

UZLAŞI RAPORU

Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşi Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (13 Mayıs 2020)

Dr. Meryem Aktoz,¹ Dr. Hakan Altay,² Dr. Emre Aslanger,³ Dr. Enver Atalar,⁴ Dr. İlyas Atar,⁵ Dr. Vedat Aytekin,⁶ Dr. Ahmet Oytun Başkan,⁷ Dr. Cem Barçın,⁸ Dr. Nezih Barış,⁹ Dr. Asiye Ayça Boyacı,¹⁰ Dr. Yüksel Çavuşoğlu,¹¹ Dr. Ahmet Çelik,¹² Dr. Göksel Çinier,¹³ Dr. Muzaffer Değertekin,¹⁴ Dr. Sabri Demircan,¹⁵ Dr. Önder Ergönül,¹⁶ Dr. Mehmet Ertürk,¹⁷ Dr. M. Kemal Erol,¹⁸ Dr. Bülent Görenek,¹¹ Dr. Mustafa Ozan Gürsoy,¹⁹ Dr. Burak Hünük,³ Dr. Gökhan Kahveci,²⁰ Dr. Can Yücel Karabay,¹³ Dr. İlgin Karaca,²¹ Dr. Meral Kayıkçioğlu,²² Dr. Muhammed Keskin,²³ Dr. Teoman Kılıç,²⁴ Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı,²⁵ Dr. Cevat Kıрма,²⁰ Dr. Umut Kocabaş,² Dr. Derya Kocakaya,²⁶ Dr. Serdar Küçüköğlü,²⁷ Dr. Bülent Mutlu,²⁸ Dr. Sanem Nalbantgil,²² Dr. Ertuğrul Okuyan,²⁹ Dr. Kaan Okyay,³⁰ Dr. Deniz Kaptan Özen,³¹ Dr. Sami Özgül,³² Dr. Ebru Özpelit,⁹ Dr. Bahar Pirat,³⁰ Dr. Sena Sert,¹³ Dr. Ümit Yaşar Sinan,²⁷ Dr. Yusuf Ziya Şener,⁴ Dr. Ersan Tatlı,³³ Dr. Ahmet İlker Tekkeşin,¹³ Dr. Eralp Tutar,³⁴ Dr. Dilek Ural,⁶ Dr. Özlem Yıldırım Türk,¹³ Dr. Bedrettin Yıldızeli^{35*}

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne; ²Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ⁵Özel Ankara Güven Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Ankara; ⁶Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ⁷Özel Adana Ortadoğu Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana; ⁸S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara; ⁹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ¹⁰Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara; ¹¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir; ¹²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin; ¹³İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; ¹⁴Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul; ¹⁵Memorial Şişli Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul; ¹⁶Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul; ¹⁷S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; ¹⁸Şişli Kolan International, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ¹⁹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir; ²⁰Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ²¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ; ²²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ²³İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ²⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli; ²⁵İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ²⁶Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Pendik; ²⁷İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ²⁸Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ²⁹İstanbul Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ³⁰Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ³¹Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli; ³²Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi, Kahramanmaraş; ³³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya; ³⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ³⁵Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde, nedeni bilinmeyen, tedaviye dirençli pnömoni olguları ile ortaya çıkan ve devamında hızla yayılarak XXI. yüzyılın ilk pandemisine neden olan yeni koronavirüsün (*severe acute respiratory syndrome koronavirüs-2 [SARS-CoV-2]*) 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde de resmi olarak saptanmasının ardından olgu sayısı hızla artmış ve 10 gün içerisinde 670 hastada virüs izole edilmiştir. Hasta sayısındaki hızlı artış, hekimlerimizden bir yandan etkilenen hastalara müdahale ederken diğer yandan toplumu ve kendilerini korumayı öğrenmelerini gerektirmektedir. Salgından en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grup, bilinen kalp ve damar hastalıkları olan yaşlılardır. Bu nedenle, kardiyoloji uzmanlarının salgınla mücadelede aktif görev almaları kaçınılmazdır. Bu makale, COVID-19'dan etkilenen kalp-damar hastalarının yönetiminde güncel bilgilerin kısa bir değerlendirmesini yapmayı ve kardiyoloji uzmanlarına sık karşılaştıkları sorunlar ve sorular hakkında pratik öneriler sunmayı amaçlamaktadır.

*İsimler soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır.

İletişim (Correspondence): Dr. Vedat Aytekin. Türk Kardiyoloji Derneği, Nish İstanbul A Blok Kat: 8 No: 47-48 Çobançeşme, Sanayi Cad. 11, Yenibosna, Bahçelievler 34196, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 212 - 221 17 30 e-posta: vedat.aytekin@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği - Turkish Society of Cardiology

SARS-CoV-2'nin özellikleri nelerdir ve insanlara nasıl geçer?

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan'da Aralık 2019'da yeni bir koronavirüs nedeniyle gelişen pnömöni salgını kontrol altına alınamamaya kadar önce Çin'in diğer eyaletlerine sonra da bir pandemiye yol açacak şekilde başta Avrupa, devamında Kuzey Amerika kıtası olmak üzere tüm dünyaya yayıldı.^[1] Etken virüs; önce yeni (novel) koronavirüs-2019 (2019-nCoV), sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) ve neden olduğu hastalık ise COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) olarak adlandırıldı.^[2,3]

Virüsün 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde de resmi olarak saptanmasının ardından olgu sayısı hızla arttı ve 25 Nisan 2020 tarihine kadar 104,912 kişide hastalık tespit edilirken, 2600 hasta yaşamını yitirdi. Hasta sayısındaki hızlı artış, hekimlerimizin bir yandan etkilenen hastalara müdahale ederken diğer yandan toplumu ve kendilerini korumayı öğrenmelerini gerektirdi.

Koronavirüsler nedeniyle 2002–2004 yıllarında yaşanan SARS ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS) salgınlarından çok daha uzun bulaştırıcılık süresi olan ve klinik gidişi hakkında yeterli deneyime sahip olunamadan kapımıza dayanan bu yeni klinik tehdit ile ilgili bulgular genelde solunum sistemine ait olsalar da, hastaların önemli bir kısmında kardiyak hasar bulguları görülmesi üzerine hastalığın kardiyovasküler özellikleri de dikkate alınmaya başlandı.^[4] Salgından en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grubun bilinen kalp ve damar hastalıkları olan yaşlılar olması nedeniyle kardiyoloji uzmanlarının salgınla mücadelede aktif görev almaları kaçınılmazdı. İzleyen günlerde kalp damar hastalarıyla ilgili ikinci bir sorunla karşılaşıldı. Hastaların sosyal izolasyon önlemleri çerçevesinde evde kalmaları hastane başvurularını azalttı. Bu durum, teletıp uygulamalarının hızla hekimlerin günlük hayatına girmesini gerektirdi ve bir süredir beklenen sağlıkta dijital dönüşüm dünyanın birçok yerinde ve ülkemizde çeşitli merkezlerde gerçekleşti.

