

COVID-19 PANDEMİSİNİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF COVID-19 PANDEMIA

Mustafa KARABACAK¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

Cite this article as: Karabacak M. Cardiovascular Effects Of Covid-19 Pandemia. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):229-233.

Öz

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), DSÖ tarafından Mart 2020'de Pandemi olarak kabul edildi ve etken "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) olarak isimlendirildi. SARS-CoV2 enfeksiyonu, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) virüs yüzeyine diken proteinlerle bağlanmasıyla hücreye penetre olmaktadır. Çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonuna, kardiyovasküler hastalıkların sıklıkla eşlik ettiği ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu miyokardit, kalp yetmezliği, akut koroner sendromlar, aritmi, kardiyogenik şok gibi bazı kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Bu olumsuz kardiyovasküler komplikasyonlar, ACE2 yolu ile doğrudan miyokardiyal hasar veya SARS CoV-2'nin dolaylı kardiyak etkileri nedeniyle ortaya çıkar. Özellikle hiperenflamasyona bağlı olarak gelişen sitokin fırtınası kalp hasarından sorumlu olabilir. COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların % 25'inden fazlası miyokardiyal hasara sahiptir. Bu nedenle, COVID-19 ile enfekte olan hastalar, hastanede kaldıkları süre boyunca, mutlaka miyokardiyal hasar açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pandemi, Kardiyovasküler hastalıklar

Abstract

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) has rapidly developed into a global pneumonia pandemic. SARS-CoV2 infection is occurred by attaching angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) with spike proteins on the surface of virus. Cardiovascular diseases is most common comorbidity of COVID-19 patients and is closely related to poor prognosis. COVID-19 infection may cause a some of cardiovascular complications such as myocarditis, heart failure, acute coronary syndroms, arrhythmia, cardiojenic shock. These unfavourable cardiovascular complications occur due to the direct myocardial injury by ACE2 pathway or indirect cardiac effects of SARS CoV-2. Especially, Cytokine storm that develops especially due to hyperinflammation may be responsible for cardiac damage. More than 25% of COVID-19 infected patient have myocardial injury. Thus, COVID-19 infected patients must be followed for myocardial injury during the hospital stay.

Keywords: COVID-19, Pandemic, Cardiovascular diseases

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drmustafa1979@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 14.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.04.2021

ORCID IDs of the authors: M.K. 0000-0001-6879-5522

Giriş

İlk olarak Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve tüm dünyayı etkileyen COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) hastalığı 11 Mart 2020 tarihi itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edildi. Etken DSÖ tarafından "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) olarak isimlendirildi ve akut solunum yolları hastalığına neden olan yeni bir beta virüs olarak tanımlandı (1-3). Yapılan çalışmalarda, SARS salgınına neden olan SARS-CoV virüsü ile büyük bir benzerlik göstermekte olduğu ve yeni bir mutasyon ile ortaya çıktığı bildirildi. SARS-CoV-2 virüsünün öncelikli olarak akciğer Tip II alveol hücreleri olmak üzere, miyokart, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörüne bağlandığı ortaya koyuldu (4). Virüsün hücrelere bağlanmak amacıyla kullandığı ACE2 proteininin esasen akut akciğer hasarına karşı koruyucu özelliği bulunmaktadır. Fakat SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyindeki spike (sivri) proteinleri ile olan affinitesi virüsün vücuda girişine neden olmaktadır. Spike proteininin ACE2'ye bağlanması, konak hücre proteazları (TMPRSS2) tarafından proteolitik bir sindirim mekanizmasını aktifleştirir ve sonuçta koronavirüs Spike proteininde oluşan konformasyonel değişiklik ile viral RNA hücre içine girerek hücreyi enfekte eder. İnkübasyon süresi ortalama 5.5 gün olup sonrasında erken dönemde akciğer parankiminde çoğalma başlar. Öncelikle makrofaj temelli immün sistem aktivasyonu sonucu ateş, yorgunluk, kas ağrısı, boğaz ağrısı ve kuru öksürük gibi semptomlar gelişir. Sonrasında inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi ile birlikte doku hasarı, vazodilatasyon, endotel geçirgenliğinde artış ve akciğer hasarında ilerleme, solunum sıkıntısı ile sonuçlanır. Bu noktadan sonra gelişen akut sistemik inflamatuvar yanıt sitokin fırtınasına dönüşerek başta kalp olmak üzere diğer birçok organında etkilenmesine neden olur (4-6).

