

# COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem: Erişkin ve Pediatrik Kardiyoloji Yaklaşımı

## COVID-19 and Cardiovascular System: Approach of Adult and Pediatric Cardiology

Meltem REFİKER EGE<sup>1</sup>, Feyza Ayşenur PAÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı; Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

<sup>2</sup>Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı; Liv Hospital Hastanesi, Ankara

### ÖZ

Ciddi akut respiratuvar sendrom coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu Coronavirus hastalığı-19 (COVID-19), dünyada Mayıs 2020 itibarı ile ortalama 9 milyon 270 bin hasta ve 470 bin ölümlü yüzyılın pandemisini yapmıştır. Başlıca akciğerleri etkileyerek interstisyel pnömonitis ve ciddi akut respiratuvar distrese (ARDS) neden olmakla birlikte, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere birçok organı etkilemektedir. Adrenerjik uyarı, sistemik inflamasyon, sitokin fırtınası, miyokardiyal ve endotelial hücrelerin direk virüsle invazyonu, respiratuvar yetmezliğe bağlı hipoksi, elektrolit imbalansları, sıvı yükü ve COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri COVID-19 görülen kardiyak klinik tabloların nedenleri arasında sayılabilir. En sık görülen kardiyak komplikasyonlar aritmiler (atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon), kardiyak hasar (yüksek duyarlılık troponin I ve kreatin kinaz yüksekliği), fulminan miyokardit, kalp yetersizliği ve miyokardiyal enfarktüstür. Mekanik olarak, SARS-CoV-2 serin proteaz tarafından S proteinin proteolitik ayrımını takiben transmembran anjiyotensin-dönüştürücü enzim2 (ACE2) 'ye bağlanarak tip 2 pnömositlere, makrofajlara, perivasküler perisitlere ve kardiyomiyositlere bağlanır. Viral invazyon için ACE2 gerekse de ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) prognozu olumsuz etkilediğine dair kanıt yoktur. Bundan dolayı hastalar bu grup ilaçları kullanmayı bırakmamalıdır.

Bu derlemede kardiyovasküler hastalarda COVID-19'un önemi, COVID-19'un kardiyovasküler komplikasyonları, COVID-19'da artmış kardiyak biyobelirteçlerin önemi, COVID-19 ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden ilaçların birlikteliği ile COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri özetlenmeye çalışıldı.

**Anahtar Sözcükler:** SARS-CoV-2, COVID-19, hipertansiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron, kalp yetersizliği, miyokardit, troponin

### ABSTRACT

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), represents the pandemic of the century, with approximately 9 million 270 thousand cases and 470 thousand deaths worldwide as of May 2020. While COVID-19 primarily affects the lungs, causing interstitial pneumonitis and severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), it also affects multiple organs, particularly the cardiovascular system. The cardiac manifestations of COVID-19 might be related to the adrenergic drive, systemic inflammatory milieu and cytokine-release syndrome caused by SARS-CoV-2, direct viral infection of myocardial and endothelial cells, hypoxia due to respiratory failure, electrolytic imbalances, fluid overload, and side effects of certain COVID-19 medications. The most common complications include arrhythmia (atrial fibrillation, ventricular tachyarrhythmia, and ventricular fibrillation), cardiac injury [elevated highly sensitive troponin I (hs-cTnI) and creatine kinase (CK) levels], fulminant myocarditis, heart failure and myocardial infarction. Mechanistically, SARS-CoV-2, following proteolytic cleavage of its S protein by a serine protease, binds to the transmembrane angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) to enter type 2 pneumocytes, macrophages, perivascular pericytes, and cardiomyocytes. While ACE2 is essential for viral invasion, there is no evidence that ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) worsen prognosis. Hence, patients should not discontinue their use.

This review provides a comprehensive overview of COVID-19 and cardiovascular diseases with cardiovascular complications of COVID-19, the use of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors and the importance of increased cardiac biomarkers in COVID-19 with the side effects of drugs used for COVID-19 treatment in cardiovascular diseases.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, hypertension, renin-angiotensin-aldosteron, heart failure, myocarditis, troponin

**Cite this article as:** Ege MR, Paç FA. COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem: Erişkin ve Pediatrik Kardiyoloji Yaklaşımı. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:24-30.

## Giriş

COVID-19'a (Coronavirus disease 2019) neden olan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 'Ciddi Akut solunumsal Sendrom-Koronavirus-2' (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan virus, Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan

şehrinde ortaya çıkıp, kısa sürede pandemiye yol açarak tüm dünyayı ve ülkemizi etkiledi.<sup>1</sup> Salgının başlangıcından beri paylaşılan verilerde en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek olan grubun kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalar olduğu

gösterildi.<sup>2,3</sup> Primer olarak akciğerleri etkileyen bir hastalık olmasına rağmen kardiyovasküler hastalığı olanlarda hem hastalık seyrinin kötü olması hem de mortalitenin fazla olması ilginçtir. Bu hasta grubundaki düşük kardiyovasküler rezerv, COVID-19'un doğrudan yada dolaylı yollarla neden olduğu kardiyak patolojiler, COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler yan etkileri ve ortak klinik bulgular nedeni ile bu hastaların geç tanı alması olası mekanizmalar arasında sayılabilir.<sup>4</sup>

Bu derlemede güncel literatür bilgileri ışığında

- Kardiyovasküler hastalıklar ve COVID-19
- COVID-19 ve kardiyak biyobelirteçler
- COVID-19 ve kardiyak komplikasyonları
- COVID-19 ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemine (RAAS) etki eden ilaçlar
- COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri özetlenmiştir.