Türk Kardiyoloji Derneği, COVID-19'dan etkilenen kalp ve damar hastalarının yönetiminde güncel bilgilerin değerlendirmesini yapmak ve kardiyoloji uzmanlarına sık karşılaştıkları sorunlar ve sorular hakkında pratik öneriler sunmak amacıyla bir uzlaşma raporu hazırladı ve rapor ilk kez 25 Mart 2020 tarihinde

de Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi'nde yayınlandı. Aradan geçen 5 haftalık sürede hastalığa ilişkin deneyim ve bilgilerin artması nedeniyle bir güncelleme yapma gereği doğdu. Aşağıda ve izleyen bölümlerde, COVID-19 salgını sırasında kardiyovasküler hastalıkların yöntemine ilişkin 25 Nisan 2020 tarihine kadar toplanan bilgiler ve öneriler yer almaktadır.

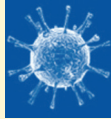
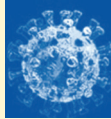
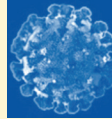
SARS-CoV-2 ve COVID-19'un özellikleri nelerdir?

Beta-koronavirüs grubuna dahil olan SARS-CoV-2; zarflı, pozitif polariteli, tek iplikli bir RNA virüsüdür. Zoonotik patojenler olan koronavirüslerin yeni üyesi SARS-CoV-2 dışında, SARS-CoV, MERS-CoV, insan patojenik koronavirüsleri (HCoV) HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-229E de insanları enfekte edip solunum yolları enfeksiyonlarına yol açabilmektedir.^[5] İnsan patojenik koronavirüsleri basit mevsimsel soğuk algınlıklarının %5–30'undan sorumludur ve toplumun >%90'ında basit HCoV'a karşı antikor mevcuttur.^[6]

SARS-CoV-2, genetik olarak 2002–2003 yılları arasındaki SARS salgınına neden olan SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50, yarasalarda bulunan koronavirüslerle ~%96 oranda benzerlik taşımaktadır. Yeni bir mutasyon sonucu olduğu anlaşılan SARS-CoV-2'nin başlıca özelliği; insanlarda akciğer tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere, miyokart, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörüne kolayca bağlanmasıdır.^[7] ACE2'ye bağlanan virüs hücre içine alınmakta, hücre içerisinde replikasyonu başlamakta ve devamında şiddeti konağın yaşına ve bağışıklık sistemine göre değişen enflamatuvar reaksiyonlar zinciri gelişmektedir. Hastalık patogenezi tam olarak aydınlatılamamışsa da, SARS-CoV ve MERS-CoV ile benzer olduğu düşünülmektedir (Tablo 1). Enfeksiyon öncelikle doğal (innate) bağışıklık sistemini etkilemekte ve interferon başta olmak üzere sitokinlerin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-18, vb.) salınımına neden olmaktadır. Bazı olgularda, aşırı sitokin salınımı "sitokin fırtınası" yaratarak solunum sistemi başta olmak üzere çoklu organ hasarı gelişebilir.

Oldukça bulaşıcı bir virüs olan SARS-CoV-2 özellikle damlacıklar ve doğrudan temas yoluyla yayılır.

Tablo 1. SARS, MERS ve COVID-19'un özellikleri

	 SARS SARS-CoV	 MERS MERS-CoV	 COVID-19 SARS-CoV 2
Ortaya çıkış-bitiş yılları	Kasım 2002 – Temmuz 2003	Haziran 2012 – devam ediyor	2019 – devam ediyor
İlk görüldüğü yer	Guangdong, Çin	Suudi Arabistan	Wuhan, Çin
Olası kaynak	Misk kedisi, rakun, sansar, yarasa	Deve, yarasa	Yarasa
Yayıldığı ülke sayısı	29	27	213
Etkilenen kişi sayısı	8.422	2.519	2.686.785*
Ölen hasta sayısı (%)	916 (%11)	866 (%34.3)	184 681 (%6.9)*
R0	2	<1	2–3.5
Kuluçka süresi	4–14 gün	2–15 gün	2–14 gün
Hücre reseptörü	ACE2, C-tip lektin	DPP4	ACE2

ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2; DPP-4: Dipeptidil peptidaz 4; *25 Nisan 2020.

Aerosollerde 3 saatten fazla, bakır yüzeyde 4 saat, kartonda 24 saat, plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde 72 saat süreyle canlı kalabilir.^[8] Öksürük veya hapşurma ile yayılan damlacıkların havada birkaç saat asılı kalabileceği ve 7–8 metreye kadar taşınabileceği gösterilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonunun ortalama inkübasyon süresi 5.5 gündür, ancak 14 güne kadar uzayabileceği bilinmektedir.^[9] Hastalık belirtileri genellikle ilk 11–12 gün içerisinde ortaya çıkar. En sık belirti ateş (%44–98), yorgunluk, kas ağrısı, boğaz ağrısı ve kuru öksürük (%46–82), nefes darlığı (%20–64), daha az sıklıkla bulantı-kusma ve diyaredir (%10).^[10] Olguların %80'inde belirtiler hafif-orta şiddettedir.^[11] Hafif şiddetteki olgularda günlük yaşamı etkilemeyecek derecede, üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar, hafif ateş ve kas ağrıları olabileceği gibi bulaştırıcılık döneminde herhangi bir semptom bulunmayada bilir. Orta şiddetteki olgularda; titreyerek yükselen ve 38 °C'yi geçen ateş, günlük işlerini etkileyecek derecede yorgunluk ve bazen hastaneye başvurmayı gerektirecek nefes darlığı vardır. Bu kişiler, nefes darlığı veya dehidratasyon olmadıkça hastaneye yatırılmadan izlenebilir. Olguların ~%14'ünde hastaneye yatış ve oksijen desteği gerektiren ciddi hastalık gelişir. Ciddi hastalığın DSÖ tanımı; nefes darlığı, solunum hızında artma ≥ 30 /dk, oksijen saturasyonunda azalma $\leq 93\%$, PaO₂/FiO₂ oranında düşüş < 300 mmHg ve/veya akciğer alanlarında 24–48

saat içinde $> 50\%$ infiltrasyondur. Yaşlılar, hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları veya diyabet gibi altta yatan tıbbi sorunları olanların ciddi hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir. Şiddetli COVID-19 geliştiren hastaların bir diğer özelliği yüksek viral yüke ve uzun virüs atma süresine sahip olma eğilimleridir.^[12]