Yapılan çalışmalarda ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar gibi komorbidit hastalıkların COVID-19 ile sık birliktelik gösterdiği ve daha da önemlisi bu gibi birlikteliklerin daha ölümcül olduğu bildirilmiştir (7,8). 1527 hastayı içeren altı çalışmanın bir meta-analizinde COVID-19 hastalarında HT, KVH ve diyabet sıklığı sırasıyla %17.1, %16.4, %9.7 olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olanlarda olmayanlara göre, KVH sıklığı daha fazla bulunmuştur (8).

Kardiyak Hasarın Olası Patofizyolojik Mekanizmaları

COVID-19 hastalarında kardiyak hasar gelişimi %7-28 aralığında bildirilmiştir. Çalışmalarda kardiyak ha-

sarı belirlemek için daha çok EKG, ekokardiyografi ve kardiyak enzimler kullanılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların ortak yanı ve en önemli tarafı kardiyak hasar saptanan hastaların kötü prognoz ile ilişkili olmasıdır (9-11). COVID-19 hastalarında virüse bağlı gelişen kardiyovasküler etkilerin nedenini araştıran bazı otopsi çalışmalarında kalp dokusunda real time PCR incelemesi ile viral genom yanı sıra düşük ACE2 seviyesi ve hipertrofi izlenmiştir. Bu nedenle kardiyak hasarın virüsün ACE2 yoluyla direkt invazyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (12). Fakat miyokardit tanısı konulan bazı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise kalpte viral infiltrasyon saptanmamıştır. Bu hastalarda kardiyak hasarın gelişen sitokin fırtınasına sekonder T helper hücrelerinde dengesiz bir yanıt olması ve kardiyak miyositlerinde hipoksinin indüklediği intrasellüler kalsiyumun aşırı artışı ile apoptoz gelişimi olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda da anlaşılacağı üzere COVID-19 hastalarında kardiyak hasarın patofizyolojisi net olmamakla birlikte bu konuda çeşitli hipotezler mevcuttur. Bunlardan birincisi gelişen akut solunum yetersizliği sonucu gelişen ağır hipoksiye ikincil olarak miyokardın oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizliğe bağlı kardiyak hasarın olduğudur. Bir diğeri ise ACE2 proteini üzerinden hücrenin direkt olarak viral invazyonuna bağlı gelişen doku hasarı hipotezidir. Birçok çalışmada ise kardiyak hasarın akut sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı gelişen sitokin fırtınası ile ilişkili olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır (6,12,13). COVID-19 hastalığında enfeksiyon ve sepsise bağlı gelişen hiperkoagulopatinin neden olduğu koroner mikro-trombüslerin Tip2 miyokard infarktüsüne neden olduğu ve buna bağlı kardiyak hasar geliştiğini öne süren yayınlarda vardır (14,15). Son olarak COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlara bağlı gelişebilen kardiyotoksiteninde sürece katkıda bulunabileceğini düşünülmektedir.

COVID-19 ve Hipertansiyon

COVID-19 pandemisinin Wuhan kentinde başlamasından sonra ilk göze çarpan çarpıcı bulgulardan biri ölen veya hastalığa bağlı durumu kritik olan hastaların çoğunda HT'nin eşlik etmesiydi. Daha sonra yapılan çalışmalarda da COVID-19 ile birlikteliği olan en başta HT ve diğer risk faktörleri olan hastalarda ölüm riski yüksekti (1,8). Diğer taraftan özellikle ciddi enfeksiyonu olan hastaların yoğun bakımlarda takip süreçlerinde derin hipotansiyonla geliştiği ve destekleyici tedavilere ihtiyaç duyulduğu da bilinmektedir (16).

Pandeminin başlarında gerek virüsün ACE2 kullanması gerekse HT olan hastalarda, hastalığın daha ölümcül seyretmesi özellikle anjiyotensin 1 reseptörü (AT1r) blokajı üzerinden etki eden anti-HT ilaçların suçlanmasına neden olmuştur. Unutulmamalıdır

