

COVID-19 HASTALIĞININ KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

CARDIOVASCULAR SYSTEM IMPLICATIONS OF COVID-19 DISEASE

**Meral EKİM¹, Zafer Cengiz ER², Fethi Sada ZEKEY³, Hasan EKİM⁴,
Ferit ÇİÇEKÇİOĞLU⁴, M.Fevzi POLAT⁵**

¹ Doç.Dr.Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Yozgat
² Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Yozgat
³ Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, Yozgat
⁴ Prof. Dr. Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Yozgat
⁵ Prof.Dr.,Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Yozgat

Özet

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan bölgesinde başlayan ve ciddi akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) adı verilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu bir pnömoni salgını, tüm dünyaya yayıldı. SARS-CoV-2 diye adlandırılan bu yeni koronavirüsün yaptığı salgın hastalığa dünya sağlık örgütü tarafından COVID-19 adı verildi. Başlıca solunum sistemini tutan bu viral hastalık kardiyovasküler sistemi de etkilemektedir. COVID-19 hastalığının akut koroner sendromlar, stent trombozu, miyokart hasarı, miyokardit, perikardit, kalp yetmezliği, aritmiler, venöz tromboembolizm ve kompleks mikrovasküler patolojiler gibi dolaylı ve dolaysız bir çok kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Solunum sistemi tutulmadan sadece kardiyak tutulum bile görülmektedir.

Bu hastalık, SARS-CoV-2'nin başak proteinin anjiotensin dönüştürücü enzim-2'e bağlanmasıyla başlar. Miyokart ve damar endotel hücrelerinde bolca bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim-2'nin virüsün hücrelere giriş yeri olması nedeniyle virüs tarafından miyositlerin ve endotel hücrelerinin invazyonunun direkt kardiyak tutulumun sebebi olması muhtemeldir. COVID-19 olgularında venöz tromboembolizm insidansı yüksek olduğundan, profilaktik ve terapötik amaçlarla antikoagülan tedavi de önerilmektedir. SARS-CoV-2, miyokardiyal hasara neden olabilecek abartılı bir inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir. Bu durumda inflamasyonu hafifletmek için kortikosteroidlerin kullanılması önerilmiştir. COVID-19 vakalarında, hastalık düzelmiş olsa bile kalıcı kardiyovasküler komplikasyonlar görülmüştür. Bu nedenle bu viral hastalığa karşı profilaktik tedbirlerin alınması hayati önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Kardiyovasküler sistem, Venöz tromboembolizm.

Abstract

In December 2019, a pneumonia outbreak caused by a novel coronavirus called severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) that started in Wuhan, China, spread worldwide. The outbreak caused by this new coronavirus, called SARS-CoV-2, was named COVID-19 by the world health organization. This viral disease, which mainly affects the respiratory system, also affects the cardiovascular system. COVID-19 disease causes many indirect and direct cardiovascular complications such as acute coronary syndromes, stent thrombosis, myocardial damage, myocarditis, pericarditis, heart failure, arrhythmias, venous thromboembolism and complex microvascular pathologies. Even cardiac involvement is also seen without respiratory system involvement.

This disease begins with the binding of the spike protein of SARS-CoV-2 to angiotensin converting enzyme-2. Since angiotensin converting enzyme-2, which is abundant in myocardial and vascular endothelial cells, is the entry point of the virus into cells, invasion of myocytes and endothelial cells by the virus is likely to be the cause of direct cardiac involvement. Since the incidence of venous thromboembolism is high in COVID-19 cases, anticoagulant therapy is also recommended for prophylactic and therapeutic purposes. SARS-CoV-2 can trigger an exaggerated inflammatory response that can cause myocardial damage. In this situation, the use of corticosteroids has been suggested to relieve inflammation. In COVID-19 cases, persistent cardiovascular complications have been seen, even if the disease has improved. Therefore, it is vital to take prophylactic measures against this viral disease.