Hastane yatışlarının başlıca (%91) nedeni pnömonidir. Semptomların başlamasından pnömoni gelişimine kadar geçen gün sayısı medyan 5, ciddi hipoksemi ve yoğun bakıma yatış gereğine kadar süre 7–12 gün, yatırılan kişilerde, hastalık belirtilerinin başlangıcından hastaneden çıkarılmaya kadar geçen süre ise medyan 22 gündür. Olguların %6'sında akut solunum yetersizliği sendromu (ARDS), sepsis/septik şok ve/veya çoklu organ yetersizliği olarak tanımlanan kritik tablo gelişir. Bu hastalar, ölümcül komplikasyonları önlemek amacıyla yoğun bakım ünitesine alınmaktadır. İnvazif mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda mortalite oldukça yüksek ve belirtilerin başlamasından ölüme kadar geçen süre medyan 14 gündür.^[7] Ölüm nedenleri; solunum yetersizliği (%53), miyokart hasarına bağlı dolaşım yetersizliği (%7), hem solunum hem de dolaşım yetersizliğidir (%33).^[13]

COVID-19 tedavisinde çeşitli prokoller denenmekle birlikte geleneksel kanıta dayalı yöntemlerle ortaya konmuş kesin bir tedavi seçeneği yoktur. Türkiye'de Sağlık Bakanlığının 14 Nisan 2020 tarihinde açıkladığı COVID-19 rehberinde;^[14] olası veya hafif seyirli kesin

olgularında 5 gün süreyle, günde iki kez 200 mg hidroklorokin sülfat, influenzanın dışlanamadığı olgularda oseltamivir; komplike olmayan olası/kesin COVID-19 tanısı almış, yaş (>50), risk faktörleri veya kötü prognoz göstergeleri nedeniyle yatış önerilen hastalarda, 5 gün süreyle azitromisin ve/veya hidroklorokin sülfat, influenzanın dışlanamadığı olgularda oseltamivir; ağır pnömoni olgularda 5 gün süreyle azitromisin, hidroklorokin sülfat ve/veya favipiravir, influenzanın dışlanamadığı olgularda oseltamivir; hidroklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda hidroklorokine ek olarak, favipiravir veya 10–14 gün süreyle lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg tablet tedavisi önerilmiştir. Destek tedavisi olarak; ARDS olgularında 1–2 mg/kg/gün, metilprednizolon 5–7 gün olarak “zayıf kanıt düzeyi” ile, ağır pnömönide ise atipik pnömönii de içerecek şekilde antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Tosilizumab

ve anakinra gibi anti-sitokin/anti-enflamatuvar tedaviler, sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) saptanan hastalarda denenebilir. Koronavirüs; doğrudan endotel hasarı, hareketsizlik veya yatışla ilişkili staz veya sepsis gelişen olgularda vasküler mikrotrombotik hastalık sonucunda tromboembolik olaylara yol açabilmektedir. Bu nedenle tüm COVID-19 hastalarına düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin 40 mg/gün) profilaksisi uygulanmalıdır.

25 Nisan 2020 tarihi itibarıyla clinicaltrials.gov sitesinde “COVID-19” başlığı altında toplam 902 proje kaydedilmiş ve yüzlerce randomize kontrollü tedavi çalışması başlatılmıştır. Ancak henüz etkili bir aşı veya tedavi ajanının bulunmaması, COVID-19 ile mücadelede sosyal izolasyon başta olmak üzere halk sağlığına yönelik önlemleri ön plana çıkarmakta, sağlık çalışanları için ise koruyucu ekipmanları iyi bilme ve günlük yaşamlarında kullanma gereğini doğurmaktadır.

Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cited 2020 Mar 21]. Available at: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Accessed Mar 23, 2020.
4. 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;395:497–506.
5. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res* 2018;100:163–88.
6. Serological assays for emerging coronaviruses: Challenges and pitfalls. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170214001257?via%3Dihub>. Accessed Apr 27, 2020.
7. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020 Mar 17. [Epub ahead of print], doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
8. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 Mar 17. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMc2004973.
9. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10. [Epub ahead of print], doi: 10.7326/M20-0504.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Accessed Apr 27, 2020.
12. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020 Mar 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
13. 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 Mar 3. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
14. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Available at: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Accessed Apr 27, 2020.

COVID-19'dan kalp ve damar hastaları nasıl etkilenir?

Salgının başlangıcından beri paylaşılan veriler, COVID-19'dan en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grubun bilinen kalp ve damar hastalıkları olan yaşlılar olduğunu göstermektedir. Eşlik eden kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı, hipertansiyon (HT), diyabet (DM) gibi risk faktörlerinin bulunması, kişiyi SARS-CoV-2 virüsüne daha duyarlı kılarken, enfeksiyonun gelişmesi durumunda bu kırılgan hasta grubunda hastalığa bağlı komplikasyon ve ölüm de daha sık gerçekleşmektedir. Yine COVID-19 enfeksiyonu, KVS'yi doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyerek, hayatı tehdit eden kardiyak patolojilerin (akut koroner sendrom, miyokart hasarı, miyokardit, aritmi, pulmoner emboli vb.) tabloya eklenmesine neden olmaktadır.

17 Mart 2020'de yayınlanan bir makalede COVID-19 pandemisinin KVS üzerindeki etkisi, hastalar, sağlık çalışanları ve sağlık sistemi üzerinden ele alınmıştır. Yazarların 16 Mart 2020 tarihine kadar yaptıkları MEDLINE ve PubMed aramasında elde ettikleri literatür bulgularına göre COVID-19 enfeksiyonunun KVS üzerinde başlıca 4 etkisi mevcuttur:

1. Eşlik eden kardiyovasküler hastalık (KVH) varlığında, COVID-19 enfeksiyonunda ciddi hastalık ve ölüm riski artar.

2. Enfeksiyon; miyokardit, miyokart hasarı, aritmi ve venöz tromboemboli gibi çok sayıda doğrudan veya dolaylı kardiyovasküler (KV) komplikasyonla ilişkilidir.

3. COVID-19 için araştırma ve geliştirme aşamasında olan ilaçlar çeşitli KV yan etkilere sahiptir.

4. KV bakım hizmeti veren sağlık çalışanları, virüs yayılımında ev sahibi veya taşıyıcı olarak rol oynamaktadır.^[1]

COVID-19 hastalarında KVH'ye ilişkin temel sorular ve günümüze kadar paylaşılan veriler aşağıda özetlenmiştir.