## Kardiyovasküler Hastalıklar ve COVID-19

Kronik hastalık öyküsü olan kişilerde COVI-19 ilgili komplikasyonlar ve ölüm riski artmaktadır. Altta yatan iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yeterisizliği, atrial fibrilasyon gibi kardiyak hastalıklar, COVID-19 tanısı alan ve ölen hastalara eşlik eden en sık ek hastalıklar olmuştur.<sup>1</sup> Kardiyovasküler hastalıklarla COVID-19'un ilişkisini inceleyen bir meta-analizde, 1527 hastada %17,1 oranında hipertansiyon ve %16,4 oranında kardiyovasküler hastalık olduğu, yoğun bakım ihtiyacı olanlarda bu oranların daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup> Başka bir geniş seride, hayatını kaybeden COVID-19 hastaları incelendiğinde, ortalama yaş 78,5 olmakla birlikte, %73,8 hastada hipertansiyon, %30,1 hastada iskemik kalp hastalığı ve %22 hastada atrial fibrilasyon olduğu tesbit edilmiştir.<sup>6</sup>

### A. Hipertansiyon

COVID-19 tanısı almış hastalardan yapılan klinik karakteristik analizlerde tüm hasta grubu içerisinde hipertansiyonun %20-30 hastaya eşlik ettiği, yoğun bakım ihtiyacı duyan hastaların %58,3 ünde ve COVID-19 nedeni ile ölen hastaların ise %60,9 unda hipertansiyonun olduğu görülmüştür.<sup>1,4</sup> Hipertansiyon sıklığının bu denli yüksek olması, SARS-CoV-2 etkeninin anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptör olarak kullanması, hipertansif hastalarda sıklıkla kullanılan ve RAAS üzerinden etki eden antihipertansif ilaçların patogeneizde rol oynayabileceği düşüncesine neden olmuştur.<sup>7,8</sup> Ancak ACE (Anjiyotensin Converting Enzyme) ve inhibitörlerinin veya ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokerleri) lerin COVID-19 riskini artırdığına dair net bir kanıt yoktur.<sup>9</sup> Unutulmaması ve altı çizilmesi gereken nokta, ölüm oranı yüksek saptanan hipertansif hastaların hem yaşlı olduğu hem de eşlik eden birçok komorbid durumlarının olduğudur. Eldeki veriler ve yöntemler

hipertansiyonun tek başına risk faktörü olarak kabul edilmesi ya da edilmemesi yönünde yetersizdir.<sup>9,10</sup>

### B. Kalp Yetersizliği

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda klinik tablo akut solunum yetersizliği şeklindedir. Bu tablo akut dekompanze kalp yetersizliği kliniği ile sık karışır. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanı yapmak mümkündür. Ancak COVID-19 pnömonisinde özellikle sepsis eşlik ediyorsa BNP veya NTproBNP yüksekliği görülebilir. Natriüretik peptit yüksekliğinin ciddi COVID-19 hastalarında artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen natriüretik peptit düzeylerine her olguda değil, sadece klinik ve radyolojik olarak kalp yetersizliği düşünülen olgularda bakılması önerilmektedir. COVID-19 pnömonisi tanısında göğüs tomografisi önemli rol oynar. Tomografide saptanan buzlu cam görüntüsü, konsolidasyon, Arnavut kaldırımı işareti ve lobuler-septal kalınlaşma hem kalp yetersizliği hem de COVID-19 benzer oranda görülse de, akciğer lezyonlarının periferik dağılımı COVID-19 pnömonisi lehinedir. Bunun yanında bilateral plevral efüzyon, kardiyomegali ve pulmoner ven konjesyonu kalp yetersizliği lehine bulgular olarak değerlendirilmelidir.<sup>10,11</sup>

Kalp yetersizliği hastaları COVID-19 için yüksek risk grubundadır. Pandemi döneminde kötüleşen kalp yetersizliği semptomları ile başvuran hastalarda COVID-19 açısından ayırıcı tanı muhakkak yapılmalıdır. Test sonuçları çıkana kadar ampirik antiviral tedavi başlanmalıdır. Bu hastalar COVID-19 ile enfekte oldukları zaman mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Bu hastalarda kullanılan mortalite üzerine etkisi kanıtlanmış renin –anjiyotensin-aldosterone sistemi üzerine etki eden ilaçlar kesilmemelidir. Hastalığın seyrine göre ve başlanan antiviral tedaviye göre gerekirse doz ayarlanarak kontrendike bir durum olmadığı sürece tedavi uygulanmalıdır. Kontendike bir durum olmadığı sürece bu hastalara muhakkak profilaksi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanmalıdır.<sup>10,12</sup>

Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişen hastalarda mortaliteyi olumsuz etkileyen sağ kalp yetersizliği görülebilir. ARDS'ye bağlı mekanik ventilasyon gerekecek sol ve/veya sağ kalp yetersizliği olan hastalarda uygulanan yüksek ekspirasyon pozitif basınç (PEEP) açısından dikkatli olunmalıdır. COVID-19'a bağlı ARDS ve kardiyojenik şok tablosunda olan hastalara ileri merkezlerde veno-arteryel ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) düşünülebilir.<sup>13</sup>

### C. Koroner Arter Hastalığı/Akut Koroner Sendromlar

Pandemi sırasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler hastaların COVID-19 açısından artmış riske sahip olduğunu ve bu hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>4,5</sup> Bunun yanında COVID-19'a yakalanan hastalarda çeşitli sebeplerden dolayı akut koroner sendromlar hastalığa eşlik edebilmektedir.<sup>14</sup> Türk Kardiyoloji

Derneği uzlaşı raporu<sup>10</sup> pandemi sırasında iskemik kalp hastalığında acil olmayan girişimlerin ertelenmesinin sağlık personelinin korunması açısından önemli olduğunu belirtmiştir. Bu hastalarda optimal antiiskemik tedavinin düzenlenmesi tercih edilen yöntem olmalıdır. Yine bu raporda olası ya da kesin COVID-19 olan ST yükselmeli myokard infarktüsülü hastalarda yüksek riskli olmayan grupta öncelikli tedavinin trombolitik tedavi olması önerilmektedir. ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda ise hasta düşük risk grubunda ise medikal tedavi ile izlenmesi, yüksek riskli olan ve hemodinamisi stabil olmayan hastaların ise, COVID-19 şüphesi olanların COVID-19 pozitif hasta kabul edilerek maksimum tedbirler alınarak katater laboratuvarına alınması önerilmektedir.

#### D. Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalığı olan pediatrik ve erişkin hastalar COVID-19 açısından yüksek risk grubundadır. Yeterli veri olmamakla birlikte hemodinamik olarak önemli doğuştan veya sonradan edinilmiş kalp hastalığı bulunan çocukların COVID-19 enfeksiyonunu sağlıklı çocuklara oranla daha ağır geçirebileceği öngörülmektedir.<sup>15,16</sup>

- Tek ventrikül fizyolojisindeki hastalar ya da BDCPC ve Fontan palyasyonu (TCPC) yapılmış hastalar
- 1 yaşı altındaki onarılmamış, cerrahi ya da transkateter girişim gerektiren doğuştan kalp hastalıkları
- Oksijen satürasyonu sürekli olarak %85 altında olan siyanotik doğuştan kalp hastalıkları
- Tedavi gerektiren pulmoner hipertansiyonlu hastalar
- Tedavi gerektiren kardiyomiyopatisi olan hastalar
- Doğuştan kalp hastalığı ile birlikte önemli yandaş hastalığı olanlar (kronik böbrek, kronik akciğer hastalığı)
- Doğuştan kalp hastalığı olsun ya da olmasın kalp işlevlerini düzeltmek amaçlı ilaç kullananlar
- Kalp transplantasyonu yapılmış hastalar, ventrikül destek cihazı olan hastalar
- İmmün sistem bozukluğu eşlik edebilecek genetik hastalığı olanlar (Down sendromu, Di-George sendromu...), COVID-19 komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan grubu oluşturmaktadır.

Artmış risk nedeni ile bu grup hastaların korunma tedbirlerinin artırılması, enfekte olan bireylerin erken hospitalize edilmesi, hipertansiyon, kalp yetersizliği, kapak yetersizliği gibi nedenlerden dolayı ACE inh/ ARB grubu ilaç kullanan hastaların verilerin ışığında ilaçlarına devam etmeleri önerilmektedir.<sup>15,16</sup>

COVID-19'dan kötü etkilenebilecek hastalık gruplarından birisi de pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastalardır. Genel durumu kötüleşen PAH hastaları ateş eşlik ediyor ise mutlaka COVID-19 açısından değerlendirilmelidir. Sağ kalp

yetersizliğini kötüleştirilmesi ve viral yayılımı hızlandırması nedeni ile bu hastalarda "BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)" / "CPAP (Continious Positive Airway Pressure)" uygulaması önerilmemektedir. Erken ve uygun entübasyon PAH hastalarında ölümcül olabileceğinden, hastaların klinik durumlarına göre yüksek akımlı oksijen desteği uygulanabilir. Bu hastalarda rutin PAH tedavilerine devam etmek gerekirken, tetkik aşamasında enfeksiyon riskini azaltmak için en az sayıda tetkik istemek ve stabil hastaları telefon/video vizitleri ile izlemek uygun olacaktır. PAH tedavisi alan ve antiviral tedavi başlanması planlanan hastalarda ilaç etkileşimleri yönünden dikkatli olunması, PAH'a yönelik ilaç tedavilerinde değişiklikler yapılması ya da doz ayarlaması yapmak gerekebilir.<sup>17,18</sup>

