

DERLEME

COVID-19 pandemisinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Uğur KÜÇÜK¹, Bahadır KIRILMAZ¹¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

Geliş tarihi: 13.01.2021; Kabul tarihi: 12.02.2021

Sorumlu yazar: Uğur KÜÇÜK, *Adres:* Barbaros Caddesi Terzioğlu Kampüsü, B Blok No: 4, Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, *E-posta:* drugurkucuk@hotmail.com, *Telefon:*+905345911902.

ÖZET

Aralık 2019'da Wuhan'da başlayıp kısa sürede tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olan yeni bir virüs tespit edilmiştir. Tüm insanlığı çaresiz bırakan etken, 11 Şubat 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2 olarak tanımlanmış ve klinikte ortaya çıkan hastalık ise Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tıp literatürüne eklenmiştir. Virüs özellikle akciğer tutulumuna bağlı olarak pnömoniye neden olsa da hastalık hakkında bilgimiz arttıkça inme, akut koroner sendromlar, embolik olaylar gibi kardiyovasküler olaylara neden olduğu görüldü. Pandeminin başlangıcıyla birlikte yapılan klinik çalışmalarda hem COVID-19 enfeksiyonuna bağlı aşırı duyarlılığın hem de kardiyovasküler sistem hastalıklarıyla olan bağlantılılığı gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda daha ağır geçtiği ve mortalite üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu yazıda COVID-19 enfeksiyonunun kardiyovasküler sistem etkileri ve kardiyovasküler hastalığı olan bireylerdeki etkisi güncel literatür ışığında değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: COVID-19, kardiyovasküler hastalıklar, prognoz

Effects of the COVID-19 on the cardiovascular system during pandemic

ABSTRACT

A new virus, which started in Wuhan in December 2019 and spread all over the world in a short time, causing the pandemic was detected. The factor that left all humanity desperate was defined as Serious Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 by the World Health Organization on February 11, 2020, and the disease that emerged in the clinic was added to the medical literature as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Although the virus causes pneumonia especially due to lung involvement, as our knowledge about the disease increased, it was observed that it caused cardiovascular events such as stroke, acute coronary syndromes, and embolic events. In clinical studies conducted with the onset of the pandemic, it has been shown that hypersensitivity due to COVID-19 infection is also associated with cardiovascular system diseases due to the disease. It has been shown that COVID-19 infection is more severe in patients with cardiovascular system and has a negative effect on mortality. In this article, the cardiovascular system effects of COVID-19 infection and its effect on individuals with cardiovascular disease were evaluated in the light of the current literature.

Keywords: COVID-19, cardiovascular diseases, prognosis

GİRİŞ

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) tanılı hastalarda kardiyovasküler sistem önemli derecede etkilenmektedir. Virüs ya doğrudan ya da sitokin fırtınası nedeniyle kalbe hasar verir. Bu yazımızdaki amacımız, hastalığın kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini ve son tedavi önerilerini özetlemektir.

HİPERTANSİYON

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren hipertansiyon (HT) hastaları ve HT tedavisinde sık olarak kullanılan ilaçlar için bilimsel çalışmalarda farklı görüşler bildirilmiştir. Guan ve ark., Çin'de yaptıkları 1.099 hastayı içeren çalışmalarında COVID-19 nedeniyle akut solunumsal sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişen hastalarda %24 oranında HT tanısının olduğunu bildirmişlerdir [2]. Benzer sonuçlar İtalya'da yapılan çalışmada da saptanmıştır. COVID-19 geçiren ve ARDS gelişen hastalarda HT tanısına daha sık rastlanmış ve özellikle bu hastaların ileri yaşa sahip

olduğu vurgulanmıştır [3]. Her yeni bilimsel araştırma HT ve COVID-19'a bağlı ölümler arasındaki tartışmayı artırmıştır. Virüsün hücre içine girişinde anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptörüne (ACE) bağlanması tartışmaların asıl nedeni olmuştur. ACE-2'nin akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) için giriş anahtarı rolü üstlenmesi ve ek olarak ACE-2'nin kardiyak hastalıklarda önemli rol oynaması çelişkili teorilere neden olmuştur [4]. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve ACE inhibitörleri klinik pratikte HT hastalarında rutin reçete edilen moleküllerdir. Kullanımlarını takiben ACE-2 reseptörlerinin artması bu ilaçların COVID-19 pandemisinde olumsuz hipotezler kurulmasına neden olmuştur. Her ne kadar teorik olarak bunun mümkün olması söz konusu olsa da yapılan hayvan deneylerinde ACE-2'nin miktarlarında artış izlenmemiştir. Ek olarak beklenenin tam tersi olarak akciğer ödemi oranlarında anlamlı azalmalar izlenmiştir [5]. Bununla birlikte, Wuhan'da yapılan başka bir çalışmada ise ARB kullanımının hastane yatışları ve mortaliteyi