1. Kalp ve damar hastaları COVID-19 için artmış riske mi sahiptir?

COVID-19 enfeksiyonundan etkilenen hastaların özelliklerini anlatan en geniş kapsamlı raporlardan

biri Çin Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nce hazırlanmıştır.^[2] JAMA'da yayınlanan 72,314 COVID-19 hastasına ait bu rapora göre, büyük çoğunluğu (%87) 30–79 yaş aralığında olan olguların toplam ortalama ölüm hızı %2.3'dür. Ölüm oranı yaşla birlikte artmakta, 70–79 yaş arasında %8, 80 yaş ve üzerinde ise %14.8 oranında gerçekleşmektedir. Öncesinde eşlik eden hastalığı olanların COVID-19'a daha sık yakalandığı ve ölüm oranlarının genel popülasyona göre daha yüksek seyrettiği (KVH olanlarda %10.5, diyabetiklerde %7.3, kronik akciğer hastalığı olanlarda [KOA] %6.3, HT olanlarda %6 ve kanser hastalarında %5.6) belirtilmiştir. Sağlık çalışanları arasında ölüm oranı %3.8'dir (1716/44.672).^[2]

Kardiyovasküler metabolik hastalıkların COVID-19 gelişimi ile ilişkisini inceleyen altı çalışmalık bir meta-analizde, 1527 hastada HT, KVH ve diyabet sıklığı sırasıyla %17.1, %16.4, %9.7 olarak bildirilmiştir.^[3] Yoğun bakım ihtiyacı olanlarda KVH sıklığı, olmayanlara göre daha fazladır.

COVID-19 ile ilişkili geniş ölçekli bir kohorta ait (138 hasta) başka bir makaleye göre; hastaların yarısına yakınında (%46.4) eşlik eden bir kronik hastalık bulunmakta, bu hastalıklar arasında HT, KVH ve DM sıklık açısından ilk üç sırayı paylaşmaktadır.^[4] Yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimi olanlarda eşlik eden hastalık oranı, serviste izlenen hastalara göre daha fazladır (%72'ye karşı %37, p<0.001). COVID-19 salgınıyla ilişkili bu ilk veriler, KVS hastalığı olanlarda veya KVH için HT, DM gibi risk taşıyan bireylerde temas durumunda hastalığa yakalanma riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.

2. COVID-19 kalp ve damar hastalarında daha mı ağır seyrediyor?

15 Nisan 2020 itibarıyla, dünya çapında 2 milyon üzerinde COVID-19 hastası bildirilmiş olup, virüs 130 binden fazla ölüme neden olmuştur (olgu ölüm hızı %6.4).^[5] Altta yatan kronik hastalıkların varlığında, enfeksiyonla ilişkili komplikasyon ve ölüm riski artmaktadır.^[6]

Dünya genelinde en yüksek ölüm oranına sahip ülke konumundaki İtalya'da yaşamını kaybeden ilk

3200 hastanın özellikleri incelendiğinde, vefat edenlerin ortalama yaşının 78.5 ve erkeklerde ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (erkek/kadın oranı: 2.35).^[7] Yaşamını kaybeden bu hastalardan 481'inin altta yatan hastalıklarına ait veri elde edilmiştir. Buna göre altta yatan başlıca hastalıklar sıklık sırasına göre; HT (%73.8), DM (%33.9), iskemik kalp hastalığı (İKH, %30.1), atriyal fibrilasyon (AF, %22.0), kronik böbrek yetersizliği (KBY, %20.2), kanser (%19.5) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır (KOA, %13.7) olarak bildirilmiştir. Akut gelişen olaylar arasında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS, %96.5), böbrek yetersizliği (%29.2), akut kardiyak hasar (%10.4) ve ikincil enfeksiyon (%8.5) önde gelen nedenlerdir. Elli

yaşın altında yaşamını yitirenlerin hepsinde KVH, böbrek hastalığı diyabet, obezite gibi hastalıklar belirlenmiştir. Sonuç olarak, kardiyometabolik hastalıklar genç yaşta COVID-19 ölümlerinde de eşlik eden önemli bir etken olarak ortaya çıkmıştır.^[7]

11 Aralık 2019–29 Ocak 2020 tarihleri arasında Çin'in 30 bölgesinde, 552 hastanede, COVID-19 tanısıyla yatırılan, klinik semptomları ve sonlanımı bilinen 1,099 hastanın analizinde, hastalığı ciddi seyreden olgular, hafif-orta seyredenlere göre daha yaşlı (medyan 52 yaşa karşı 45 yaş) ve daha fazla eşlik eden hastalığa (özellikle de HT ve DM) sahiptir (%38.7'e karşı %21.0).^[8]

Tablo 1. COVID-19 kohortlarında kardiyovasküler risk faktörlerinin veya altta yatan kardiyovasküler hastalıkların göreceli sıklığı

	Kardiyovasküler hastalık	Diyabet	Hipertansiyon	Sigara kullanımı	Koroner arter hastalığı	Serebrovasküler hastalık
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Guan ve ark.; 2020 (28) (n=1099)	–	81 (7.3)	165 (15.0)	158 (14.4)	27 (2.5)	15 (1.4)
Zhou ve ark.; 2020 (93) (n=191)	–	36 (18.8)	58 (30.4)	11 (5.8)	15 (7.9)	–
Wang ve ark.; 2020 (19) (n=138)	20 (14.5)	14 (10.1)	43 (31.2)	–	–	7 (5.1)
Huang ve ark.; 2020 (1) (n=41)	6 (14.6)	8 (19.5)	6 (14.6)	3 (7.3)	–	–
Ruan ve ark.; 2020 (21) (n=150)	13 (8.7)	25 (16.7)	52 (34.7)	–	–	12 (8.0)
Wu ve ark.; 2020 (27) (n=201)	8 (4.0)	22 (10.9)	39 (19.4)	–	–	–
Wu ve ark.; 2020 (15) ^C (n=44672)	4690 (10.5) ^B	3261 (7.3)	2903 (6.5)	–	–	–
Fang ve ark.; 2020 (93) ^{C,D} (n=2818)	233 (8.3) ^A	206 (7.3)	376 (13.3)	–	–	–
Lu ve ark.; 2020 (93) ^E (n=12654)	1455 (11.5)	2125 (16.8)	4884 (38.6)	4985 (39.4)	–	278 (2.2)

^ABu tarihe kadar, Güney Kore, İran, İtalya, İspanya ve diğerlerini de içeren öteki bölgelerden hiçbir yayın COVID-19 için bu istatistikleri tanımlamamıştır. Bu nedenle karşılaştırılan kaynak popülasyonu Çin'den seçilmiştir.

^BBirleşik Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık.

^CWu ve ark. ve Fang ve ark. tarafından yapılan bu çalışmalar Çin kökenli olup tabloda gösterilen diğer kohort çalışmaları da içerecek şekilde sırasıyla geniş, popülasyon temelli veri seti ve meta-analizi içermektedir.

^DKaynak: Fang et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19): An updated Systematic Review. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>.

^ECOVID-19 öncesi Çin popülasyonu karşılaştırma için eklenmiştir. Bu çalışmada hastalığın araştırılmasının COVID-19'a sahip hastaların olduğu çalışmalarla karşılaştırıldığında farklılık gösterdiğine dikkat edilmelidir.