Bunların yanında pandemi döneminde yapısal kalp hastalarında acil olmayan girişimlerin ertelenmesi uygun olacaktır. Ancak semptomatik ciddi aort darlığı, tedaviye dirençli NYHA sınıf III-IV ciddi mitral darlıkta ya da ciddi mitral darlığı olan gebelerde işlemler ertelenmemelidir. Bu hastalarda kontrendike bir durum yok ise enfeksiyon riskini azaltmak açısından transkateter yöntemlerin tercih edilmesi, mümkünse transözafajial ekokardiyografi ve genel anestezi kullanmadan işlemlerin yapılması önerilmektedir. COVID-19 pozitif olan ve müdahale gereken hastalarda da bu hastalara atanmış laboratuvarı olan mekezelde işlemlerin yapılması gerekir.<sup>19</sup>

Kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri COVID-19 için hem bir risk faktörü teşkil etmekte hem de hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. Özellikle girişim gerektiren durumlarda sağlık personelinin korunması, bulaşın azaltılması için tedavi stratejilerine hastaya göre karar verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan özellikle yaşlı hastaların sosyal izolasyonu çok önemlidir.

#### COVID-19 ve Kardiyak Biyobelirteçler

COVID-19 nedeni ile hospitalize edilen hastaların önemli bir bölümünde yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn) düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu hastalarda görülen troponin yüksekliği kötü prognoz ve artmış mortalitenin önemli bir göstergesidir.<sup>4</sup>

COVID-19'da görülen sitokin fırtınası, akut solunum yetmezliği ve hipoksemi, myosit ve vasküler endotel hücrelerde bulunan ACE-2 ye virüs invazyonu ile direk miyokardiyal ve direk vasküler hasara bağlı akut miyokardiyal yaralanma görülebilmektedir. Bunun yanında artmış inflamatuvar sürecin tetiklediği protrombotik sistem aktivasyonu ve plak rüptürü sonucu olan Tip I miyokard infarktüsü veya azalmış oksijen sunumu sonucu gelişen Tip II miyokard infarktüsü de troponin yüksekliğinin diğer nedenleri arasında sayılabilir.<sup>14,20</sup>

Üst limitin 2-3 katını geçmeyen T/I artışları, özellikle yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olan COVID-19 tanısı almış hastalarda ciddi göğüs ağrısı ve EKG değişikliği olmadığı sürece miyokart

infarktüsü açısından ileri tetkik gerektirmez. Eşlik eden kardiyak hastalık ve/veya akut miyokardiyal yaralanma hafif yükselmelerin nedenini açıklayabilir.

Bunun yanında troponin I/T değerlerinde belirgin yükselme olarak tanımlanan 5 katın üzerindeki artışların nedeni COVID-19 zemininde gelişen şok, ciddi solunum yetmezliği, taşikardi, sistemik hipoksemi, miyokardit, Takotsubo sendromu veya Tip I miyokard infarktüsü olabilir.<sup>14,21</sup> Bu hastalarda CK-MB tayini, ekokardiyografik değerlendirme ve EKG takipleri yapılması önemlidir. Tip I miyokard infarktüsü dışında tek başına troponin yüksekliği antikoagulan ve anti- agregan tedavinin başlanmasını gerektirmez.<sup>10,21</sup>

Ancak hastaneye yatırılan tüm hastalarda akut koroner sendrom kliniği olmasa da risk sınıflaması ve prognoz tayini amacı ile kardiyak troponinlerin bakılması önerilmektedir.<sup>4</sup>

COVID-19'daki BNP veya NTproBNP yüksekliğinin anlamı tam bilinmese de natriüretik peptit yüksekliğinin, ciddi COVID-19 hastalarında artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen natriüretik peptit düzeylerine her olguda değil, sadece klinik olarak kalp yetersizliği düşünülen olgularda bakılması önerilmektedir.<sup>22</sup>

## COVID-19 ve Kardiyak Komplikasyonları

### A. Miyokardit ve Akut Kardiyak Hasar

COVID-19 tanısı almış hastalarda miyokardiyal iskemi ya da miyokardit gibi non -iskemik miyokardiyal hasara bağlı troponin yüksekliği görülebilir. 191 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir seride %23 hastada kalp yetersizliği geliştiği ve ölen hastalarda bu oranın %52 olduğu tesbit edilmiştir.<sup>20</sup> Mevcut veriler ışığında SARS-CoV-2'nin miyokard dokusunu doğrudan enfekte ettiğine dair net kanıtlar olmasa da kliniği kötüleşen ve kalp yetersizliği semptomları gelişen hastaların biyopsilerinde miyokarditi düşündürülen T hücre infiltrasyonu, artmış interstisyel ödem ve küçük nekroz alanları gösterilmiştir.<sup>23</sup>

COVID-19 tanısı almış ARDS gelişen ya da septik şoka giren hastalar fulminan miyokardit açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda yeni gelişen aritmi ve troponin yüksekliğine dikkat edilmelidir. Miyokarditi destekleyen EKG değişiklikleri ve troponin yüksekliği, ekokardiyografide sub-klinik diyastolik disfonksiyon ve özellikle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda sistolik disfonksiyon ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu saptanabilir.