KeyWords: COVID-19, Cardiovascular complication, Venous thromboembolism.

Sorumlu Yazar: Meral EKİM, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

E-mail: meralekim@yahoo.com **ORCID ID:** 0000-0002-7146-5935

Geliş/Received: 17.09.2020 **Kabul/Accepted:** 22.07.2020

Makalenin Türü/Article type : Derleme

GİRİŞ

21. yüzyıldan itibaren ciddi akut solunum sendromu koronavirüs (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV) salgınlarından yıllar sonra, Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan bölgesinde başlayan ve ciddi akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) adı verilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu bir pnömoni salgını öncekilerden farklı olarak tüm dünyaya yayıldı (1). SARS-CoV-2 diye adlandırılan bu yeni koronavirüsün yaptığı salgın hastalığa Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 adı verildi. Koronavirüsü familyası, bulaşma yoluyla çoğunlukla insanları etkileyen büyük bir virüs grubunu temsil eder (2). SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'den başka dünya çapında insanları enfekte edebilecek başka koronavirüsler de bilinmektedir (3). İnsanları enfekte edebilen bu koronavirüs alt tipleri arasında beta koronavirüsler ciddi hastalıklara ve ölümlere neden olabilirken alfa koronavirüsler semptomsuz veya hafif semptomlu enfeksiyonlara neden olmaktadır. Son zamanlarda, Myanmar'daki yarasalara ait guano (yarasaların dışkıları ve artıkları) örneklerinde altı yeni koronavirüs (üç betacoronavirüs ve üç alfacoronavirüs) daha tanımlanmıştır (4). Bu da mevcut bilinenlerden çok daha fazla koronavirüs çeşitleri olacağını göstermektedir.

SARS-CoV-2 oldukça bulaşıcı bir hastalığa yol açan tek zincirli pozitif polariteli zarflı ribonükleik asit (RNA) yapısında bir virüstür. COVID-19 olan hastaların çoğu asemptomatik veya hafif semptomlarla (ateş, kuru öksürük, dispne gibi) bir klinik seyir gösterir (5). Bununla birlikte, bazı hastalar hızla bozulur ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ tutulumu, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve şok gibi ciddi klinik tablolara doğru ilerleyebilir (6).

COVID-19'da gelişen dissemine koagülopati tablosu, dissemine intravasküler koagülopati ya da sepsis ile ilişkili dissemine intravasküler koagülopatiden farklıdır. COVID-19 ile ilişkili koagülopati hastalığın ağırlığıyla ilişkili olup patogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak tromboinflamasyon sonucu oluştuğu sanılmaktadır (6).

Amacımız COVID-19 hastalığının kardiyovasküler sisteme etkilerini, alta yatan hastalıklarla ilişkisini ve kısaca laboratuvar bulgularını ve tedavisini güncel bilgiler ışığında değerlendirmektir.

Kardiyak tutulum

Başlıca solunum sistemini tutan bu viral hastalık kardiyovasküler sistemi de etkilemektedir. COVID-19 hastalığının akut koroner sendromlar, miyokart hasarı, miyokardit, perikardit, kalp yetmezliği, aritmiler, venöz tromboembolizm (VTE) ve kompleks mikrovasküler patolojiler gibi dolaylı ve dolaysız bir çok kardiyovasküler komplikasyonları olmaktadır (7,8). Hatta bir olguda interstisyel pnömoni semptom ve bulguları olmadığı halde sadece kardiyak tutulum olduğu bildirilmiştir (9).

COVID-19 olgularında aktif koagülasyon belirteçlerinin yükselmesi veya fibrinolitik bozulması sonucu meydana gelen mikrotrombozların, koroner mikrovasküler yatağı olumsuz etkileyerek akut miyokart hasarına bile yol açması mümkündür (10). Mortalite artışı gösteren COVID-19 olgularının çoğunda yüksek bir troponin T seviyesi, sitokin fırtınasına sekonder kontrolsüz inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (11).