Tablo 2. COVID-19'da altta yatan kardiyovasküler risk faktörleri (A), bilinen kardiyovasküler hastalık (B) ve sonuçları arasındaki ilişki

	Sonlanım değişkeni	Guan ve ark. 2020 (28) ^A (n=1090)	Zhou ve ark. 2020 (93) (n=191)	Wang ve ark. 2020 (19) (n=138)	Huang ve ark. 2020 (1) (n=41)	Ruan ve ark. 2020 (5) (n=150)	Wu ve ark. 2020 (27) ^B (n=201)
A. Kardiyovasküler risk faktörleri	Diyabet	YB ve YB dışı	–	–	8 (%22) ve 6 (%5.9)	1 (%7.7) ve 7 (%25.0)	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	28 (%16.2) ve 53 (%5.7)	–	–	–	–
		Ölen ve yaşayan	–	17 (%31.4) ve 19 (%13.9)	–	–	12 (%17.6) ve 13 (%15.9)
	Hipertansiyon	YB ve YB dışı	–	–	21 (%58.3) ve 22 (%21.6)	2 (%25.4) ve 4 (%14.3)	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	41 (%23.7) ve 124 (%13.4)	–	–	–	–
		Ölen ve yaşayan	–	26	–	–	29
	Sigara	YB ve YB dışı	–	–	–	–	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	38 (%22.0) ve 130 (%14.0)	–	–	–	–
		Ölen ve yaşayan	–	5 (%9.3) ve 6 (%4.4)	–	–	–
	B. Kardiyovasküler hastalık	Koroner arter hastalığı	YB ve YB dışı	–	–	9 (%25.0) ve 11 (%10.8)	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	10 (%5.8) ve 17 (%1.8)	–	–	–	–
		Ölen ve yaşayan	–	4 (%7.4) ve 2 (%1.5)	–	–	–
Serebrovasküler hastalık		YB ve YB dışı	–	–	6 (%16.7) ve 1 (%1.0)	–	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	4 (%2.3) ve 11 (%1.2)	–	–	–	–
		Ölen ve yaşayan	–	–	–	–	7 (%10.3) ve 5 (%6.1)
Kardiyovasküler hastalık		YB ve YB dışı	–	–	–	3 (%23.0) ve 3 (%10.7)	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	–	–	–	–	–
		Ölen ve yaşayan	–	–	–	–	13 (%19.1) ve 0
							4 (%9.1) ve 4 (%10.0)

^ATek merkez deneyimini yansıtan birkaç çalışma bugüne kadar veri sunmuştur, bu durum da bulguların genellenebilirliğini ve nokta tahminlere güveni sınırlandırmaktadır.

^BBu çalışma KVHY'ya dair her KV risk için ölüm sonlanımı hesaplamasında çok değişkenli modelleme kullanmıştır. YB: Yoğun bakım.

İzleyen dönemde gerek Çin, gerekse Amerika kaynaklı pek çok epidemiyolojik veri COVID-19 nedeniyle yaşamını yitiren hastaların yarısından fazlasında altta yatan en az bir hastalığın olduğunu, ve bu hastalıklar arasında HT, DM, KAH ve KOAH-tıkayıcı uyku apnesi gibi patolojilerin önemli bir yer tuttuğunu göstermiştir.^[9–13]

Görüldüğü gibi, COVID-19 nedeniyle yaşamını yitiren hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden KVS hastalıkları mevcuttur. Bir başka deyişle, kronik KVS hastalığı olan yaşlılar virüsle karşılaştığı takdirde hastalığın ölümcül seyretme riski yüksektir. Bu nedenle, KVS hastalıkları olan yaşlıların sosyal izolasyonunu

sağlamak, yaşamı tehdit edici acil bir sorunları yoksa mümkün olduğunca kardiyoloji poliklinikleri de dahil tüm hastane başvurularını asgari düzeye indirmek önemlidir. İlaç raporlarının süresinin otomatik uzatılması, kronik hastalık nedeniyle düzenli ilaç kullananların reçetesiz ilaçlarının teminini kolaylaştırmak alınabilecek önlemlerden bazılarıdır.

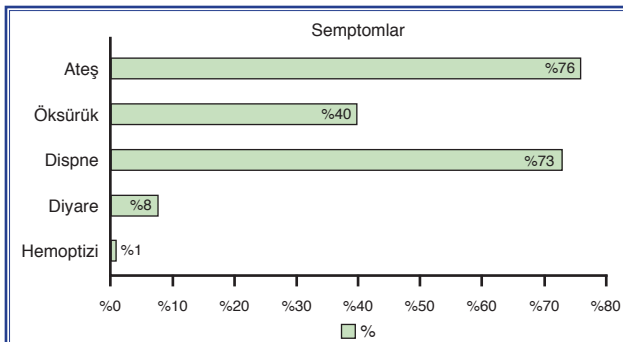
3. SARS-CoV-2 KVS'yi nasıl etkilemektedir?

SARS-CoV-2, KVS'yi doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyebilmektedir. Virüs, insanlarda akciğer tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere, miyokart, vasküler endotel hücresi, böbrek proksimal tübül,

özofagus, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörüne kolayca bağlanabilmekte ve bu hücrelerde doğrudan sitotoksik etkiye neden olabilmektedir. Yine artmış sempatik uyarı, enflamasyona ikincil meydana gelen sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi virüsün kardiyovasküler sistemi dolaylı yollardan da etkilemesine fırsat sunmaktadır.^[14] Tüm bu etkiler sonucunda COVID-19 enfeksiyonu miyokart enfarktüsü (ME), miyokardiyal hasar ve miyokardit, kalp yetersizliği, venöz tromboemboli (VTE) ve aritmi riskini artırmaktadır.

ME gelişimiyle ilgili olarak, doğrudan vasküler enfeksiyonun yarattığı vasküler enflamasyon, sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi nedeniyle var olan plakların yırtılması, artmış sempatik uyarılmaya bağlı miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve ARDS/enfeksiyona bağlı oluşan hipoksi nedeniyle meydana gelen azalmış miyokardiyal oksijen sunumu sorumlu mekanizmalar olarak gösterilmiştir.^[14]

ARDS/enfeksiyona ikincil hipoksinin neden olduğu azalmış miyokardiyal O₂ sunumu, artmış sempatik uyarılmaya ikincil artmış miyokardiyal O₂ ihtiyacı, sitotoksik etkiyle oluşan miyokardit ve miyokardiyal hasar, enflamasyonu tetikleyici sitokinlere bağlı miyokardiyal baskılanma ve doğrudan miyokart enfeksiyonuyla ilişkili miyokardit, artmış kalp işlev bozukluğu ile ilişkili patofizyolojik mekanizmalar olarak belirtilmiştir.^[14] En sık belirti olan ateşi, %73 oranla solunum sıkıntısı, %40 oranla öksürük izlemektedir (Şekil 1). Solunum sıkıntısı ve öksürük özgül olmayan semptomlar olduğu için, acil servise bu yakınmalarla başvuran hastalarda kalp yetersizliği gibi ön tanımlarla kardiyoloji uzmanından konsültasyon istenilmektedir. COVID-19 nedeniyle solunum sıkıntısı yaşayan ve acil servise başvuran

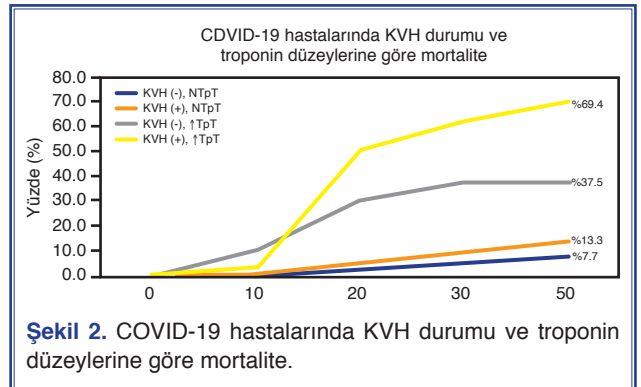


Şekil 1. COVID-19 pozitif olup ölen hastalarda en yaygın semptomlar.

Tablo 3. COVID-19 pozitif olup ölen hastalarda en yaygın eşlik eden hastalıklar

Hastalık	n	%
İskemik kalp hastalığı	145	30.1
Atriyal fibrilasyon	106	22.0
İnme	54	11.2
Hipertansiyon	355	73.8
Diyabet	163	33.9
Demans	57	11.9
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	66	13.7
Aktif kanser (son 5 yılda)	94	19.5
Kronik karaciğer hastalığı	18	3.7
Kronik böbrek yetersizliği	97	20.2
Eşlik eden hastalık sayısı		
- 0	6	1.2
- 1	113	23.5
- 2	128	26.6
- 3 ve üzeri	234	48.6

hastalarda gerek eşlik eden miyokart tutulumu, gerekse mikrovasküler hasar nedeniyle EKG değişikliği (ST yükselmesi, özgül olmayan ST-T segment değişiklikleri), kardiyak biyobelirteçlerde yükselme (troponin ve natriüretik peptid düzeyleri) görülmektedir. Dolayısıyla bu hastaların kardiyoloji servisine ve koroner yoğun bakım ünitelerine kardiyak patoloji ön tanısıyla yatırılması olasıdır. Gou ve ark. Yedinci Hastane (Seventh Hospital of Wuhan City, China)'de doğrulanmış COVID-19 tanısı ile yatan 187 hastayı geriye dönük olarak incelediklerinde, 52 hastada (%27.8) kardiyak TnT artışı ile karakterize miyokart hasarı geliştiğini görmüşlerdir.^[10] Hastane içi mortalite, altta yatan KVH olan ve TnT düzeyi artan hastalarda en yüksek iken (%69.44), altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan ve TnT düzeyi normal



Şekil 2. COVID-19 hastalarında KVH durumu ve troponin düzeylerine göre mortalite.

olan hastalarda en düşük düzeydedir (%7.62) (Şekil 2).^[10] Sporadik olgulara ait otopsi serilerinde, miyokartta intertisyel mononükleer hücrelerin varlığı gösterilmiştir.^[15] Yine paralel olarak, COVID-19 sonrası miyokardite bağlı sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalan olgular bildirilmiştir.^[10,15,16]

COVID-19 enfeksiyonun yarattığı diğer KVS bulguları, aritmi ve venöz tromboembolilerdir (VTE).^[14,17] Miyokardit, artmış sempatik uyarılma ve enflamasyon tetikleyici sitokinler aritmi ile ilişkilendirilir-

ken, pıhtılaşma sisteminin aşırı aktifleşmesi ise VTE ile ilişkilendirilmiştir.

Nisan 2020 tarihine kadar yayınlanan makalelerde KV risk faktörlerinin veya altta yatan KV durumların göreceli sıklığı, altta yatan KV risk faktörleri, bilinen KVH ve sonlanımlar arasındaki ilişki, COVID-19 pozitif olup ölen hastalarda en sık eşlik eden hastalıklar ve en yaygın semptomlar ve COVID-19 enfeksiyonunun KVS üzerindeki etkileri sırasıyla Tablo 1–3 ve Şekil 1, 2’de özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020 Mar 18. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020 Feb 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
6. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020 Mar 18. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
7. Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canevelli M, et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. COVID-19 Surveillance Group. Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf. Accessed Apr 16, 2020.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
12. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 Mar 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.4326.
13. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020 Mar 30. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
14. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
15. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2.
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
17. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* [Epub ahead of print], 2020 Mar 30. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.

COVID-19 enfeksiyonu sırasında biyobelirteçler ve hemodinami nasıl etkilenir?

Biyobelirteçler

Kardiyak troponinler: COVID-19 enfeksiyonu bulunan olguların önemli bir bölümünde yüksek duyarlıklı kardiyak troponin (hs-cTn) düzeyleri yükselmektedir. Salgının başladığı ilk aylarda küçük hasta gruplarını içeren yayınlarda cTn artışı %7.2–12 arasında gözlenmiştir.^[1–2] Ancak daha sonra yayımlanan sistematik ve daha büyük hasta gruplarını içeren yayınlarda hastaların %17–20'sinde, ölen olguların ise >%50'sinde cTn artışı görüldüğü bildirilmiştir.^[3,4] Ölen olgularda tipik olarak semptomlar başladıktan 4 gün sonra hs-cTn düzeyleri artmaya başlamakta, günler içinde giderek yükselmekte ve 16. gün ve sonrasında troponin yükselişi ölüme kadar dramatik artış göstermektedir. Yine ölen olgularda hs-cTn artış paternine benzer şekilde; D-dimer, ferritin, laktik dehidrogenaz (LDH) ve IL-6 düzeyleri de giderek yükselmektedir. Yaşayan olgularda ise ilk 4 günde ılımlı bir troponin artışı tespit edilse bile, 4. günden sonra değerler aynı düzeylerde kalmaktadır. Hs-cTnI >28 pg/mL ölçülen olgu oranı ölenler arasında %46 iken, yaşayanlarda sadece %1 olarak bildirilmiştir (p<0.0001). Tek yönlü analizlerde hs-cTnI ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.0001). Bu bulgular COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerde günler içinde giderek artan hs-cTn artışının mortalitenin önemli bir göstergesi olduğunu desteklemektedir.