Miyokardit sıklıkla COVID-19 un geç komplikasyonu olmakla birlikte, literatürde pnömoni, ateş ve öksürüğün görülmediği sadece miyokardit kliniği ile başvuran bir COVID-19 vakası bildirilmiştir.<sup>19</sup> COVID-19'a bağlı miyokardit hastalarında kan ve farenks örnekleri negatif saptansa da, geç komplikasyon riskinden dolayı idrar yada dışkı örneklerinden de COVID-19 tetkiki gönderilmelidir.

COVID-19 hastalarında troponin ve natriüretik peptit düzeylerindeki artışlar, miyokardite özgül değildir.<sup>21,22</sup> Bu hastalarda miyokardit tanısı için miyokardit tanı algoritması kullanılması gerekir. Fulminan miyokarditli hastalarda ölümlerin engellenebilmesi için COVID-19 tedavisine ek olarak pozitif inotrop tedavi, geçici mekanik destek cihazlarının kullanımı, glukokortikoid ve IVIG tedavisi önerilebilir.

Bunun yanında troponin yüksekliğinin referans aralığın üst sınırında olduğu ancak miyokardit ya da akut koroner sendrom kliniği olmayan hastalarda miyokardiyal hasardan söz etmek gerekir. Akut miyokardiyal hasar gelişen hastalarda malin artımı, ARDS, akut renal hasar, akut koagulopati riskinin ve mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda sitokin fırtınası, ciddi hipoksemi, interferon aracılı şiddetli immunpatolojik olaylar, myosit ve vasküler endotel hücrelerde bulunan ACE-2 ye direk virüs invazyonu ile akut miyokardiyal hasar görülebilmektedir. Bu hastalarda prognoz kötüdür.<sup>12,21</sup>

### B. Kardiyak Aritmiler

COVID-19 hastalarında görülen artmış aritmi prevelansının hipoksiye, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklara, nörohumoral ve inflamatuvar strese ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak görüldüğü saptanmıştır.<sup>4,5</sup> Çeşitli ritm bozuklukları görülebilmekle birlikte, troponin yüksekliğine eşlik eden malin aritimlerde miyokardit mutlaka akla gelmelidir.<sup>20,23</sup> Hastanın hemodinamik durumuna göre öncelikle tedavi konservatif olarak planlanmalı, invaziv terapiler gerekirse planlanmalıdır.

### C. Akut Koroner Sendromlar

COVID-19 tanısı almış bir hastada troponin I/T değerlerinde belirgin yükselme olarak tanımlanan 5 katın üzerindeki artışlar, EKG ve klinik bulgular eşlik ediyorsa akut koroner sendrom olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda artmış inflamatuvar sürecin tetiklediği protrombotik sistem aktivasyonu ve plak rüptürü Tip I miyokard infarktüsüne neden olabilirken , azalmış oksijen sunumu Tip II miyokard infarktüsünü tetikleyebilir.<sup>14,20</sup> Tip I miyokard infarktüsünde tedavide izlenecek yol, antiagregan, antikoagulan ve COVID -19 tedavisi ile pandemi sırasında önerilen invaziv tedavi stratejisidir.<sup>10</sup>

### D. Tromboembolik Olaylar

SARS-COV-2 pozitif hastalarda hiperkoaguabilite, staz ve endotelial hasar olduğu ve bunun tromboz riskini artırdığı, çoğu trombotik komplikasyonların ise venöz olduğu gösterilmiştir. Huang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ciddi COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda uzamış protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı ile yüksek D-dimer düzeyleri saptanmıştır.<sup>25</sup> Yüksek D-dimer düzeyleri artmış hastane içi mortalite ile ilgilidir.<sup>26</sup>

COVID-19 hastaları ateş ve diyareye bağlı dehidratasyon, hipotansiyon, sekonder fungal ve bakterial enfeksiyonlar ve



uzun süren hospitalizasyondan dolayı artmış derin ven trombozu riski taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada yoğun bakımda takip edilen ve tromboproflaksi alan 184 hastanın 28'inde (%15), semptomatik venöz tromboemboli (VTE) tesbit edildiği ve 25 hastaya pulmoner emboli eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu hastaların sadece 3 tanesinde arterial trombotik olay saptanmıştır.<sup>27</sup> COVID-19 da VTE sıklığı ve gelişen VTE'nin ağır seyretme olasılığı hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır. Prognosa ve mortaliteye önemli etkisi olan VTE gelişmesini önlemek için hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında tromboproflaksi uygulanmalıdır.<sup>10,28</sup> Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) hem uygulanım şeklinin bulaş açısından düşük risk taşıması hem de COVID-19 tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimin olmamasından dolayı tromboproflakside tercih edilen tedavi olmalıdır. Hastalarda D-dimer yüksekliğine eşlik eden VTE klinik bulguları yok ise DMWH profilaktik dozda vermek yeterli iken, ani gelişen ya da kötüleşen dispne, oksijenizasyonda kötüleşme ve/veya hipotansiyon varlığında akut pulmoner tromboemboli gözden kaçırılmamalı ve DMWH tedavi dozunda verilmelidir. Hastaneye yatırılan hastalarda taburculuk öncesi koagülasyon parametreleri normale dönerse tromboflaksi taburculuk ile sonlandırılırken, koagülasyon parametreleri normale dönmeyen, yüksek risk grubunda olan yada yatış sırasında D-dimer düzeyleri >1000 ng/ml olan hastalarda koagülasyon belirteçleri normale döndükten bir ay sonrasında kadar ve VTE yada akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda da koagülasyon parametreleri normale döndükten en az 3 ay süre ile antikoagülasyona devam etmek gerekir.<sup>10,28,29</sup>

#### E. Kawasaki Benzeri Hastalık ve SARS-CoV2

Kawasaki hastalığı çocukluk çağında görülen ve koroner arterlerde anevrizmaya neden olabilen sistemik bir vaskülitir. Kawasaki tanısı klinik bulgulara göre konulur. Klasik Kawasaki tanısı için 5 günden uzun süren ateşe ek olarak 5 kriterden en az 4'üne sahip olmak 1) bilateral konjunktivit, 2) ağız ve farinkste eritem, çilek-dil veya stomatit, 3) polimorfik döküntüler, 4) ellerde ve ayaklarda eritem ve ödem 5) non-süpüratif servikal lenfadenopati ve ya en az 3 kriter ile birlikte koroner arter anomalilerinin olması gerekir. Atipik Kawasakide kriterler tam olarak karşılanmaz ancak koroner arterlerde anevrizmalar görülür. Kawasakinin etiyojisi bilinmemekle birlikte, klinik ve laboratuvar bulguları sepeisfik değildir. Dalgalı seyir göstermesi, sıklıkla kış ve ilkbaharda görülmesi, 3 ay altı çocuklarda nadir görülmesi, etiyojisinde infeksiyöz ajanların rol oynayabileceğini düşündürür.<sup>30</sup>

COVID-19 pandemisinde tüm yaş grupları global olarak etkilenmiştir. Ancak hastalık ile ilgili zaman zaman klinisyenler, epidemiyolojistler ve araştırmacıların da açıklayamadığı atipik bulgular görülmektedir. Pandemi süresinde Kawasaki-benzeri hastalık ile başvuran çocuk sayısının artması SARS-CoV-2 pandemisinin Kawasaki hastalığı ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.<sup>31</sup>

#### COVID-19 ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemine Etki Eden İlaçlar

Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) renin anjiotensin sisteminde (RAS) önemli bir proteindir. RAS böbrekte justaglomerular hücrelerden salgılanan renin ile aktive olur. Renin karaciğerde sentezlenen anjiotensinojeni anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin-I anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiotensin II ye dönüştürülür. ACE akciğer dokusu başta olmak üzere vasküler endotel hücrelerde yüksek oranda ekspresye olur.<sup>32</sup> RAS'ın birçok fizyolojik etkisi Anjiotensin II'nin G-proteinle eşleşmiş Anjiotensin II tip 1 (AT1) reseptör üzerinden ortaya çıkar. Karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi, respiratuvar sistem ve kardiyovasküler sistemde fizyolojik yollar aktive olurken, kan basıncı regülasyonu, su ve sodyum dengesi, fibrozis ve hücre büyümesi gibi çok önemli olaylar da AT1 reseptörünün aktivasyonu ile regüle olur.<sup>33</sup> AT1 in anjiotensin II tarafından aktive edilmesi ile inflamatuvar cevap artar ve bazı patofizyolojik durumlarda AT 1 in aşırı ekspresyonu karaciğer, böbrek, kalp gibi organlarda fibrozis gibi yıkıcı olaylara neden olur. Diğer taraftan ACE2 anjiotensin II yi Anjiotensin 1-7'ye dönüştürerek renin anjiotensin sistemini kabaca ters şekilde düzenler. Anjiotensin 1-7 Mas reseptörüne bağlanarak vazodilatör/antiinflamatuvar etkiler gösterir.<sup>34</sup> ACE2 ve AT1 reseptörünün moleküler bir kompleks şeklinde birbirleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anjiotensin reseptör bloker (ARB) /ACE inhibitör kullanımı ya da düşük anjiotensin II düzeylerinde AT1 reseptörleri ACE2 ile birlikte kompleks bir yapı olarak bulunur. ARB ya da ACE inhibitör yokluğunda ACE2, AT1 den ayrılarak lizozomal yutulma ile hücre içine alınır. ARB lerin bu ayrılmayı inhibe ederek ve ACE 2 azalmasını baskılayarak etki ettiği gösterilmiştir.<sup>35</sup>