Ayrıca sistemik inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan sitokin fırtınası ve çoklu organ yetmezliği, akut respiratuvar yetmezlik nedeniyle gelişen ciddi hipoksiye ikincil olarak miyokardın oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizlik miyokart hasarına yol açabilir (12). Troponin yüklenmesinin muhtemel nedenleri arasında olan miyokardit, göğüste ağrı, senkop, akut kardiyak yetersizlik ve kardiyojenik şok tablosu ile karşılaşılabilir (12). Görüldüğü gibi COVID-19 solunum sisteminin yanı sıra kardiyovasküler sistemi de tutabilmektedir. Kalp yetmezliği sıklığı hayatta kalan hastalarda %12 iken ölenlerde %52 düzeyinde tespit edilmiştir (8).

COVID-19 pnömonisinde yaşlılık, hipertansiyon, diyabet ve miyokart enfarktüsü gibi alta yatan kardiyovasküler hastalıklar mortaliteyi etkileyen en önemli risk faktörleridir. Malnutrisyon ve üste binen bakteriyel enfeksiyonlar prognozu kötüleştirir ve yoğun bakımda kalma süresini uzatır (13). Alta yatan kardiyovasküler sistem hastalığı olan ve troponin T

düzeylerinin yükseldiği hastalar en yüksek mortaliteye (%69.4) ve en kısa sağ kalım süresine sahiptir (14).

COVID-19, önceden kalp rahatsızlığı olan kritik hastalarda kalp yetmezliğini şiddetlendirerek kardiyovasküler sistemi belirgin şekilde olumsuz etkileyebilir. Kardiyak hasarın önerilen patofizyolojik mekanizmaları arasında inflamatuvar plak kopması, stent trombozu, yüksek kalp debisine bağlı kardiyak stres ve sistemik endotelite neden olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörleri yoluyla enfeksiyon yer alır (15).

ACE-2'nin rolü

Bu viral enfeksiyon, SARS-CoV-2'nin spike proteinlerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'ye (ACE-2) bağlanmasıyla başlar. Kalp adale ve damar endotel hücrelerinde bolca bulunan ACE'nin, virüsün hücrelere giriş yeri olması nedeniyle virüs tarafından invazyonunun direkt kardiyak tutulumun sebebi olması muhtemeldir (16). ACE'nin bir homologu olan ACE-2, anjiyotensin II'yi damarları dilate eden anjiyotensin 1-7'ye çevirerek anjiyotensin II'nin etkisini azaltır ve renin anjiyotensin sistemini negatif olarak regüle eder (16).

Başta akciğer alveol hücreleri olmak üzere, miyositler, damar endotel hücreleri ve birçok hücrelerden fazlaca eksprese edilen ACE-2 reseptörlerine bağlanarak insan hücrelerine ulaşan ilk koronavirüs salgınına yol açan SARS-CoV (17) esas olarak alveoler epitel hücrelerini işgal ederek respiratuvar sistem semptomlarına neden olmuştur. Bu semptomlar, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda daha şiddetli seyretmiştir. Bunun nedeni bu hastalarda ACE-2 salgılanmasının artmasıdır (18). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu akut miyokardiyal yaralanma mekanizması da benzer olarak ACE2 ile ilişkili olabilir. ACE-2 sadece akciğerlerde değil, aynı zamanda kardiyovasküler sistemde de yaygın olarak eksprese edildiğinden, ACE-2 ile ilişkili sinyal yolları da kalp hasarında rol oynayabilir (18).