Shi ve ark.'nın^[4] COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan 416 olguyu içeren çalışmasında, olguların %19.7'sinde hs-cTnI düzeylerinin yükseldiği gözlenmiş ve bu hastalar kardiyak hasar gelişmiş olgular olarak kabul edilmiştir. Kardiyak hasarlı olgularda, CK-MB, NTproBNP, C-reaktif protein, prokalsitonin düzeylerinin de anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Mortalite, hs-cTnI düzeyleri yüksek olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede artmaktadır (%51.2'ye karşı %4.5, p<0.001). Çok yönlü regresyon analizinde, kardiyak hasar gelişmiş olgularda ölüm riskinin 4.26 kat arttığı ve ölüm için hs-cTnI yüksekliğinin bağımsız bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Hs-cTnI düzeyi yüksek olanlarda akut ciddi solunum yetersizliği sendromu (ARDS) gelişme riski (%59'a karşı %15) ve invazif (%22 ve %4) veya no-

ninvazif ventilasyon (%46'ya karşı %4) gereksinim riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

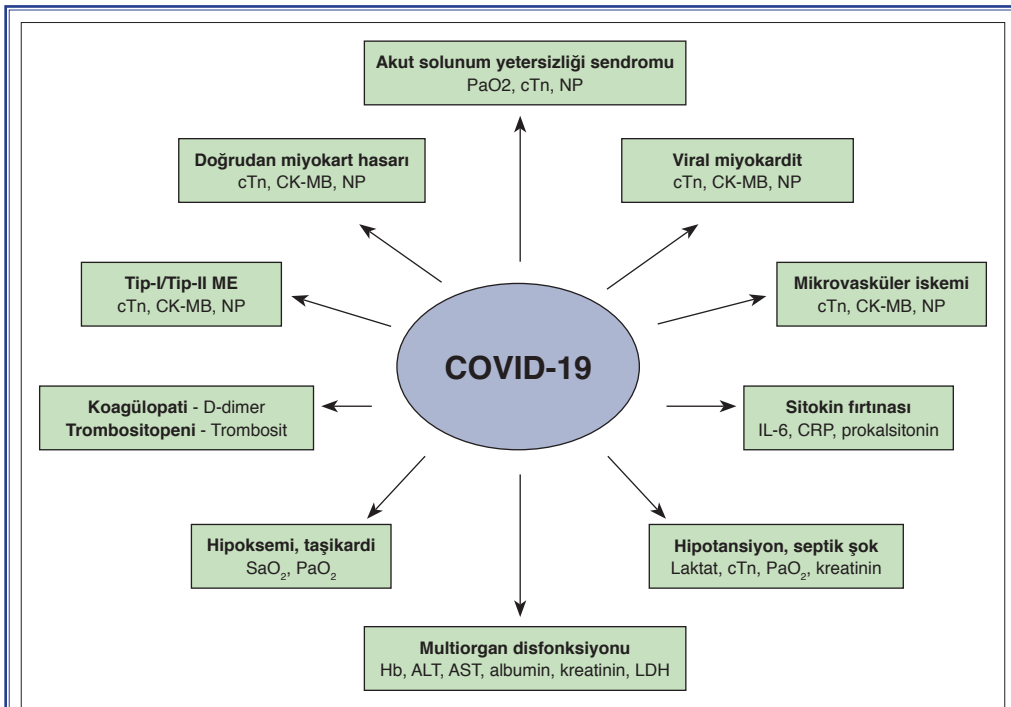
Kardiyak troponin artışı miyokart hasarı göstergesidir. Ancak bu artış sadece miyokart enfarktüsü (ME) veya miyokardit ile sınırlı değildir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında cTn artışının mekanizması tam olarak bilinmemektedir.^[5] ARDS tek başına cTn artışı sebebi olabilir. Ayrıca miyositler ve vasküler endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan ve koronavirüsün bağlandığı bölge olan ACE2'nin virüs tarafından invazyonunun, doğrudan miyokart hasarına yol açarak troponin düzeylerinde yükselmeye neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak bunun için elde kanıt bulunmamaktadır. Sitokin fırtınasına bağlı gelişen izole miyokart hasarı da troponin yükselişinin olası nedenleri arasında sayılmaktadır. Az sayıda fulminant miyokardit olguları bildirilmektedir.^[6] Bunun dışında ciddi enflamatuvar sürecin tetiklediği protrombotik sistem aktivasyonu ve plak rüptürü sonucu ortaya çıkan Tip-I ME veya ciddi miyokart enflamasyonu sonucu oksijen sunumunda azalmayla ortaya çıkan Tip-II ME olası senaryolar arasında yer almaktadır. Yayımlanan çalışmalarda hs-cTn düzeyleri yükselen olguların ekokardiyografi veya kardiyak MR verileri olmadığı için, troponin yüksekliğinin miyokartın yapısal ve işlevsel anormallikleri ile ilişkisi de çok açık değildir. Ancak altta yatan mekanizması ne olursa olsun cTn yüksekliğinin kötü prognoza işaret ettiği çok açıktır.

COVID-19 enfeksiyonu sırasında gözlenen troponin artışının akut koroner olay (AKO) açısından bir anlamı bulunmamaktadır.^[5] Bu olgularda tek başına troponin yüksekliği AKO tanısını koydurmaz. Bunun ötesinde AKO sırasında gözlenen tipik troponin yükseliş ve düşüş paterninin de bu olgularda AKO için tanısal değerinin olmadığı vurgulanmaktadır. AKO için mutlaka diğer klinik özelliklerin (EKG, semptom, CK-MB, EKO) aranması gerektiği önerilmektedir. Ayrıca COVID-19'lu hastalarda AKO veya ciddi miyokart hasarı klinik bulgularının olmadığı durumlarda AKO'ya yönelik troponin bakılması önerilmemektedir.^[5] Tip-1 ME dışında tek başına troponin yüksekliği antiplatelet ve antikoagulan tedavi başlanmasını gerektirmez. Ancak çalışmalardan gelen veriler, hastaneye yatırılan tüm COVID-19'lu

olgularda risk sınıflaması ve prognoz tayini amacıyla kardiyak troponinlerin bakılması gerektiğini desteklemektedir.

Natriüretik peptitler: Natriüretik peptitler (NP), kalp yetersizliği (KY) veya intrakardiyak basınç yükseklığının bulunmadığı ciddi solunum yetmezliğinde de yükselebilen biyobelirteçlerdir.^[7] ARDS sırasında NP yüksekliği kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. COVID-19 enfeksiyonu bulunan olgularda BNP veya NTproBNP artışı olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda NP yüksekliğinin anlamı tam olarak bilinmemektedir. Kardiyak hasar bulunan (cTn düzeyleri yüksek) olgularda, olmayanlara göre NTproBNP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (1689 pg/mL'ye karşı 139 pg/mL, $p<0.001$).^[4] Ancak eş zamanlı ekokardiyografi incelemesi olmadığından NP yüksekliği olan olgularda bunun KY ile ilişkisini ortaya koymak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle KY'ye ilişkin diğer klinik bulgular olmadıkça NP yüksekliği ne KY tanısı ne de KY tedavisinin başlanması için bir kriter olarak kabul edilmemelidir.^[8] NP düzeyinin rutin olarak değil, sadece klinik olarak KY düşünülen olgularda bakılması önerilir.