artırmadığı izlenmiştir [6]. Çalışmalarda görüldüğü gibi HT için net risk faktörü demek mümkün değildir. Güncel bilgiler doğrultusunda ACE inhibitörleri veya ARB kullanımının pandemi döneminde HT hastalarında klinik tabloyu kötüleştirdiğine dair kanıt düzeyi yüksek çalışmalar ve kılavuz önerileri yoktur. Sonuç olarak COVID-19 hastalarında eşlik eden HT varlığının klinikte kesin olarak ek risk faktörü olduğunu gösteren prospektif kohort çalışmaları yoktur. Yapılmış çalışmalar neticesinde kullanılan antihipertansif ilaçların devamı uygun gözükmektedir.

ARİTMİLER

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen spesifik bir aritmi tipi tanımlanmamıştır. Bu konudaki çalışmaların yetersiz olmasından dolayı aritmi tiplerinin sıklığı belirsizdir. Virüsün insanlarda klinik belirtileri, asemptomatikten şiddetliye kadar geniş bir yelpazede değiştiğinden gerçek aritmi insidansının farklılıklar gösterdiğini yayınlanmış makalelerden ortaya koymuştur. Genellikle COVID-19 hastalarında yaygın olarak sinüs taşikardisi izlenmektedir [7].

Tablo 1’de gösterildiği gibi patogeneze çeşitli mekanizmalar aritmilerin oluşumunda rol oynadığı bilinmesine rağmen kompleks mekanizmalardan dolayı önceden aritmik olayların tahmin edilmesini zordur [8, 9]. COVID-19 tanısıyla yoğun bakıma yatırılan hastalarla yapılan çalışmada troponin pozitifliğinin ventriküler kaynaklı aritmileri öngörmeye yeri incelenmiş ancak troponin pozitif ve negatif olan hastalar arasında fark izlenmemiştir [10]. Bununla birlikte potasyum değerinin 4.5 mEq/l değerinden büyük olması yine yatış esnasında hesaplanan QTc değerlerinde 60 ms artış olması ventriküler kökenli aritmileri tetikleyebileceği bildirilmiştir [11]. Dikkat edilmesi gereken önemli konulardan bir tanesi QT uzama riski faktörlerinin (65 yaş üzeri, kadın cinsiyet, kalp yetersizliği nedeniyle loop diüretik kullanımı, potasyum değerlerinin 3.5 mEq/l’nin altında olması) dikkate alınarak tedavi rejimlerini düzenlemektir.

COVID-19 hastalarında kısa ve uzun dönemde istenmeyen klinik sonuçlarla ilişkili olabilecek önemli aritmi atriyal fibrilasyondur (AF). Bu hastalarda anti-koagülasyon tedavisinin başlanması için CHA2DS2-VASc (konjestif kalp yetmezliği [ejeksiyon fraksiyonu <%40], hipertansiyon, yaş >75 yıl, diabetes mellitus, inme veya geçici iskemik atak (TIA), vasküler hastalık (periferik arter hastalığı veya miyokardiyal enfarktüs), 65-74 yaş arası ve kadın cinsiyet) risk

skoru hesaplanmalı uygun hastalarda antikoagülan tedavinin başlanması gerekmektedir [12].

COVID-19 hastalığına bağlı bradikardi veya atriyoventriküler bloklar nadir olup tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olarak görülebilir [13]. Özellikle COVID-19 pandemisinin ilk dönemlerinde tedavide yararlı olabileceği düşünülen hidroklorokin etken maddeli ilaç kullanımına bağlı olarak bradikardiye bağlı baş dönmesi ve senkop gibi semptomlara yol açabilmekte ve bunun yanında elektrokardiyografik olarak QT mesafesini uzatabileceğinden hastalar yakından izlenmesi gerekmektedir. COVID-19 tanısından bağımsız olarak aritmik hastalar için spesifik öneri olmayıp medikal, kardiyoversiyon, defibrilasyon ve ablasyon hastanın kliniğine uygun şekilde tercih edilebilir.

