Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
Kendimden nefret ediyorum.
8.
Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9.
Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum; fakat bunu yapamam.
Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
Bir fırsatını bulsam, kendimi öldürürdüm.
10.
Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
Şu sıralar her an ağlıyorum.

Eskiden ağlayabilirdim; ama şu sıralar istesem de ağlayamıyorum.
11.
Her zamankinden daha sinirli değilim.
Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.
Çoğu zaman sinirliyim.
Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.
12.
Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim
Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13.
Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.
Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum.
Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
Artık hiç karar veremiyorum.
14.
Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.
Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.
Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15.
Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.
Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
Hiçbir iş yapmıyorum.
16.
Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.
Şu sıralar eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.
Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17.
Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.
Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.
Öyle yorgunum ki hiçbir şey yapamıyorum.
18.
İştahım eskisinden pek farklı değil.
İştahım eskisi kadar iyi değil.
Şu sıralarda iştahım epey kötü.
Artık iştahım yok.
19.
Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.
Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.
Son zamanlarda yedi kilodan fazla kaybettim.
20.
Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.
Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka bir şey düşünemiyorum.
21.
Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.
Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.

Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.
Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı
Depresyon derecesi
0-Minimal depresyon 1-Hafif depresyon 2-Orta depresyon 3-Şiddetli depresyon
Toplam
0-9 10-16 17-29 30-63



## EK2: COVID-19 ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİLİ BAŞAĞRISI SORGU FORMU

BAŞ AĞRISI FORMU
Tarih :
<b>Sosyo-Demografik bulgular</b>
Ad Soyadı :
Telefon :
Doğum tarihi :
Boy :
Kilo :
Eğitim Düzeyi :
Medeni Durum :
Ailenin aylık toplam geliri :
Meslek :
Bilinen bir hastalığınız var mı? Varsa nedir açıklayınız.
<b>SORULAR</b>
Daha önce başağrısı tanısı aldınız mı:
Tedavi aldınız mı:
Ailende başağrısı tanısı olan var mı:
<b>Yeni Başlangıçlı Başağrınıza Yönelik Sorular</b>
Şu anda başağrınız var mı:
Başağrınız COVID-19 tanısı aldıktan ne kadar önce veya sonra başladı(hastalık ile arasında geçen süre ne kadar?):
Hangi sıklıkla oluyor:
Ne kadar sürüyor:
0-60 dakika
1-24 saat
24-72 saat
72 saat ve üzeri
Baş ağrısı başlamadan saatler ya da günler önce aşağıdaki belirtilerden bir ya da birkaçını hissettiniz mi?
Depresyon
Aşırı neşe hali
Aşırı hareketlilik bozukluğu
Konuşkanlık
Huzursuzluk
Uykuya eğilim
Yerinde duramama
Fotofobi
Fonofobi
Baş dönmesi
Konsantrasyon güçlüğü
Disfazi
Esneme
Hiç biri
Baş ağrısı sıklıkla hangi tarafta oluyor?
Sağ
Sol
İki yanlı
Baş ağrısı hep tek yanlı mı?
Evet
Hayır



Baş ağrısı atakları nereden başlıyor? (birden fazla seçilebilir) :
Şakak
Ense
Başın tepesi
Alın
Göz çevresi
-Baş ağrınızın özelliği nasıl:
Zonklayıcı
Sıkıştırıcı
Basınç hissi
Oyucu
Baş ağrılarınız sırasında aşağıdakilerden hangisi ve/veya hangileri eşlik ediyor?
Ateş
Öksürük
Nefes darlığı
Anosmi
Agnozi/disguzi
Fotofobi
Fonofobi
Bulantı
Kusma
İshal
Dengesizlik-sersemlik
Atakları tetikleyen faktörler var mı? Sizce nelerdir?
Baş ağrısını geçirmek için bu süreçte ilaç kullandınız mı( ismi nedir)?
Ne sıklıkla kullandınız?
Sizce ağrınız ilaç sonrası %50 den fazla düzeldi mi?
Evet
Hayır
Baş ağrısı yaşadığınız bu enfeksiyon sürecinde ağrınız herhangi bir ilaç aldıktan sonra mı ortaya çıktı? Öyleyse size göre hangi ilaç?

## EK 3: ETİK KURUL ONAY

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.04.2020-E.3900



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :71522473/050.01.04/138  
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Asis. Dr. Yonca ÜNLÜBAŞ  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi : 25.03.2020 tarihli 138 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Covid 19 Hastalarındaki Başağrısı Özelliklerinin Saptanması Ayrıca İnflamatuvar ve Solunum Parametreleri İle Olan İlişkileri" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR  
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aşlı İle Aynıdır.  
04.04.2020

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BeigeDogrulama.aspx?V=BELCBEE9C>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr

