

COVID-19 VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

COVID-19 AND EFFECTS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Fatma Yekta ÜRKMEZ¹, Esra POLAT²

¹Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

²Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

ÖZET

2019 yılının sonunda çıkan ve global bir pandemi haline gelen Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) sadece solunum sistemini tutan bir hastalık olmayıp diğer sistemleri de etkilemektedir. Bunun en önemli nedeni virüsün, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne bağlanabilme özelliğidir. Kardiyovasküler sistem COVID-19'dan doğrudan veya dolaylı yollarla etkilenen sistemlerin başlıcalarından biridir. Hastalar respiratuar semptomlardan bağımsız olarak göğüs ağrısı, çarpıntı gibi şikayetlerle hastaneye başvurarak COVID-19 tanısı alabilmektedir. Ayrıca COVID-19 seyriinde aritmi, akut koroner sendrom, myokardit, kalp yetmezliği gibi kardiyolojik; venöz tromboemboli gibi vasküler etki paternleri de görülebilmektedir. COVID-19 seyrine kardiyovasküler sistem tutulumu eşlik ettiğinde genellikle daha kötü sonuçlanımlarla karşılaşmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile kardiyovasküler sistem ilişkisinin bir diğer açısı da alta yatan kardiyovasküler sistem hastalıklarının COVID-19 prognozunu olumsuz yönde etkilemesidir. Alta yatan hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği gibi durumlar varlığında hastaların COVID-19'dan etkilenimi çok daha kötü sonuçlanmaktadır. Ne yazık ki bu kardiyovasküler sistem etkileniminin COVID-19'un ardından devam eden "Uzamış COVID-19" döneminde de izlendiği bildirilmektedir. Uzamış COVID-19 vakalarında semptom ve bulguların sıklığı ve süresi değişkenlik göstermektedir. Yaygın olarak izlenmesi ve uzun sürmesi nedeniyle uzamış COVID-19 endişe verici olarak nitelendirilmektedir. Bunların yanı sıra mRNA aşılmasının kullanıma girmesinin ardından, özellikle genç erkeklerde aile ilişkili myokardit ve perikardit vakalarında artış saptanmıştır. Ancak bu artışın hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan myokardit ve perikardit vakalarına göre oldukça düşük bir oranda olup mortalite açısından ise çok daha güvenli olduğu tespit edilmiştir. Bu derlemede, COVID-19'un ve COVID-19 aşılmasının kardiyovasküler sistem üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi ve bu hastaların takibini yapan klinisyenlere bütüncül bir bakış açısının sunulması hedeflenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: SARS-CoV-2, Uzamış COVID-19, Kardiyovasküler sistem, mRNA aşılıarı, Myokardit.

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), which emerged at the end of 2019 and became a global pandemic, is not only a respiratory disease, but also affects other systems. The most important reason for this is the ability of the virus to bind to the angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) receptor. The cardiovascular system is one of the main systems that are directly or indirectly affected by COVID-19. Regardless of respiratory symptoms, patients can be diagnosed with COVID-19 by applying to the hospital with complaints such as chest pain and palpitation. Also in the course of COVID-19 cardiological such as arrhythmia, acute coronary syndrome, myocarditis, heart failure; vascular effect patterns such as venous thromboembolism may also be seen. Worse outcomes are generally encountered when cardiovascular system involvement accompanies the course of COVID-19. Another aspect of the relationship between SARS-CoV-2 infection and the cardiovascular system is that the underlying cardiovascular system diseases adversely affect the prognosis of COVID-19. In the presence of conditions such as underlying hypertension, coronary artery disease, and heart failure, patients' exposure to COVID-19 results much worse. Unfortunately, it is reported that this cardiovascular system involvement is also observed in the "Prolonged COVID-19" period, which continues after the COVID-19. The frequency and duration of symptoms and signs vary in prolonged cases of COVID-19. Prolonged COVID-19 is characterized as alarming because of its widespread monitoring and long duration. In addition, after the introduction of mRNA vaccines, there has been an increase in vaccine-related myocarditis and pericarditis cases, especially in young men. However, this increase is at a very low rate compared to myocarditis and pericarditis cases due to the disease, and it has been determined that it is much safer in terms of mortality. In this review, it is aimed to evaluate the effect of COVID-19 and COVID-19 vaccines on the cardiovascular system and to present a holistic perspective to the clinicians who follow these patients.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, Prolonged COVID-19, Cardiovascular system, mRNA vaccines, Myocarditis.

Geliş Tarihi / Received: 08.04.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 26.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Fatma Yekta ÜRKMEZ

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

E-mail: fatmayektaurkmez@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-5438-4623, 0000-0002-2330-2816

GİRİŞ

2019 yılının sonlarına doğru Çin'de ortaya çıkan yeni bir virüs olan SARS-CoV-2, Coronavirüs Hastalığı 2019'a (COVID-19) neden olmuş ve kısa sürede hızlı bir yayılım göstermiştir (1). 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu durum "pandemi" olarak ilan edilmiştir (2). COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren ülkemizde 14.5 milyonun üzerinde kişi bu virüs ile enfekte olmuş ve 97 binden fazlası hayatını kaybetmiştir (3).