ki COVID-19 hastalarında en yüksek mortalite ve morbidite 65 yaş üzerinde (%84) olmakta, fakat bu hasta grubunda HT ve KV risk prevalansının da benzer oranlarda olduğu görülmektedir (>60 yaş %65) (17). Bu nedenle COVID-19 hastalarında mortalite ve morbidite ile HT birlikteliğini araştırmak için elde edilen veriler yeterli görünmemektedir. ACE-2 proteini renin-angiotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) görevli bir transmembran proteinidir ve vazokonstriktör etkisi olan anjiotensin II'nin, vazodilatör etkisi olan anjiotensin 1-7'e dönüşmesini sağlar. ACE2 proteininin SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyindeki spike (sivri) proteinlerine olan affinitesi virüsün hücreye dolayısı ile vücuda girişine neden olur. ACE2 proteini ayrıca miyokard, gastrointestinal sistem, kemik iliği ve böbreklerde eksprese edilir. HT, konjestif kalp yetersizliği ve ateroskleroz patofizyolojisinde önemli rolü olan renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan anjiotensin II'nin olumsuz etkilerini azaltır (18-23). RAAS blokerleri ile ACE2 reseptör up-regülasyonu hipotezi sadece in vitro/in vivo hayvan deneylerine dayanmaktadır (24-26). Aksine RAS blokerlerinin solunum yolu enfeksiyonlarında zararından çok yararının olduğuna dair çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu bilgiler ışığında HT tedavisinin COVID-19 hastalarında güncel kılavuzlar eşliğinde devam edilmesi önerilmektedir (27).

COVID-19 ve Akut Koroner Sendromlar

COVID-19 ve Akut koroner sendrom (AKS) gelişme sıklığı ile ilgili elimizde yeterli veri olmasa da viral solunum yolu enfeksiyonları ile yatan hastalarda AKS sıklığının arttığı gösterilmiştir. Hiperinflamasyona bağlı gelişen aterosklerotik plak aktivasyonuna (Tip I MI) veya vazokonstriksiyona bağlı gelişebilir. Olası diğer patofizyolojik süreç ise, COVID-19 hastalığına bağlı gelişen hiperkoagulopatiye bağlı mikrovasküler tromboz (TİP II MI) ile ilişkili olabilir (14,15,31,32). Günümüzde özellikle erken dönemde AKS tanısı, tedavi ve prognozunda yüksek sensitif troponinler önemli yer işgal ederler. COVID-19 hastalarında ölen hastaların >%50 yüksek bulunmuştur. Dahası yapılan çalışmalarda mortaliteyi ön gördüğü belirtilmiştir (33). Fakat high sensitif troponinlerin özellikle ciddi solunum yetersizliği durumlarında da arttığı gösterilmiştir. Bu artışın olası mekanizmaları, gelişen ciddi solunum yetersizliği sendromu, virüsün miyokardta bulunan ACE2 proteinini kullanarak direkt invazyonu, ciddi inflamatuvar aktivasyona bağlı plak aktivasyonu veya gelişen hiperkoagulopati nedeni mikrovasküler tromboza bağlı olabilir (34). Bu nedenle COVID-19 hastalarında troponin değerinde artış olması AKS açısından tanısal değildir. AKS mutlaka troponinlerin yanı sıra EKG, ekokardiyografi ve semptom durumuna göre karar verilmelidir (34). 2020 yılında yayınlanan bir ça-

lışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüsü geçiren ve COVID-19 pozitif olan hastalarda trombüs yükü ve miyokard hasarı COVID-19 negatif olan hastalara göre daha fazla bulunmuştur (35). AKS tedavisinde kılavuzların halen öncelikli önerisi en kısa zamanda reperfüzyon stratejilerinin uygulanmasıdır. Fakat Nisan 2019 yayınlanan bir çalışmada primer perkütan girişim uygulanan AKS hastalarında, önceki yıllara göre COVID-19 döneminde çeşitli nedenlerle ciddi gecikmelerin olduğu gösterilmiştir (36). Bu nedenle COVID-19 nedeniyle, AKS hastalarının tedavisinde öncelikle trombolitik tedavinin önerildiği elektif şartlarda primer perkütan koroner girişimin önerildiği farklı tedavi algoritmaları oluşturulmuştur (37).

COVID-19 ve Kalp Yetersizliği

COVID-19 hastalarının izleminde %23 kalp yetersizliği (KY) gözlenmiş, ölüm ile sonuçlanan COVID-19 hastalarının ise %52'sinde KY olduğunu bildirilmiştir (33). 21 hastalık bir olgu serisinde bilinen KY oranı %42.9'dir. Hastaların yarısının kaybedildiği bu seride kardiyomiyopati %33 olguda gözlenmiştir (38). Fakat KY tanısı konulan bu hastalarda sürecin, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı mı olduğu (yeni tanı KY) yada daha önceden var olan KY kötüleşmesine mi bağlı olduğu net değildir (39).