Renin-anjiotensin-aldosterone sistemi üzerine etki eden ilaçların birçok kardiyovasküler hastalıkta morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. COVID-19'a eşlik eden kardiyovasküler hastalık prevalansı yüksek olduğundan, COVID-19 tanısı almış hastalarda bu grup ilaçların sık kullanıldığı tesbit edilmiştir. Virüs reseptörünün anjiotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE-2) reseptör olarak kullanmasından dolayı, ACE inhibitörlerinin veya ARB lerin ACE-2 yukarı ayarlanmasını artırarak COVID-19 riskini artırabileceği yönünde görüşler olsa da bu ilaçların COVID-19 riskini artırdığına dair kanıt yoktur. ACE2 ekspresyonunun infeksiyonun derecesi ile korele olmadığı ve bazı ACE2 ekspresye eden hücrelerde SARS-COV2 görülmediği gösterilmiştir.<sup>36</sup> Yapılan insan çalışmalarında ACE inhibitörleri ya da RAS bloker kullanımı ile plazma ACE2 düzeylerinde herhangi bir fark bulunmamıştır.<sup>37,38</sup> Tüm bunların yanında RAS blokerlerinin solunum yolu enfeksiyonlarında faydalı olabileceğine dair veriler ise daha fazladır.<sup>39</sup>

Mayıs 2020'de New England Journal of Medicine'da yayınlanan bir çalışmada beş farklı grup tansiyon ilacı karşılaştırılmış (ACE inhibitörleri/anjiotensin reseptör blokerleri, beta bloker,, kalsiyum kanal blokerleri, tiazid diüretikler) ve COVID-19'a

yakalanma riski ile hastalığı daha komplike geçirme riski açısından ilaçlar arasında fark bulunamamıştır.<sup>40</sup>

Sonuç olarak, Ancak Avrupa ve Türk Kardiyoloji Cemiyetleri bu grup ilaçların bırakılması için yeterli veri olmadığını açıklamıştır.<sup>41</sup> Bu noktada bu ilaçların kesilmesi ya da başka grup bir ilaç ile değiştirilmesi kardiyovasküler mortaliteyi arttıracaktır.

## COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

COVID-19 pnömoni tedavisinde etkili olduğu gösterilen hidroksiklorokin kardiyak yan etkileri olan bir ilaçtır. Tedaviye başlamadan önce akut dönemde negatif inotrop, periferik vazodilatasyon ve ileti sistemine etki ederken, kronik dönemde miyokart toksitesisi ve sol ventrikül hipertofisi yapabilir. Hidroksiklorakin QT uzaması, ventriküler erken vurular, torsades de pointes/ventriküler fibrilasyon ve ileri AV bloğa neden olabilir.<sup>42</sup> Özellikle QT mesafesini uzatan amiodaron ve kalp ileti sistemine etki eden beta-bloker, ivabradin, digoksin gibi ilaçlar kullanan kardiyak hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Klorakinin benzer disritmik özellikleri yanında propafenon ve digoksin ile kullanımında yakın EKG izlemi yeterli olacaktır. Hidroksiklorakin başlanan hastaların EKG takipleri hastanedeki tedavi süresinde olduğu gibi taburcu olduktan sonra da yakın yapılmalıdır. 12 derivasyonlu EKG lerin çekilerek ritm, PR intervali, QRS süresi ve düzeltilmiş QT intervalleri kaydedilmelidir. Hastalar tedavi öncesinde konjenital/edinilmiş uzun QT sendromu, yapısal ve iskemik kalp hastalıkları, QT uzatan ilaçlar, bradikardi (<50dk) açısından muhakkak sorgulanmalı, bazal karaciğer ve böbrek fonksiyonları bilinmeli ve serum magnezyum ile potasyum düzeyleri yüksek-normal sınırlarda tutulmalıdır.<sup>43</sup>

Düzeltilmiş QT<480 msn olan hastalarda yakın EKG takibi ile ilaç başlanabilir. Ancak tedavi öncesi düzeltilmiş QT>500 msn olan hastalarda alternatif tedaviler düşünülmesi gerekir. Tedavi sırasında düzeltilmiş QT>500 msn olan ya da başlangıca göre QT intervali 60 msn uzayan hastalarda tedaviye ara verilmesi önerilir.<sup>43</sup>

Azitromisin, lopinavir/ritonavir ve remsidivir gibi yine sınıf etkisi ile QT'yi uzatan ilaçların tek başlarına ya da hidroksiklorokin ile kombinasyonları da dikkat edilmesi gereken önemli bir durumdur.<sup>44</sup>