Laboratuvar bulguları

COVID-19 olgularında D-dimer, C reaktif protein (CRP), laktik dehidrojenaz (LDH), interlökin-6 (IL-6) ve ferritin düzeylerinde yükselme ve lenfopeni en sık

rastlanan laboratuvar bulguları olup hiperkoagülabilitéye doğru bir eğilim olduğunu öngörür. D-dimer ve IL-6 seviyelerindeki yükselmeler hastalık tablosunun ağırlığını ve prokoagülan profilini yansıtabilmektedir (6). Pek çok inflamatuvar süreç D-dimer düzeyini etkileyebilse de, COVID-19'da D-dimer düzeyi neredeyse kesin olarak bir dereceye kadar intravasküler trombozu yansıtır (19). Koronavirüs enfeksiyonundaki koagülopatinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterildiğinden, yüksek D-dimer düzeyleri özellikle koagülopati için muhtemel bir belirteçtir (20). D-dimer düzeyinin, yüksek riskli COVID-19 hastalarının erken tanınmasında ve klinik gidişatı öngörmeye yardımcı olabilir (21). COVID-19, hafif trombositopeni, yüksek seviyelerde D-dimer ve fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri, protrombin süresinin hafif uzaması ve yüksek seviyelerde fibrinojen ve faktör VIII ile karakterize bir koagülopati ile ilişkilidir (22). COVID-19'un başlangıç koagülopatisi, belirgin D-dimer ve fibrin/fibrinojen bozunma ürünlerinin yükselmesi ile ortaya çıkarken protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombosit sayısındaki anormallikler başlangıç döneminde nispeten nadirdir (23).

COVID-19 hastalarında koagülasyon fonksiyonu sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde dengesizdir. Daha da önemlisi, D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin özellikle hastalık ilerlemesini öngörmeye yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bu biyokimyasal parametrelerin şüpheli olgularda rutin izlenmeleri yararlı olup, erken dönemde COVID-19 tanısını öngörmemizi sağlayabilir (3). D-dimer düzeyi bariz olarak artan olgularda trombin oluşumu arttığı için asemptomatik bile olsalar hastaneye yatırarak izlenmeleri gerekir (6).

Venöz tromboembolizm gelişmesi

Hem fibrinojen hem de D-dimer düzeylerinin yükseldiği COVID-19 hastalarında solunum yetmezliğinin yanı sıra koagülopati de yaygın bir anormalliktir (24). Terapötik antikoagülasyon ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında bile VTE ortaya çıkmıştır. Bu da COVID-19'un trombojenik bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır (24).

İnflamasyon ve koagülasyon, birbirleri ile etkileşime giren iki ana konak savunma sistemidir. İnflamasyon koagülasyonu aktive

eder ve koagülasyonda inflamasyon aktivitesini birçok şekilde modüle eder. İnflamasyon koagülasyonu esas olarak üç mekanizma ile aktive eder. En merkezi özellik doku faktörü ekspresyonunun sitokin indüksiyonudur. İnflamatuvar sitokinler, koagülasyonun aktivasyonu birçok şekilde teşvik ederek VTE oluşumuna katkıda bulunur (25). İnflamasyonun koagülasyonu aktive ettiği diğer iki ana mekanizma, protein C sisteminin iltihaplanma-ya bağlı aşağı regülasyonu ve fibrinolizin inhibisyonudur (26). İnflamasyonla güçlendirilmiş başka bir prokoagülan etki, trombositler, lökositler ve endotel arasındaki etkileşimden kaynaklanır (26). Dolayısıyla, inflamasyona yol açan COVID-19 hastalığında koagülasyona eğilimi artırması sonucu VTE oluşması muhtemeldir.

Vasküler inflamasyon ayrıca COVID-19 hastalarında hiperkoagülabilitateye ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir. Bundan dolayı bu enfeksiyonda VTE riski fazladır. Hipoksi veya hemodinamik instabilite gelişen hastalarda VTE düşünülmelidir (13).