Klinik tablo akut solunum yetersizliğinden ARDS kadar ilerleyebilir ve benzer tanısal bulgular nedeni ile akut KY' den ayırt etmek oldukça zordur. Akut KY ile ayırıcı tanısında, temas öyküsü, ateş öyküsü, oksijen saturasyon düşüklüğü, bilgisayarlı tomografide bilateral tutulum, periferik buzlu cam manzarası ve konsolidasyon alanları varlığı daha çok COVID-19 düşündürmelidir. Ek olarak ekokardiyografi bulguları ve Brain Natriüretik Peptid (BNP) seviyeleri ayırıcı tanıda faydalı olabilir (40). Maalesef BNP düzeyleri de KY için spesifik değildir, COVID-19 bağlı ciddi solunum yetersizliğinde yüksek olabilir. Dolayısı ile COVID-19 hastalarında KY tanısında, KY ilişkili diğer bulgular ile birlikte BNP düzeyi kullanılmalıdır (41). Ciddi nefes darlığı olan COVID-19 hastalarında, ateş yüksekliği ile beraber solunum sayısında yükseklik, ayrıca oksijen saturasyonunda düşme varsa ARDS akla gelmeli ve hasta mutlaka yakın takibe alınmalıdır. Bir diğer önemli konu bu hastalarda sağ KY kötü prognoz ile ilişkilidir ve bu açısından yakın takip edilmelidir. Bu nedenle bu hastalarda mekanik ventilatör değerleri buna göre ayarlanmalı ve hastaya yüzüstü pozisyon verilmelidir (42).

SARS CoV-2 virüsüne sekonder miyokardit vakaları oldukça nadir olmakla birlikte bildirilmektedir. Hafif göğüs ağrısı, senkop, akut kalp yetersizliği semptomlarından, fulminan miyokardite kadar geniş bir klinik

yelpaze ile karşımıza çıkabilir. Bu hastalarda patofizyolojik mekanizma ACE2 aracılığıyla virüsün direkt invazyonu mu yoksa meydana gelen sitokin fırtınasına mı bağlı olduğu net değildir. Viral yükte belirgin değişiklik olmadan miyokart işlevlerinde düzelmeye olması; hasarın immün yanıt ve sitokin fırtınasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (43). COVID-19'a bağlı ağır pnömoni hastalarında yapılan bir çalışmada düşük Ejeksiyon Fraksiyonu ve fulminan miyokarditin çok nadir, fakat ölümcül olduğu gösterildi (44). COVID-19 pandemisinde miyokardit düşünülen olgularda endomiyokardial biyopsi, özellikle bulaş açısından ilk etapta çok uygun görülmez. Tanıda EKG, ekokardiyografi ve kardiyak markörler (BNP, troponin) kullanılabilir. Daha fazla yararı olacağı düşünülüyorsa kardiyak MR tanıda faydalı olabilir (45,46).

Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7.
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015;1282:1-23
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Song J, Yang B, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020 Mar 17.
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10.
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffen MJ, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease *Circulation*. 2020; 10.1161.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28.
8. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar 11.
9. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020.
10. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
12. Han Y. Initial COVID-19 affecting cardiac patients in China, *European Heart Journal*, ehaa257 .
13. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology* (2020).
14. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7.
15. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*. 1997;349:1391-2.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhou J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395: 497-506.
17. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Prevalence, prescribing and barriers to effective management of hypertension in older populations: a narrative review. *J Pharm Policy Pract* 2015;8:24.
18. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*. 2004;203:631-7.
19. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga ES, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417:822-8.
20. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
21. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res* 2017;125:21-38
22. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
23. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
24. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006;48:572-8.
25. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970-6.
26. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018;31:419-23.
27. Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020 March.
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7.
29. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus CD, Chirinos AJ, Chang HCC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313:264-74.
30. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Jahromi KM, Gaughran F, Phromtitkul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310:1711-20.
31. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*. 1997;349:1391-2.
32. Chapman AR, Shah AS, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation*. 2018;137:1236-45.
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;S0140-6736;30566-3.
34. Januzzi JL. Troponin and BNP Use in COVID-19 American College of Cardiology. Accessed Mar 23, 2020.

35. Choudry FA, Hamshere MS, Rathod SK, Akhtar MM, Archbold RA, Guttman PO, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep 8;76(10):1168-1176.
36. Care I, Frankie C, Wong A, Lam Y. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. 2020; 2019(April):2019-2021.
37. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020:10-12.
38. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 Mar 19.
39. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* 2015;54:2017-9.
40. Zhu Z. Comparison of clinical and imaging features between patients with heart failure and new coronavirus pneumonia during the epidemic. *Chinese Journal of Cardiovascular Disease,* 2020, 48
41. Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic value of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide levels in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2322-7.
42. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle. *Chest* 2015;147:259-65.
43. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human koronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-39.
44. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, Li XJ, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. Preprints Mar 11, 2020.
45. Frederich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakije P, Cooper TL, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17): 1475-87.
46. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.*2009;360(15):1526-38.