KALP YETERSİZLİĞİ

Teknolojik ve medikal alandaki gelişmelere rağmen kalp yetmezliği (KY) mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir [14]. Pandemi döneminde altta yatan KY tanısının varlığı mortalite açısından yüksek riskli oldukları görülmüştür [15]. COVID-19 hastalarında eşlik eden KY tanısı olan hastaların yönetimi ile ilgili özel kılavuz olmayıp tedaviler öneri düzeyindedir. Sıklıkla dekompanse KY hastalarında beklenen kardiyak troponin artışları bu süreçte enfeksiyona sekonder mi ya da KY nedeniyle mi arttığı net olmayıp tedavi sürecini de etkilemektedir. Benzer şekilde akut KY ve ARDS tabloları toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekimlerinde görünüm olarak karışabilmektedir. Klinikte ayırıcı tanıda her ne kadar BNP ve troponin değerleri yardımcı olsa da ekokardiyografik görüntülemeler bu konuda hem ayırıcı tanılarda hem de kesin tanıda daha belirleyici olabilir [16].

Pandeminin ilk dönemlerinde yapılan çalışmalarda hospitalize edilen COVID-19 hastalarında %25 oranında KY görüldüğü bildirilmiştir. Kaybedilen COVID-19 hastalarının %49’unda KY saptanmıştır [17]. Genel olarak bakıldığında COVID-19 hastalarının ileri yaşlı olması ve HT, diyabet gibi komorbid durumların sık olmasının KY gelişimini tetiklemesi olası gözükmektedir.

KY hastalarında COVID-19 enfeksiyonu varlığında hastanın klinik durumuna göre ACE inhibitörü, diüretik, beta bloker ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) tedavilerine devam edilmelidir. Mevcut kanıtlar doğrultusunda kesilmesini gerektirebilecek kılavuzlarda yer almış kanıt yoktur. Gereklik halinde eşlik eden böbrek hasarı durumunda ilaç doz azaltımı ya da kısa süreli kesilmesi söz konusu olabilir.

KY hastalarında belki de en dikkat edilmesi gereken konu ilaç-ilaç etkileşimleridir. Özellikle hidroklorokin gibi kemoterapötik ilaçlar akut ve kronik dönemde istenmeyen yan etkileri olabilmektedir. Kısa dönemde ileti sistemini etkileyerek QT uzamasında neden olabileceği gibi, kronik dönemde ventrikül hipertrofisine neden olabilmektedir [18]. Kardiyak ileti sistemine etkisinden dolayı amiodaron, digoksin ve

Tablo 1. Aritmi oluşumunda patofizyolojik mekanizmalar.

Mekanizmalar
Enfeksiyona sekonder miyokard hasarı
Elektriksel iletim anomalileri
Solunum yetmezliği
Akut koroner sendromlar
Sistemik inflamasyon
Vasküler fonksiyon bozuklukları

beta bloker gibi ilaçlarla kullanımında hastalara daha sık EKG çekilerek yakın takip gerekmektedir.

KORONER ARTER HASTALIKLARI

Koroner arter hastalıkları (KAH), COVID-19 vakaları arasında %10'a kadar değişen oranlarda klinik olarak karşımıza çıkmaktadır [19]. COVID-19'un direkt ya da dolaylı olarak miyokardı etkilemesi aritmi, miyokardit, kalp yetmezliği ve akut koroner sendromlara (AKS) neden olabilmektedir. Her ne kadar patofizyolojide COVID-19'a bağlı trombosit aktivasyonu ve endotel disfonksiyonu rol oynasa da sistemik inflamatuvar yanıtlar daha olasıdır [20].

Pandemi döneminde COVID-19 hastalarına acil ya da elektif girişim planlanırken kateter laboratuvarında bulaş riskini en aza indirmek için tüm personelin gerekli ekipmanlara sahip olması ve kişisel koruyucu malzemeleri kullanılması gerekmektedir [21]. Ek olarak COVID-19 hastalarının solunum yoluyla bulaş engellemede etkili olan negatif basınçlı odalar ve laboratuvarlar önerilmesine rağmen çoğu merkezde böyle olanakların olmaması kişisel koruyucu ekipmanlar öncelikle göz önünde bulundurulmalıdır.

ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME) ve ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom (STYO-AKS) hastalarında bireyselleştirilmiş yaklaşımlar tercih edilmelidir. Perkütan koroner girişim ve fibrinolitik tedavi kullanıma karar verirken hastanın kliniğine göre birincil tedavi olarak uygulamak mantıklı görülmektedir. Elektif işlemlerde sağlık personelinin artmış enfeksiyon riskinden dolayı hasta bazlı risk sınıflandırılması yapılarak ertelenmesi gerekebilir. Koroner kalsiyum skoruyla yapılan çalışmada skoru>400 olan hastaların hastane içi mortalite oranlarının daha yüksek olduğu izlenmiştir. [22]. Bu süreçte elektif hastalar için kalsiyum skoruna göre değerlendirilmek güzel bir alternatif olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol* 2020 Mar 16. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/rmv.2103.
4. de Simone G, Mancusi C. Speculation is not evidence: Antihypertensive therapy and COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020 Apr 1. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa021.
5. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9.
6. Yang G, Tan Z, Zhou L, et al. Effects of ARBs and ACEIs on virus infection, inflammatory status and clinical

KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARI ve TROMBOZ
COVID-19 pandemisinde sık olarak görülen komplikasyonlardan biri de tromboembolik olaylardır. Bu durum hem akut hem de geç dönemde gelişebilmektedir. COVID-19 hastalarında koagülasyon anormallikleri sık olarak saptanmaktadır. D-dimer, fibrinojen ve faktör VIII seviyelerinde artma, trombosit sayısında azalma, protrombin zamanında uzama gibi anormallikler laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Genel olarak COVID-19 enfeksiyonunda hiperkoagülasyona eğilim olduğu, bu duruma bağlı olarak farklı tipte tromboembolik olayları tetiklediği görülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının yarısında D-dimer düzeylerinde artma olduğu ve D-dimer düzeyinin 1 mg/dl üzerinde çıkan olgularda ölüm riskinin 18 kat fazla olduğu bildirilmiştir [2]. KVS açısından en sık görülen komplikasyon derin ven trombozuna bağlı pulmoner embolik olaylardır. Bu tip komplikasyonları önlemek için antikoagülasyon verilmekle beraber COVID-19 enfeksiyonu ve kullanılan antiviral ve diğer ilaç tedavileri kanamaya eğilim yaratabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle COVID-19 hastalarında antikoagülasyon tedavisinin sağlıklı ve güvenli yapılabilmesi için yeni çalışmalar gerekmektedir.

TARTIŞMA

SARS-CoV-2, yeni kardiyovasküler hastalıkları tetikleyebileceği gibi altta yatan hastalıkları da alevlendirebilir. Hastalıktan etkilenen bireylerin çoğunda kardiyovasküler komorbiditeler mevcut olduğundan tedavide kullanılan ilaçların olası kardiyovasküler komplikasyonlarına karşı dikkatli izlenmesi gerekmektedir. Optimal tedavilerin geliştirilmesini beklerken kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltmak için mevcut tedavilerin kullanımı mantıklıdır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

outcomes in COVID-19 patients with hypertension: A single center retrospective study. *Hypertension* 2020;76:51-8.

7. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e823.

8. Zhou F, Yu T, Du R, 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.

9. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10.

10. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-8.
11. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, et al. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 29 (COVID-19). *Mayo Clin Proc* 2020;95:1213-21.
12. Martínez-Rubio A, Dan GA. Cardiovascular pharmacotherapies focus: Are low doses of direct-acting oral anti-coagulants justified and appropriate in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Eur Cardiol* 2016;11:115-7.
13. Azarkish M, Laleh Far V, Eslami M, Mollazadeh R. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41:2131.
14. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:627-34.
15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. Erratum in: *Lancet* 2020;395:1038. Erratum in: *Lancet* 2020;395:1038.
16. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007;131:964-71.
17. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025-31.
18. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: A systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018;41:919-31.
19. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205619.
20. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells* 2020;9:1652.
21. Romaguera R, Cruz-Gonzales I, Ojeda S, et al. Consensus document of the Interventional Cardiology and Heart Rhythm Associations of the Spanish Society of Cardiology on the management of invasive cardiac procedure rooms during the COVID-19 coronavirus outbreak. *Revista Espanola de Cardiologia* 2020 Mar 3, [Epub ahead of print], doi: 10.24875/RECICE.M20000116.
22. Nai Fovino L, Cademartiri F, Tarantini G. Subclinical coronary artery disease in COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:1055-6.