Vücudumuzun her yerine damarlar gittiğine göre, damar endotel hücrelerinin hemen her yerde görülebilen hücreler olarak farz edebiliriz. ACE-2'nin endotel hücreleri, düz adale hücreleri ve perivasküler perisitler üzerindeki hemen hemen tüm organlardaki ekspresyonu, SARS-CoV-2'nin bir kez dolaşıma girdikten sonra, tüm bedende kolayca yayılabileceğini düşündürmektedir (27). Endotel hücrelerinde virüsün varlığı, doğrudan viral etkilerin yanı sıra perivasküler inflamasyonun endotelial hasara katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (27). Bu viral enfeksiyonda koagülasyonu aktive eden mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamışsa da, virüsün yol açtığı endotelial hasarın ve inflamasyonun rolünün katkısı olduğunu düşünüyoruz.

Vasküler endotel, hem doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) hem de spesifik inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1'i (PAI-1) sentezleyerek plazma fibrinolitik aktivitesinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar (28). Enfeksiyon nedeniyle indüklenen endotelial hücrelerin fonksiyon bozukluğu aşırı trombin üretimi ve fibrinolizin bozulmasıyla hiperkoagülabilitateye neden olur (29). COVID-19 olgularında, aşırı inflamasyon, plateletlerin aktivasyonu, endotel disfonksi-

yonu, hipoksi, immobilizasyon ve yaygın intravasküler koagülasyon nedeniyle hem arteriyel hem venöz tromboza eğilim vardır (6,30). Kritik COVID-19 olgularında immobilite nedeniyle VTE gelişme riski yüksektir. Protrombotik değişiklikleri ve endotel hasarını tetikleyebilen immün reaksiyonlar, bu viral enfeksiyonda VTE gelişmesine karşı eğilim oluşturabilir (31). Ayrıca, şiddetli COVID-19 vakalarında bulunan hipoksi, sadece kan viskozitesini uyarmakla kalmaz, aynı zamanda hipoksiyle indüklenen transkripsiyon faktörüne bağlı bir sinyal yolağıyla da trombozu uyarır (29).

Çin'de yapılan bir çalışmada hastaneye yatan COVID-19 olgularının %40'ında VTE riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (32). COVID-19 nedeniyle İtalya'da hastanelere kabul edilenlerde de VTE riskinin arttığı bildirilmiştir (30). Hastaneye yatırılan kritik COVID-19 olgularındaysa VTE düzeyi yaklaşık %27 olarak bildirilmiştir (30). Yoğun bakıma alınan COVID-19 olgularındaysa trombotik komplikasyonların insidansı %16 ile %49 arasında değişmektedir (33). Hollanda'da yapılan çalışmalarda sistemik tromboz profilaksisine rağmen COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda trombotik komplikasyonların sıklığı %31 olarak bildirilmiştir (34). Tromboprofilaksi uygulanmayan ciddi COVID-19 hastalarında VTE sıklığı %25 tespit edilmiş olup, bunlarında %40'ının öldüğü bildirilmiştir (25). Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında, venöz tromboz profilaksisi uygulananlarda % 34, uygulanmayanlarda ise %66 oranında derin ven trombozu (DVT) geliştiği bildirilmiştir (35). Bir başka çalışma da ise yoğun bakımda tedavi gören COVID-19 olgularında DVT düzeyi %13 iken serviste yatan hastalardaysa %4 olarak bildirilmiştir (36).

Sitokin fırtınası

Şiddetli COVID-19 vakalarında, viral enfeksiyonu takiben ortaya çıkan sitokin fırtınası, akut sistemik inflamatuvar yanıtı ve yaygın endotel hasarını tetikler; hipoksi, immobilizasyon ve altta yatan risk faktörleriyle birlikte potansiyel olarak hayatı tehdit eden venöz ve arteriyel trombotik olaylar ile sonuçlanabilir (37). Sitokinlerin ve kemokinlerin indüklenmesinin vasküler

inflamasyon, plak instabilitesi ve miyokart inflamasyonu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (38).