GENEL BİLGİLER

SARS-CoV-2 asıl olarak respiratuvar sistemde hastalık oluşturmakla birlikte vücutta kardiyovasküler sistem başta olmak üzere pek çok bölgeyi de etkilemektedir (4). Bunun en önemli nedeni ise virüsün, anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (angiotensin converting enzyme 2- ACE2) reseptörüne bağlanabilme özelliğidir (5). ACE2, esas olarak respiratuvar mukoza ve alveol hücrelerinde bulunmakla birlikte kardiyovasküler sistem (KVS), gastrointestinal sistem, sinir sistemi, ürogenital sistem dahil olmak üzere pek çok bölgede mevcuttur (5 - 8). KVS özelinde bakıldığında ise kardiyak endotel hücreleri, myokardiyal damarların düz kas hücreleri, kardiyak myositlerde ACE2 ekspresyonu mevcuttur (9, 10).

SARS-CoV-2, KVS tutulumunu birden fazla yolak ile direkt veya indirekt olarak gerçekleştirebilmektedir. Virüsün kardiyovasküler dokularda bulunan ACE2 reseptörlerine tutunması ile direkt hasar oluşturması bu mekanizmaların ilki olarak tanımlanabilir. Bunun haricinde artmış sitokin aktivitesi ve sistemik enflamasyona bağlı olarak vasküler plak stabilizasyonunda bozulma, katabolik sürece bağlı olarak kardiyak yükte artış ve hipoksik hasar oluşumu, hücre içine kalsiyum girişiyle kardiyak myosit apoptozu oluşumu şeklinde zincirleme yolaklarla da KVS tutulumu oluşmaktadır (11 - 15). Stres kardiyomyopatisi, iskemik hasara sekonder olarak kardiyak mikrovasküler disfonksiyon gelişimi, küçük damar vaskülitleri, endotelit, koroner arter hastalıkları veya sistemik inflamatuvar yanıtı sekonder olarak da SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında kardiyovasküler hasar gelişmektedir (12, 16 - 20).

COVID-19 seyrinde anjiotensin II seviyesinin artışı, KVS hasarı oluşturan diğer bir yolaktır (21). Anjiotensin II; vazokonstriktör, proinflamatuvar

bir mediatördür ve kapiller sistemde hasara neden olabilir. ACE2, anjiotensin II'yi vazodilatör bir etkisi de olan anjiotensine dönüştürmektedir. ACE2 bu dönüşüm sayesinde KVS'yi koruyan bir etki göstermektedir. Ancak SARS-CoV-2 virüsünün girişiyle beraber ACE2 azalmakta, buna bağlı olarak anjiotensin II seviyesi artmaktadır (21).

COVID-19'un KVS tutulumu çok çeşitli klinik tablolarla seyredilmektedir. Göğüs ağrısı, çarpıntı ve disritmi gibi daha hafif şikayet ve bulguların yanı sıra myokardit, kalp yetmezliği veya myokard infarktüsü gibi daha ağır tablolar da oluşabilmekte hatta hastalık nihayetinde ölüm ile sonlanabilmektedir. COVID-19 sırasında ortaya çıkan kardiyak durumlardan bölümler içinde ayrıntılı bir şekilde bahsedilecektir.

Göğüs Ağrısı, Çarpıntı ve Aritmi

Göğüs ağrısı COVID-19'da başlangıç şikayetleri içerisinde yer alabilmekte olup yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanan hastaların %2'sinin göğüs ağrısı ile hastaneye başvurduğu bildirilmiştir (22). Bu nedenle sadece respiratuvar semptomları olan hastaların değil, kardiyak şikayetlere sahip kişilerin de COVID-19 açısından değerlendirilmesi önemlidir.

COVID-19 seyrinde aritmi yaklaşık %7.4- 16.8 oranında izlenmekte olup hipoksi, metabolik düzensizlik veya inflamatuvar stres tarafından tetiklenebilmektedir (14, 23 - 25). Aritmilerin odakları incelendiğinde; atrial aritmilerin, ventriküler aritmilerden daha fazla olduğu raporlanmıştır (26). 4000'den fazla hastanın değerlendirildiği bir çalışmada atrial ve ventriküler aritmilerin oranları sırasıyla %81.8 ve %20.7 olarak saptanmıştır (27).

Kardiyak aritmiler genellikle taşiaritmi şeklinde görülmekte olup bradiaritmiler daha az sıklıkta izlenmektedir ve yaklaşık %22.6 oranında görülebilmektedir (27). En sık görülen taşiaritmi atrial fibrilasyon olup en sık görülen bradiaritmiler ise sinüs bradikardisi ve tam kalp bloğudur (26).

Yapılan çalışmalar; aritmi varlığının hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Pandeminin çok erken dönemlerinde Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilen vakalarda %44.4 oranında aritmi varken yoğun bakım dışında takip edilen hastalarda %6.9 oranında tespit

edilmiştir ($p<0.001$) (23). Başka bir çalışmada ise mekanik ventilasyondaki hastalarda %18.5 aritmi izlenirken mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalarda %1.9 aritmi raporlanmıştır (24). Geniş çaplı olarak düzenlenen araştırma ve derlemelerde yoğun bakımda takip edilenlerde 10 kat fazla aritmi izlendiği ve COVID-19 seyrinde aritmi gelişen vakaların mortalitesinin %20.3 olduğu bildirilmiştir (25, 28).

COVID-19 tanısı ile takipli olan hastalarda artimiyle birlikte troponin yüksekliğinin görülmesi durumunda akut myokardit ve akut koroner sendrom gibi tanıların düşünülmesi ve ayrıca tanısının yapılmasında fayda vardır (14). Troponin yüksekliğinin eşlik ettiği durumlarda mortalitenin daha yüksek olduğu akıld tutularak bu hastalara ayrıca önem gösterilmelidir (29).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çarpıntı %7.3 oranında izlenebilmekte olup başlangıç semptomları arasında tespit edilebilmektedir (30). Bu bilgi ışığında; sadece çarpıntı şikayeti olan hastaların bile COVID-19 açısından tetkik edilmesi hastalığın tespiti ve toplumsal bulaşın önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kalp Yetmezliği

COVID-19 seyrinde kalp yetmezliği %23 civarında gelişebilmektedir. COVID-19 hastaları ile yapılan çeşitli çalışmalarda sağ kalan hasta grubunda %3-12 oranında kalp yetmezliği gelişirken, mortalite ile sonuçlanan hasta grubunda ise %49-52 oranında kalp yetmezliği bildirilmiştir (15, 31). Özellikle altta yatan kardiyovasküler hastalık veya hipertansiyon varlığında kalp yetmezliği gelişimi yaklaşık 1.8 kat artmaktadır (31).

Altta yatan kalp yetmezliği tanısının olması COVID-19 gelişen hastalarda akut dekompanzasyona neden olabilmekte ve %50 oranında mortalite ile sonuçlanabilmektedir (32, 33). New York'ta yapılan geniş çaplı bir çalışmada kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda yoğun bakıma yatış oranı, entübasyon ihtiyacı ve mortalite oranlarının kalp yetmezliği öyküsü olmayan hasta grubundan yüksek olduğu raporlanmıştır ($p<0.001$). Aynı çalışmada bilinen kalp yetmezliği tanısı olan hastalarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi, diabetes mellitus, obezite, akciğer hastalığı oranlarının tamamının da kalp yetmezliği olmayanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$) (34). Kalp

yetmezliğine eşlik eden komorbid durumların fazla olması, bu hastalarda olumsuz sonuçların daha yüksek oranda olmasını desteklemektedir.

Akut Kardiyak Hasar, Myokard Hasarı, Myokardit

Myokard hasarı ve myokardit; yüksek duyarlıklı kardiyak troponin (high-sensitivity cardiac troponin I- hs-cTnI) seviyelerinde yükselme veya myokardiyal enflamasyonla ilişkili olarak elektrokardiyografi (EKG) veya ekokardiyografide (EKO) yeni oluşan değişiklikler ile karakterizedir (35).

COVID-19 takibinde myokard hasarı %7.2-27.8 oranında tespit edilmiş olup hastalık şiddetiyle birlikte myokard hasarının da arttığı izlenmektedir (15, 23, 29, 36). COVID-19 pnömonisi izlemi sırasında; yoğun bakım dışındaki servislerde takip edilen hastalarda myokard hasarı oranı %2-4 olarak bildirilirken, bu değer yoğun bakımdaki hastalarda %22-31'e yüksekliği raporlanmıştır (23,36). COVID-19 seyrinde myokardit gelişmesi %7'ye varan oranlarda mortaliteye neden olabilmektedir (37, 38).

COVID-19 seyrinde myokard hasarı gelişimi ile mortalite korelasyon göstermektedir. Guo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %27.8'inde myokard hasarı geliştiği saptanmıştır. Troponin seviyesi normal ve yüksek olan hastalarda mortalite sırasıyla %8.9 ve %59.6 olarak bildirilmiştir (29). Başka bir çalışmada ise myokard hasarı gelişmeyen hastaların %4.5'i mortal seyrederken myokard hasarı gelişen hasta grubunda mortalite oranı %51.2 olarak raporlanmış ve mortaliteyle ilişkili bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (39). COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden hastaların %46'sında troponin seviyesinin %99 persentil'in üzerinde iken sağ kalan hastalarda sadece %1 oranında troponin yüksekliği izlenmektedir (15). Ayrıca hastanede yatış süresince yapılan takiplerde, sağ kalan hastaların troponin seviyesinde anlamlı bir farklılık izlenmezken, ölüm ile sonuçlanan vakalarda troponin değerlerinde progresif bir artış tespit edilmiştir (15).

COVID-19 seyrinde troponin yüksekliğinin mortalite ve olumsuz sonlanımla ilişkili olmasının yanı sıra nonkardiyovasküler komplikasyonlarla da ilişkisi gösterilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada troponin yüksekliği olan hastalarda sepsis ($p=0.03$), akut böbrek yetmezliği ($p<0.001$), multiorgan yetmezliği ($p=0.003$),

pulmoner emboli ($p=0.04$), deliryum ($p=0.02$), majör kanamalar ($p=0.008$) gibi komplikasyonların daha fazla olduğu raporlanmıştır (40).

Myokard hasarı gelişimi altta yatan hastalıklara göre değişim göstermektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalığa sahip olan bireylerde daha fazla myokard hasarı gelişmektedir. Shi ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada myokard hasarı gelişen hastaların %58.8'inde hipertansiyon mevcutken, gelişmeyen hasta grubunda eşlik eden hipertansiyon tanısı %23.4 hastada bildirilmiştir ($p<0.001$) (39). Ayrıca eşlik eden koroner arter hastalığı oranı da myokard hasarı gelişen ve gelişmeyenlerde sırasıyla %29.3 ile %6 olarak raporlanmıştır ($p<0.001$) (39). Başka bir çalışmada ise troponin yüksekliği ile karakterize olan hastalarda altta yatan hipertansiyon ve koroner arter hastalığı oranları sırasıyla %63.5 ve %32.7 iken troponin seviyesi normal olan hasta grubunda %20.7 hipertansiyon, %3 koroner arter hastalığı varlığı bildirilmiştir (29).

COVID-19 seyri sırasında nadir de olsa troponin yüksekliği ve kalp yetmezliği ile prezente olan fulminan myokardit tablosu oluşabilmektedir (41 - 43). Fulminan myokardit tanısı ile izlenen hastalarda erken glukokortikoid ve immunglobulin tedavisinden fayda gören vakalar bildirilmekle birlikte bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır (42).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda stres (Takotsubo) kardiyomyopatisi raporlanmakta olup sitokin fırtınasına eşlik eden katekolamin dalgalanmasının buna neden olduğu düşünülmektedir (16, 44 - 46). COVID-19 sırasında stres kardiyomyopatisi gelişen 12 hastanın incelendiği bir derlemede; hastaların çoğunun 60 yaşın üzerinde ve kadın cinsiyette olduğu bildirilmiştir. Kardiyak tamponad, kalp yetmezliği, myokardit, hipertansif kriz ve kardiyojenik şok gibi komplikasyonlar gelişmekle birlikte hastaların 10 tanesinde sağ kalımın başarıldığı, 1 hastanın kaybedildiği raporlanmıştır (46).

Akut Myokard İnfarktüsü (AMI)

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan sistemik enflamasyon, aterosklerotik plak stabilitesini bozmakta ve hipoksiyi artırmaktadır. Ayrıca hiperkoagülabilité oluşmakta ve tüm bunlar birleşerek myokard hasarı ve akut

myokard infarktüsü (AMI) riskini artırabilmektedir (14, 29, 47). Katsoularis ve arkadaşlarının yaptığı ve 86.742'si COVID-19 vakası olmak üzere toplamda 400 binin üzerinde hastanın incelendiği bir çalışmada COVID-19 tanısı olmayan kişiler içinde AMI geçirme oranı %0.01 iken, COVID-19 tanılı kişilerde bu oranın %0.03'lere yükseldiği bildirilmiştir (48).

AMI açısından özellikle hastalık tanısından itibaren ilk iki hafta oldukça riskli dönemler olup bu süre içinde AMI insidansı yaklaşık beş kat daha yüksektir (49). COVID-19 vakalarının kontrol grubu ile karşılaştırması yapıldığında hastalığın ortaya çıkışından itibaren ilk hafta içinde AMI insidans oranı 2.89, ikinci haftada 2.53, üçüncü ve dördüncü haftada 1.6 olarak bildirilmiştir (48).

COVID-19, AMI riskini artırabilmekle birlikte pandemi döneminde yapılan çeşitli çalışmalar, AMI nedeniyle hastaneye yatış oranlarının bu süreçte düşüş gösterdiğini bildirmektedir (50 - 52). Yapılan çalışmalar 2020 yılında hospitalize edilen AMI vakalarının, 2019'a göre %48.4 oranında azaldığını göstermektedir ($p<0.001$) (50). ST yüksekliği ile seyreden MI (STEMI) vakaları %26.5, ST yüksekliği olmayan MI (NSTEMI) vakaları ise %65.1 oranında azalma izlenmiştir. Ancak AMI nedeniyle hospitalize edilen vakaların ölüm oranlarına bakıldığında; pandemi dönemindeki vakalarda mortalitede anlamlı bir artış tespit edilmektedir (%2.8 vs %9.7; $p<0.001$). Benzer olarak kardiyojenik şok, yaşamı tehdit eden aritmiler, kardiyak ruptür/ ventriküler septal defekt veya ağır fonksiyonel mitral regürjstasyon gibi majör komplikasyonların gelişme oranı da pandemi döneminde AMI tanısı ile hospitalize edilen vakalarda artış göstermiştir (%7.4 vs %15.7; $p<0,001$) (50). Pandemi döneminde hakim olan endişe, kişilerin hastaneye başvurması halinde SARS-CoV-2 ile enfekte olacağı düşüncesi ile hastaneye başvurmadan ve yatıştan kaçınması ve geciktirmesi, şikayetleri hafif olan kişilerin hastaneye başvurmaması ve yatışı kabul etmemesi, ancak daha ağır durumda olan hastaların hospitalizasyona karşı çıkmaması veya COVID-19 vakalarının yoğunluğu nedeniyle sağlık kurumlarında pandemi hastalarına daha çok yatak ayrılması gibi faktörlerin bu süreçte AMI vakalarındaki azalmayı, bununla birlikte majör komplikasyon ve mortalitedeki artışı açıklayabileceği düşünülmektedir.