## Kaynaklar

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.2020;323: 1061-1069
- Zhao M, Wang M, Zhang J, Ye J, Xu Y, Wang Z, et al. Advances in the Relationship Between Coronavirus Infection and Cardiovascular Disease. *Biomed Pharmacother*.2020: 110230.doi:10.1016/j.biopha.2020.110230
- Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and challenges. *Int J Antimicrob Agents*.2020:105924.doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020: 1-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canebelli M et al. Characteristics of COVID-19 patient dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020, COVID-19 Surveillance Group. Available at: [https://www.Epicentro.iss.it/coronavirus/bolletino/Report-COVID-19\\_20\\_marzo\\_eng.pdf](https://www.Epicentro.iss.it/coronavirus/bolletino/Report-COVID-19_20_marzo_eng.pdf). Accessed Apr 16, 2020
- Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin-angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 July-August; 14: 283-287. Published online 2020 Apr 9. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.016
- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
- Kuster G, Pfister O, Burkard T, Zhou O, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020 :ehaa235. Published online 2020 Mar 20. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
- Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Atar İ, Aytekin V et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (13 Mayıs 2020). *Türk Kardiyol Dem Ars* 2020;1:1-87 doi: 10.5543/tkda.2020.36713.
- Zhao wei Z. Comparison of clinical and imaging features between patients with heart failure and new coronavirus pneumonia during epidemic. *Chinese Journal of Cardiovascular disease*. 2020;48:
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/> Coronavirus HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/> Disease 2019 (HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/> COVID-19 HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/>) *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27: e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.
- Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L et al. Extracorporeal HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/> Life Support Organization HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/> Coronavirus HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/> Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/> Extracorporeal Membrane Oxygenation HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/> Providers ASAIO *J*. 2020 May 12: 10.1097/MAT.0000000000001193. Published online 2020 Apr 22. doi: 10.1097/MAT.0000000000001193
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*, ehaa231, march 2020.
- Tan W, Abouhosn J. The cardiovascular burden of HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/> coronavirus HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/> HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/> disease HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/> 2019 (HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/> COVID-19 HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/>) with a focus on HYPERTENSION. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/> congenital heart disease *Int J Cardiol*. 2020 ; 309: 70-77. <https://turkpedkar.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/COVID19-ve-C%CC%A7ocuk-Kalp-Sag%CC%86%CC%B1g%CC%86%CC%B1-Rehberi.pdf>
- Ryann JJ, Melendres GL, Zamanian RT, Oudiz RJ, Ckakinala M, Rosenzweig EB et al. Care of patients with pulmonary hypertension during Coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulmonary circulation* 2020. doi:10.1177/204589-4020920153
- Liverpool Drug Interactions Group 2020; Interactions With Experimental COVID-19 Therapies. Available at: <https://www.covid-19-druginteractions.org/>. Accessed Apr 21, 2020.

19. Zhan L, Fan Y, Lu Z. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan. China, by 'on the scene' cardiologists. *Eur Heart J* 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa266.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
21. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzin Gi, Winterton D et al. Elevated HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166030/>" troponin HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166030/>" in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms *J Card Fail*. 2020 Apr 18 doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009.
22. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156898/>" COVID-19 *Respir Res*. 2020; 21: 83. Published online 2020 Apr 15. doi: 10.1186/s12931-020-01352-w
23. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo S, Santangeli P, Khanji MY et al., Recognizing HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>" COVID-19 HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>"-related HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>" myocarditis HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>": the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management *Heart Rhythm*. 2020 May 5 doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
24. Paul JP, Charles P, Richaud C, Caussin C, Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, jeaa107. Nisan 2020.
25. Richard C. Becker. COVID-19 HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225095/>" update: HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225095/>" COVID-19 HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225095/>"-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 May 15 : 1–14. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
26. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Amer Harky. The role of biomarkers in diagnosis of HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219356/>" COVID-19 HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219356/>" – A systematic review. *Life Sci*. 2020 May 13 : 117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788
27. 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 Apr 10 doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
28. COVID-10 and coagulopathy: Frequently asked questions. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. Accessed May 5, 2020.
29. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/>" Coronavirus HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/>" Disease 2019 *Crit Care Med*. 2020: 10.1097/CCM.0000000000004458. Published online 2020 May 22. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
30. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *J Infect Dis*. 2005; 191: 499–502.
31. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M. An outbreak of severe HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>" Kawasaki HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>"-like disease at the Italian epicentre of the HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>" SARS-CoV-2 HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>" epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
32. Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-Converting Enzyme 2: The First Decade. *Int J Hypertens*. 2012; 2012: 307315
33. Brigitte A Wevers, Lia van der Hoek. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis *Future Virol*. 2010; 5: 145–161.
34. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017; 125: 21–38.
35. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin-II mediates ACE2 Internalization and Degradation through an Angiotensin-II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2014; 64: 1368–1375
36. Gu J, Korteweg C. Pathology and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Pathol*. 2007; 170: 1136–1147.
37. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One*. 2018; 13: e0198144.
38. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin converting enzyme -2 in experimental myocardial infarction: implication for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123: 649–58.
39. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S., Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; 31: 419–423.
40. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *May, 2020* DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.
41. <https://www.tkd.org.tr/duyuru/3674/avrupa-kardiyoloji-dernege-esc>
42. Khobragade SB, Gupta P, Gurav P, Chaudhari G, Gatne MM, Shingateri VM. Assessment of proarrhythmic activity of chloroquine in HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669570/>" in vivo HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669570/>" and HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669570/>" ex vivo HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669570/>" rabbit models *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4: 116–124.
43. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation - Endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2010; 121: 1047–1060.
44. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020: 105949