Yaşlanma sonucu timusun küçülmesi sonucu T hücrelerinin sayısında ve işlevlerinde olan azalma nedeniyle humoral cevaptan sorumlu olan B lenfositlerin azalması COVID-19'a karşı duyarlılığı arttırabilmektedir (39). Bu hastalarda gelişen inflamasyona karşı oluşan artmış sitokin düzeylerinden dolayı bütün vücut etkilenmektedir (39). Bu hastalarda metabolik risk faktörlerinin immün mekanizmalarla etkileşmesiyle miyokardiyal hasar oluşabilir (39).

Tedavi

COVID-19 tedavisi semptomatiktir ve henüz bu zoonotik hastalığın tedavisi için hassas destekleyici bakım ve önlemler dışında etkili bir aşısı veya ilacı geliştirilememiştir. Bununla birlikte olumlu etkileri olduğu bildirilen bazı ilaçlar denenmektedir. Hidroksiklorokin tek başına veya azitromisin ile kombine kullanımının bu hastalıkta yararlı olabileceği bildirilmiştir. Hidroksiklorokin, klorokine göre yan etkisi daha az, gebelerde daha emniyetli ve düşük fiyattadır (40). SARS-CoV-2, miyokardiyal hasara neden olabilecek abartılı bir inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir ve bu durum inflamasyonu hafifletmek için kortikosteroidlerin kullanılabilmesini ortaya koyar (9).

COVID-19 olgularında VTE insidansı yüksek olduğundan profilaktik ve terapötik amaçlarla antikoagülan tedavi de önerilmektedir. COVID-19 tedavisinde heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı (DMAH) mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuştur. Profilaktik dozda DMAH uygulanması, belirgin şekilde yüksek D-dimer düzeyleri veya yüksek sepsis kaynaklı koagülopati skoru olan hastalarda önerilmiştir. VTE gelişen COVID-19 olgularında, girişimsel tedavi, standart antikoagülan tedaviye kıyasla daha üstün sonuçlar vermediğinden dolayı girişimsel tedavi yöntemleri yerine antikoagülan ilaç tedavisinin tercih edilmesi daha uygun olacaktır (31). Girişimsel işlemlerin bulaşma riskini de arttırması göz önüne alınmalıdır.

Sepsis ile ilişkili koagülopati kriterleri olan şiddetli COVID-19 hastalarında, DIC ve

VTE riskinden kaçınmak için heparin tedavisi önerilmiştir (41).

Antikoagülan etkisine ek olarak heparin inflamatuvar sitokinleri bağlama, lökosit migrasyonu ile nötrofil kemotaksisini inhibe etmesi, pozitif yüklü peptid C5a'yı nötralize etmesi, endotel hücrelerinin korunmasına yardımcı olması gibi etkilerinin olduğu da bildirilmektedir (6). Ayrıca endotel hücrelerini etkileyen viral invazyonun yanı sıra hasarlı hücrelerden salınan histonlar da endotel hasarına neden olabilir. Heparin histonları antagonize edebilir ve böylece endoteli koruyabilir (42).

Antikoagülan tedavinin endike olmayan hastalara fayda sağlayamayacağı, bunun yerine sadece sepsise bağlı koagülopati kriterlerini karşılayan veya belirgin şekilde yüksek D-dimer seviyesi olan hastaların, düşük moleküler ağırlıklı heparin ile antikoagülan tedaviden fayda sağlayabileceği önerilmektedir. Koagülasyonun aktive olması ayrıca patojenlerin kompartmanize olmasına katkıda bulunduğu ve onların istilasını azalttığı için önemli koagülasyon bozukluğu olmayanlarda antikoagülan tedavinin potansiyel risk taşıyabileceği de ileri sürülmüştür (29). Ancak antikoagülasyonun COVID-19'da inflamasyon ve tromboz arasındaki kısır döngüyü hafifletmesi nedeniyle ciddi olmayan hastalarda bile, profilaktik antikoagülasyon uygulanması trombotik komplikasyonları azaltacağından ve tam gelişmiş sitokin fırtınası riskini minimize etmeye yardımcı olma potansiyeline sahip olabileceği de bildirilmiştir (43).