Venöz Tromboembolik Olaylar (VTE)

Şiddetli enfeksiyonlar veya sepsise bağlı olarak gelişen akut inflamatuvar yanıt koagülasyon kaskadını etkileyebilmektedir. Ayrıca ACE2 ile koagülasyon arasında bir korelasyon olduğu bilinmektedir (53). COVID-19 seyrinde izlenen sistemik enflamasyon, koagülasyon bozukluğu, multiorgan disfonksiyonu, ACE2 seviyesinde azalma gibi pek çok nedenden dolayı SARS-CoV-2 enfeksiyonunda VTE riskinde artış görülmektedir (21,54). Çin'de yapılan bir çalışmada D-dimer yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada da benzer olarak ölüm ile sonuçlanan vakalarda D-dimer seviyeleri 2.12 µg/mL iken sağ kalan hasta grubunda 0.61 µg/mL olarak izlenmiş ve bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p < 0.01$) (55). Bunların yanı sıra yapılan otopsiler sonucunda da COVID-19 nedeniyle kaybedilen hastaların çeşitli organlarına ait küçük damarlarda hyalin trombüslerin varlığı bildirilmiştir (56).

Uzamış COVID-19 ve Kardiyak Etkileri

COVID-19 sürecinde bazı hastalarda semptomlar hızla iyileşirken bazılarında uzun bir süre devam edebilmektedir. Bu nedenle pandemi sürecinin uzamasıyla birlikte yeni tanımlamalara ihtiyaç duyulmuştur. "Devam eden semptomatik COVID-19" terimi, semptomların başlangıcından itibaren 4-12 hafta sonra var olan şikayetlerin devam ediyor olmasını ifade etmektedir. "Post-COVID-19 sendrom" ise COVID-19 seyrinde veya sonrasında gelişen belirti ve bulguların 12 haftadan uzun sürmesi ve alternatif bir tanı ile açıklanamaması şeklinde tanımlanmaktadır. "Uzamış COVID-19", devam eden semptomatik COVID-19 ve post-COVID-19 sendrom ifadelerinin her ikisini de kapsayan bir tanım olarak belirlenmiştir (57).

Uzamış COVID-19 vakalarında semptom ve bulguların sıklığı ve süresi değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda uzamış COVID-19 tablosunda en sık halsizlik (%53.1), dispne (%43.4), eklem ağrısı (%27.3), göğüs ağrısı (%21.7) ve çarpıntı (%11) şikayetlerinin varlığı bildirilmektedir (58,59). Hastalarda COVID-19 sürecinden itibaren 60 gün sonra %87.4 oranında, 125 gün sonra ise %53.1 oranında en az bir şikayet devam etmektedir (58,60). Yaygın olarak izlenmesi ve uzun sürmesi nedeniyle uzamış COVID-19 endişe verici olarak nitelendirilmektedir.

Uzamış COVID-19 sürecinde, akut hastalık döneminde görülen semptom ve bulgular benzer şekilde karşımıza çıkmaktadır. Kardiyak açıdan bunların oranları değerlendirildiğinde; akut COVID-19 ve uzamış COVID-19'da çarpıntı veya aritmi sırasıyla %16.7- %11.2 olarak raporlanmıştır (23, 59). Göğüs ağrısı akut COVID-19'da %3.4, uzamış COVID-19'da ise artış göstererek %12.3 olarak bildirilmiştir (39, 59). Myokardit ise akut ve uzamış COVID-19'da sırasıyla %36 ve %26 olarak izlenmektedir (61, 62). COVID-19 ile ilgili çalışmaların sayıca çok fazla, hasta popülasyonu açısından çok çeşitli olması ve uzamış COVID-19 ile ilgili verilerin henüz yeterli olmaması nedeniyle; akut COVID-19 ve post-COVID-19 dönemde görülen semptom ve bulguların değişimi ile ilgili yorumda bulunmak oldukça zordur.