D-dimer konsantrasyonunun 1.0 µg/ml'den yüksek olanlarda VTE riski yüksektir. D-dimer düzeyinin 3 µg/ml'den fazla olan hastalarda VTE riskinin %80 olduğu bildirilmiştir (44). COVID-19 olgularında standart tromboprofilaksinin yetersiz olduğundan yoğun bakım gerekmeyen hastalarda bile antikoagülan dozunun arttırılması gerektiği bildirilmiştir (44).

COVID-19 olgularında hastalık tablosu süratle ciddileşebilir. Bu da böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi hem VTE hem de kanama durumunu etkileyebilecek ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Nitekim VTE riski yüksek olan olguların %11'inde keza kanama riski de yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, bu olgularda

VTE ve kanama riskinin her ikisi de düzenli olarak değerlendirilmelidir. Buna göre antikoagülan dozu ve süresi ayarlanarak, gerekirse elastik kompresyon, aralıklı pnömatik kom-presyon gibi mekanik kompresyon tedavisi de eklenmelidir (32).

Koagülasyonun aktivasyonu ve antikoagülan faktörlerin inhibisyonu gibi pıhtılaşmaya eğilimi gösteren durumlar sadece sepsiste değil bu viral pnömonide de görülebilir. Gerçekten de, pnömoninin pıhtılaşma aktivasyonu ve azalmış doğal antikoagülanlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, solunum yolu enfeksiyonlarının arteriyel ve venöz tromboz da dahil olmak üzere artmış vasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde, COVID-19'un nihayetinde tromboza yol açan pıhtılaşma değişiklikleri ile komplike olması olasıdır (45). Nitekim COVID-19 olgularında periferik arteriyel trombozların da geliştiği bildirilmiştir. Bundan dolayı profilaktik antikoagülasyonu, mutlak bir D-dimer seviyesinden ziyade, klinik profile göre iki ila dört haftalık uzatılmış bir süre için düşünmek faydalı olabilir (46).

Almanya'da iyileştikten sonra kardiyak manyetik rezonans tetkiki yapılan 100 hastanın 78'inde kardiyak tutulum tespit edilmiştir; bu hastaların 60'ındaysa devam eden miyokardiyal inflamasyon saptanmıştır (15).

SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 vakalarında, hastalık düzelmiş olsa bile kalıcı kardiyovasküler komplikasyonlar görülebileceğinden bu viral hastalığa karşı profilaktik tedbirlerin alınması hayati önem taşımaktadır. Bunun için önceki salgınlarda olduğu gibi maske takmak, el hijyenine ve fiziki mesafeye dikkat etmek gibi önlemler günümüzde de geçerlidir.

KAYNAKLAR

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? *Ann Transl Med.* 2020;8(3):48.
2. Chatterjee P, Nagi N, Agarwal A, Das B, Banerjee S, Sarkar S, et al. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence. *Indian J Med Res.* 2020;151:147-159.

3. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* Aop (Ahead of Print), 2020; 58(7). <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
4. Valitutto MT, Aung O, Tun KYN, Vodzak ME, Zimmerman D, Yu JH, et al. Detection of novel coronaviruses in bats in Myanmar. *PLoS ONE.* 2020;15(4)
5. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, and Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020;53(6):725-733. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062. (Ahead of Print).
6. Ünüvar A. COVID-19 ve koagülopati. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi.* 2020;3 (Suppl.1): S53-S62.
7. Şenay Ş. Coronavirus pandemic and cardiovascular issues. *Türk Gogus Kalp Dama.* 2020;28(2):227-228.
8. Faconti L, Chowieńczky PJ and Shah AM. Cardiovascular disease, heart failure and COVID-19. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020. 21(2): 1-3.
9. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-824.
10. Türkyılmaz E, Karagöz A. COVID-19 pandemisinde troponin, BNP ve D-Dimer kullanımı. Kocabay G, editör. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ve kardiyovasküler sistem. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020: 42-45.
11. Dhibar DP, Sharma YP, Bhadada SK, Sachdeva N, Sahu KK. Association of vitamin D deficiency with coronary artery disease. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):OC24-OC28.
12. Özkalaycı F, Tanboğa İH. COVID-19 enfeksiyonunun olası kardiyak komplikasyonu: Miyokardit. Kocabay G, editör. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ve kardiyovasküler sistem. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020:25-28.
13. Chatterjee P, Nagi N, Agarwal A, Das B, Banerjee S, Sarkar S, et al. *Indian J Med Res.* 2020;151:147-159.
14. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, Wang H, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818.

15. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 27:e203557. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
16. Ekmekçi C, Özdoğan Ö. COVID-19 enfeksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklar. *Tepecik Eğit ve Araşt Hast Derg.* 2020;30:94-100.
17. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590.
18. Faconti L, Chowienczyk PJ, Shah AM. Cardiovascular disease, heart failure and COVID-19. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320926903. doi: 10.1177/1470320320926903.
19. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J.* 2020 Jul 30;56(1):2001608. doi: 10.1183/13993003.01608-2020.
20. 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 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
21. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou and Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-847.
22. Spyropoulos AC, Weitz JI. Hospitalized COVID-19 Patients and Venous Thromboembolism: A Perfect Storm. *Circulation.* 2020;142(2):129-132.
23. Connors J and Levy J . COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-2040.
24. Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743-1746.
25. Cui S, Chen S, Li X, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421-1424.
26. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res.* 2011;127(2):34-S37. doi:10.1016/S0049-3848(10)70153-155.
27. Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020;56:2001634.
28. Türker FS, Malbora A, Erişir M. The effect of deep venous thrombosis on oxidative damage and vitamin A and beta-carotene levels. *Turk J Vasc Surg.* 2020;29(3):189-195.
29. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099.
30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
31. Güneertem E, Akay T, Aliyev A, Beyazpınar S, Erdil N, Erer D, et al. Treatment and prophylaxis strategies for deep vein thrombosis during COVID-19 outbreak. *Turk J Vasc Surg.* 2020; 29(3):203-207.
32. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):362-363. doi:10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
33. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):425. doi:10.1016/S2352-3026(20)30151-4.
34. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
35. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation.* 2020 Jul 14;142(2):114-128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
36. Kohlmeier M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic. *MBC Nutrition, prevention and health.* 2020.

37. Barco S, Konstantinides SV; CORE-THROMBOSIS Investigators. Thrombosis and thromboembolism related to COVID-19: A clarion call for obtaining solid estimates from large-scale multicenter data. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(5):741-743.
38. Mohamed Abdel Shafi A, Hewage S, Harky A. The impact of COVID-19 on the provision of cardiac surgical services. *J Card Surg.* 2020;35(6):1295-1297.
39. Gülbahar M, Metin ZG. Koronavirüs-19'un kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci.* 2020;12(2):305-314.
40. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res.* 2020;151(5):401-410. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_957_20.
41. Orhan MF, Büyükavcı M. COVID-19 tanı ve tedavi sürecinde hematolojik parametreler. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2020;1(Özel sayı):123-127.
42. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1020-1022.
43. Paar V, Wernly B, Zhou Z, Motloch LJ, Hoppe UC, Egle A, et al. Anti-coagulation for COVID-19 treatment: both anti-thrombotic and anti-inflammatory. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. Doi:org/10.1007/s11239-020-02212-6.
44. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffş F, et al. Systemic assessment of venous thromboembolism in covid-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:211-216. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>.
45. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):949-956. doi: 10.1055/s-0040-1710317.
46. Singh G, Attique HB, Gadela NV, Mapara K, Manickaratnam S. COVID-19 related arterial coagulopathy. 2020;12(7):e9490: doi: 107759/cureus.9490.