Uzamış COVID-19'da kardiyak tutulum incelendiğinde asıl olarak karşımıza çıkan sorun myokard enflamasyonudur. Çeşitli çalışmalarda post-COVID-19 dönemde, kardiyak semptom veya bulgulardan bağımsız olarak yapılan kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemeye myokardit saptanmıştır (62 - 64). Daha önce COVID-19 öyküsü olan 1597 genç atletin değerlendirildiği bir çalışmada, kardiyak MR sonucunda katılımcıların %2.3'ünde şüpheli myokardit bulguları izlendiği ve sadece %0.31'inde (5 kişi) kardiyak semptom olduğu bildirilmiştir (63). İngiltere'de yapılan ve ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren 148 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalıktan yaklaşık 2 ay sonra yapılan kardiyak MR görüntülemeye hastaların %54'ünde myokardit benzeri görünüm ve/veya iskemi tespit edilmiştir (62). Almanya'da yapılan başka bir çalışmada, COVID-19 tanısından yaklaşık 2-3 ay sonra değerlendirilen 100 hastanın 71'inde troponin yüksekliği, 78'inde kardiyak MR görüntülemeye anormallik ve 60 hastada devam eden myokardial enflamasyon bulguları olduğu raporlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sol ventrikül volümünde artış olduğu izlenmiştir (64). Bu çalışma sonucunda uzamış COVID-19 vakalarındaki kardiyak bulguların; akut hastalığın şiddetinden, eşlik eden komorbid durumlardan ve tanıdan itibaren geçen süreden bağımsız olduğu tespit edilmiştir (64).

Sonuç olarak semptom ve bulguların varlığından bağımsız olarak COVID-19 sonrası dönemde KVS tutulumları devam etmektedir. Bu tutulumların

hastalarda nasıl bir sonuç oluşturduğu henüz net olarak bilinmemektedir. COVID-19'un uzun vadeli KVS etkilerinin değerlendirilebilmesi için devam eden çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

mRNA Aşılı Sonrası Myokardit ve Perikardit

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hızlı yayılması, mortalite ve morbidite ile sonuçlanması ve çok sayıda kişiyi etkilemesi etkin bir korunma yönteminin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Bu nedenle hızla aşı çalışmalarına başlanmış ve 2020 yılının sonunda COVID-19 aşılı kullanıma girmiştir. COVID-19'dan korunmak amacıyla mRNA aşılılarının kullanıma girmesinin ardından, özellikle BNT162b2 (Pfizer aşılı- BionTech) ve mRNA-1273 (Moderna aşılı) aşılılarından sonra, genç ve adolesan erkekler başta olmak üzere myokardit ve perikardit vakalarında artış bildirilmiştir (65, 66). Özellikle aşılın ikinci dozundan sonra ve 12-29 yaş arasındaki genç erkeklerde myokardit veya perikardit daha yaygın görülmektedir (66, 67). Şimdiye kadar 5-11 yaş arasında 2 doz aşılı yapılmış olan 3.082 kişi 2. doz aşılama sonrası en az 7 gün takip edilmiş ve bu kişilerde herhangi bir myokardit vakası raporlanmamıştır (66).

Myokardit veya perikardit gelişimi aşılın ikinci dozundan sonra daha sık olarak izlenmektedir. %92'si erkek olan 63 mRNA aşılına bağlı myokardit vakasının değerlendirildiği bir çalışmada, 62 myokardit vakasının aşılın ikinci dozundan sonra gözlemlendiği ve hiçbirinin de ölüm ile sonuçlanmadığı bildirilmiştir (68). Özellikle ikinci doz aşılama sonrası erken dönemde (ilk 1 hafta) myokardit veya perikardit gelişim riski sonraki dönemlere göre daha yüksektir (66, 69). Aşı güvenliği veri tabanına (Vaccine Safety Datalink) bakıldığında ikinci doz aşılı uygulanan 18-39 yaş arasındaki kişilerde myokardit riski 0-7 günler arasında 1 milyon kişi-yılda 368 (9/24.432) iken 22-42 günler arasında 1 milyon kişi-yılda 48 (3/62.481) olarak bildirilmiştir. Aşı yan etki raporlama sistemi (Vaccine Adverse Events Reporting System) verileri de BNT162b2 aşılın ikinci dozundan sonra, 0-7 gün içinde gözlenen ve beklenen myokardit vakalarındaki artış ile uyumludur (66).

Bir mRNA aşılın ilk dozundan sonra myokardit veya perikardit gelişen vakalarda ikinci dozun uygulanmasının güvenliği konusunda net

veriler olmayıp, ikinci dozdan sonra kardiyak etkilenim riskinin artıp artmayacağı konusunda bilgiler yetersizdir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) bir mRNA aşılından sonra myokardit veya perikardit geliştiğinde ikinci dozu önermemektedir. Bununla birlikte yaş, altta yatan hastalık veya kişisel durumlar gibi nedenlerle ağır COVID-19 geçirme riski yüksek kişiler, toplumsal bulaş ve enfeksiyon riski yüksek kişiler ve immünomodulator tedavilerin zamanlaması öncesinde Aşı Uygulamaları Öneri Komitesi'nin (ACIP) önerilerine uygun olarak ikinci doz aşılın yapılması önerilmektedir (67). İlk dozdan sonra myokardit veya perikardit gelişmesi durumunda ikinci doz yapılmadan önce ara verilmesi, myokardit veya perikardit tablosunun, kardiyak semptomların ve kardiyak enflamasyon bulgularının düzelmesinin ardından ikinci dozun planlanması önerilmektedir. COVID-19 aşılı ile ilişkisiz bir myokardit veya perikardit öyküsü olması durumunda ise mRNA aşılı olmasında sakınca görülmemiştir (67).

mRNA aşılı sonrasında myokardit gelişen hastaların klinik prezentasyonları birkaç vaka serisinde sunulmuştur (70 - 72). 7 tane semptomatik akut myokardit vakasının değerlendirildiği bir vaka serisinde; hastaların 14-19 yaş arasında olduğu, ikinci doz BNT162b2 aşılama sonrasında 4 gün içinde EKG'de ST elevasyonu ve troponin yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Hastaların hiçbirisinde akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS) bulgularının saptanmadığı, kardiyak MR görüntülemenin tamamının myokardit ile uyumlu olduğu ve bir tanesi hariç diğerlerinin EKO değerlendirmelerinin normal olduğu raporlanmıştır (70). 23 erkek hastadan oluşan bir vaka serisinde de hastaların median yaşının 25 (20-51 yaş) olduğu, hastaların şikayetleri aşılı uygulamasından sonraki 4 gün içinde başladığı ve 23 vakanın 20'sinde ikinci doz aşılı uygulamasından sonra myokardit görüldüğü bildirilmiştir (71). 7 ve 23 vakalık serilerin tamamında da hastalarda iyileşme görülmüş ve olumsuz bir sonuç ile karşılaşılmamıştır (70, 71). 2.264 tanesi 12-15 yaş aralığında olan toplam 46.429 kişinin incelendiği, BNT162b2 kolu ve plasebo kolu olmak üzere 2 gruptan oluşan bir çalışmada aşılamadan sonra 6 aya varan takipte hiçbir myokardit vakası raporlanmamıştır (73).

mRNA aşılması sonrası myokardit olmaksızın sadece perikardit tablosu da gelişebilmektedir. Bu vakaların myokarditlere göre daha ileri yaşta olduğu, erkeklerde daha sık olduğu görülmektedir. COVID-19 aşılması sonra gelişen toplamda 20 myokardit, 37 perikardit vakasının incelendiği bir vaka serisinde myokardit ve perikardit vakalarında median yaşlar sırasıyla 36 ve 59 olarak bildirilmiştir. Perikardit vakalarının %73'ünü erkekler oluştururken hastaların %40.5'inde ilk doz, %59.5'inde ise ikinci dozdan sonra perikardit gelişmiştir. Myokardit ve perikardit gelişen 57 hastanın sadece 3 tanesi yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olup hastaların hiçbirisinde ölüm görülmemiştir (72).

mRNA aşılması sonrası yeni gelişen göğüs ağrısı, nefes darlığı veya çarpıntı şikayetleri olan özellikle genç erkek hastalarda myokardit ve daha az olasılıkla perikardit akla gelmeli ancak bununla birlikte başta SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmak üzere myokardit ve perikardit yapabilecek diğer nedenler açısından da hastalar mutlaka değerlendirilmelidir.

İsrail'de yapılan, mRNA aşıları uygulanmış olan 2.5 milyondan fazla insanın değerlendirildiği bir çalışmada sadece 54 vakada myokardit geliştiği bildirilmiştir. Myokardit vakalarının %94'ü erkek ve median yaşları 27 (21 - 35) olarak raporlanmıştır. 41 vaka hafif seyirli iken sadece 1 vaka fulminan myokardit olarak izlenmiştir. Hastaların tamamı hastaneden taburcu edilmiş, taburculuk sonrası takipte sadece 1 vaka bilinmeyen bir nedenden dolayı kaybedilmiştir. Bu çalışma hastalık insidansına dair fikir vermesi açısından oldukça önemlidir. Çalışma sonucunda aşılama sonrası beklenen myokardit insidansı 100.000 kişide 2.13 olarak raporlanmıştır (74). Ayrıca vakaların tamamı hastaneden taburcu edilmiş ve yaklaşık %76'sı hafif seyirli ilerlemiştir. ABD'de de yaklaşık 296 milyon doz mRNA aşısı uygulandığı, aşılama sonrası ise 1.226 myokardit vakası raporlandığı bildirilmiştir (65). Bu sayılar yaklaşık olarak 100.000 dozda 0.4 myokardit vakasını göstermektedir. Schauer ve arkadaşlarının bir çalışmasında da myoperikardit insidansının aşının ikinci dozundan sonra 16-17 yaş grubunda %0.008, 12-15 yaş grubunda ise %0.01 oranında görülmesinin beklendiği bildirilmiştir (75).

COVID-19 takibinde myokard hasarının %7.2-27.8 oranında görüldüğü ve yaklaşık %7 mor-

talite ile sonuçlandığı düşünüldüğünde aşılama sonrası görülen myokardit vakaları oldukça düşük oranda kalmaktadır (15, 23, 29, 36 - 38). Yapılan zarar değerlendirmesi sonrasında aşının genel olarak sağladığı faydalar göz önüne alındığında aşuya bağlı kardiyak yan etkiler tolere edilebilir düzeye gelmektedir (65). Ortaya çıkan tablo bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde; mRNA aşıları sonrası düşük olan myokardit ve perikardit riski aşılamanın önüne geçmemeli ve caydırmamalıdır (76).

Kardiyoloji polikliniğine gelen hastalarda şikayetlerin bir kısmının COVID-19 hastalığının ilk belirtileri olabileceği akılda tutulmalı ve hastalar COVID-19 tanısı yönünde de incelenmelidir. Ayrıca hastalar COVID-19 enfeksiyonu geçirirken veya geçirdikten sonraki zaman dilimindeki "Uzamış COVID-19" döneminde kardiyak şikayetleri mevcut ise dikkatli olarak incelenmeli, kardiyovasküler etkilenim açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
2. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 / 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Erişim tarihi: 01 Mart 2022.
3. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Erişim tarihi: 08 Nisan 2022.
4. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618.
5. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2.
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
7. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294.
8. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110195.

9. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(6):2373-79.
10. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* 2020;202(5):756-59.
11. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618-25.
12. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60.
13. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-100.
14. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71.
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(10229):1054-62.
16. Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19-associated stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(7):e011222.
17. Fox SE, Lameira FS, Rinker EB, Vander Heide RS. Cardiac endotheliitis and multisystem inflammatory syndrome after COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1025-7.
18. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
19. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible Mechanisms. *J Card Fail.* 2020;26(6):470-5.
20. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44.
21. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144:47-53.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
23. 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):1061-9.
24. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *N Eng J Med.* 2020;382(24):2372-4.
25. Liao SC, Shao SC, Cheng CW, Chen YC, Hung MJ. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):1-7.
26. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(2):329-36.
27. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(3):e009458.
28. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-44.
29. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8.
30. 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(09):1025-31.
31. Chen T, Wu DI, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368.
32. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-stage heart failure with COVID-19: strong evidence of myocardial injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):515-7.
33. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-6.
34. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(20):2334-48.
35. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-55.
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
37. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8.
38. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463-71.

- 39.** 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(7):802-10.
- 40.** Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1274-80.
- 41.** Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773-7.
- 42.** Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206-206.
- 43.** Cizgici AY, Agus HZ, Yildiz M. COVID-19 myopericarditis: it should be kept in mind in today's conditions. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1547-e5.
- 44.** Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-34.
- 45.** Staedtke V, Bai RY, Kim K, et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature.* 2018;564(7735):273-7.
- 46.** Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Doreswamy S, Desai V, et al. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(11):2102-8.
- 47.** Welt FG, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372-5.
- 48.** Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Connolly AMF. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet.* 2021;398(10300):599-607.
- 49.** Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2020;142(21):2080-2.
- 50.** De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083-8.
- 51.** Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The Covid-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 2020;383(7):691-3.
- 52.** Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet.* 2020;396(10248):381-9.
- 53.** Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1021-6.
- 54.** Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
- 55.** 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(4): 844-7.
- 56.** Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411-7.
- 57.** National Institute of Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-long-term-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. Erişim tarihi: 01 Mart 2022.
- 58.** Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5.
- 59.** Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89-95.
- 60.** Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, et al. Long COVID in the Faroe Islands: a longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):4058-63.
- 61.** Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):533-46.
- 62.** Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1866-78.
- 63.** Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the big ten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiol.* 2021;6(9):1078-87.
- 64.** Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73.

- 65.** Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(27): 977-82.
- 66.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Persons Aged ≥ 16 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, September 2021. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7038e2.htm?s_cid=mm7038e2_w. Erişim tarihi: 01 Mart 2022.
- 67.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#recommendations>. Erişim tarihi: 01 Mart 2022.
- 68.** Jain SS, Steele JM, Fonseca B, Huang S, Shah S, Maskatia SA, et al. COVID-19 Vaccination–Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021053427.
- 69.** Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, Palmer A. Myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: what do we know so far?. *Children (Basel).* 2021;8(7):607.
- 70.** Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, et al. Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2021052478.
- 71.** Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1202-6.
- 72.** Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021;326(12):1210-2.
- 73.** Thomas SJ, Moreira Jr ED, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Eng J Med.* 2021;385(19):1761-73.
- 74.** Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Eng J Med.* 2021;385:2132-9.
- 75.** Schauer J, Buddhé S, Colyer J, Sagiv E, Law Y, et al. Myopericarditis after the Pfizer messenger ribonucleic acid coronavirus disease vaccine in adolescents. *Pediatr.* 2021;238:317-20.
- 76.** Haaf P, Kuster GM, Mueller C, Berger CT, Monney P, Burger P, et al. The very low risk of myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination should not discourage vaccination. *Swiss Med Wkly.* 2021;(41).