D-dimer: D-dimer düzeyleri COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan olguların yaklaşık yarısında yüksek bulunmuştur. D-dimer seviyesi olguların %32'sinde $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, %26'sında $0.5-1 \mu\text{g/mL}$ ve %42'sinde $>1 \mu\text{g/mL}$ bildirilmiştir.^[3] COVID-19 nedeniyle ölen olgularda ölmeyenlere göre D-dimer düzeyleri anlamlı yüksektir (sırasıyla $5.2 \mu\text{g/mL}$ ve $0.6 \mu\text{g/mL}$, $p<0.0001$). Ölen hastalarda tipik olarak 7. günden sonra yükselişe geçen D-dimer düzeyi $42.2 \mu\text{g/mL}$ 'ye kadar artabilmektedir. Sağ kalan olgularda ise genellikle $<1 \mu\text{g/mL}$ düzeyinde seyretmektedir. Çok yönlü regresyon analizinde D-dimer $>1 \mu\text{g/mL}$ olması hastane içi mortalitenin bağımsız göstergesi olarak bulunmuştur (Risk Oranı 18.42, 2.64–128.55, $p=0.0033$). Ciddi enfeksiyon ve sepsiste D-dimerin mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu bilinmektedir. D-dimer artışının, artmış sistemik pro-enflamatuvar aktivasyonun protrombotik süreci tetiklemesine bağlı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Ancak nedeni ne olursa olsun, artmış D-dimer düzeyi COVID-19'lu olgularda mortalitenin güçlü bir göstergesi gibi görünmektedir. Bu nedenle hastaneye yatırılan tüm olgularda D-dimer düzeylerinin bakılması risk sınıflaması ve prognoz tayini amacıyla önem arz etmektedir.



Şekil 1. COVID-19'da biyobelirteçler ve olası patofizyolojik bozukluklar. cTn: Kardiyak troponin; CK-MB: Kreatin kinaz miyokart bandı; NP: Natriüretik peptitler; PaO₂: Arteriyel oksijen basıncı; SaO₂: Oksijen saturasyonu; IL-6: İnterlökin-6; CRP: C-reaktif protein; Hb: Hemoglobin; ALT: Alanin transaminaz; AST: Aspartat transaminaz; LDH: Laktik dehidrogenaz.

Diğer belirteçler: Kardiyak troponin, NP ve D-dimer dışında diğer bazı göstergelerde değişimler bildirilmektedir.^[3,4] Bunlardan biri trombosit düzeyidir. Ölen olguların %20'sinde trombosit düzeyi $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerken, yaşayan olgularda bu oran sadece %1'dir ($p<0.0001$). Ciddi proenflamatuvar sürecin bir göstergesi olan IL-6 düzeyleri benzer şekilde mortal seyreden olgularda yaşayan olgulara göre çok daha yüksek ölçülmektedir (11.0 pg/mL 'ye karşı 6.3 pg/mL , $p<0.0001$). Prokalsitonin artışı ölen olgularda daha çok görülmektedir ($\geq 0.5 \text{ ng/mL}$ değeri; %25'e karşı %1, $p<0.0001$). Diğer enflamatuvar durumlarda olduğu gibi burada da akut faz reaktanı gibi hareket eden ferritin düzeylerinin hayatını kaybedenlerde daha fazla yükseldiği görülmüştür ($1453 \text{ } \mu\text{g/L}$ 'a karşı $503 \text{ } \mu\text{g/L}$, $p<0.0001$). Hastalığın seyrinde çoklu organ işlev bozukluğuna bağlı olarak diğer belirteçlerin (Hemoglobin, ALT, AST, albumin, kreatinin, laktik dehidrojenaz, laktat vb.) düzeylerinde de değişiklik olmaktadır.

Hemodinami

COVID-19 enfeksiyonunu bu kadar korkulu hale getiren en önemli özelliği özellikle yüksek riskli olgularda solunum yetersizliği yapması ve bazı olgularda ise doğrudan miyokardit gelişimiyle kardiyak hemodinamiyi ciddi şekilde bozabilmesidir. COVID-19 enfeksiyonu diğer enfeksiyonlar gibi sepsis ve septik şoka neden olabilir. Sepsis; kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyona ek olarak 2 veya daha fazla ek durumunun eşlik etmesi olarak tanımlanır: ateş $>38 \text{ }^\circ\text{C}$ veya $<36 \text{ }^\circ\text{C}$, kalp hızı $>90/\text{dk}$, solunum sayısı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$, beyaz küre sayısı $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ veya %10'dan fazla immatür (band) formu. Ciddi sepsis tanımı; sepsis kriterlerine organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon, laktik asidoz veya hipotansiyonun eşlik etmesidir. Organ disfonksiyonuna örnek; oligüri, akut böbrek hasarı, hipoksi, karaciğer enzim yüksekliği, koagülopati, trombositopeni, mental durum değişikliği, ileus veya billubrin yüksekliğidir. Septik şok, sepsis nedeni hipotansiyon (sistolik kan basıncı $<90 \text{ mmHg}$) ve hipoperfüzyon bulgularının birlikte olmasıdır.^[9]

Uygunsuz vazodilatasyon, hipotansiyon, sistemik vasküler direnç ve doku oksijenizasyonunda azalma septik şokun klasik tablosunu oluşturmaktadır. Bu tabloya, taşikardi, idrar çıkışında azalma ($<30 \text{ mL/saat}$), konfüzyon ve sıcak ekstremiteler eşlik eder. Başta kompenzatuvar taşikardi, düşük sistemik vasküler di-

renç ile birleşince yüksek debili bir durum meydana getirebilir.^[10] Özellikle COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen septik tabloda, azalmış doku perfüzyonu nedeniyle artmış laktat düzeyleri (metabolik asidoza eğilim yapar) dışında akciğer tutulumuna bağlı oksijenizasyon azlığı ve bunu telafi etmek için hiperventilasyonun yarattığı karışık solunumsal-metabolik bir bozukluk söz konusudur. Bu septik tabloda miksovenöz oksijen konsantrasyonu yüksek hesaplanabilir.

Pulmoner arter kateterizasyonu; santral ven basıncı, kalp debisi, pulmoner arter tıkalı basıncı gibi kardiyak hemodinami parametreleri hakkında önemli bilgiler vermenin dışında tedavinin yönetiminde de kolaylık sağlayabilir.^[10,11] İnvazif arteriyel monitörizasyon, özellikle septik tablodaki bir hastada sistemik basınç ve arteriyel traselerdeki değişikliği yakın izlemeyi olanaklı kılar. Buradan elde edilecek hemodinamik verilerle, sıvı verme stratejisi, vasopressor ajanların doz titrasyonu ve mekanik ventilasyon esnasında hatta venövenöz veya venöarteryel ECMO uygulamaları esnasında yapılan değişikliklerin hemodinamik yansıması belirlenebilir. Her ne kadar septik şok hastalarında tipik olarak kalp debisinin korunduğu/arttığı bilinse de, COVID-19 hastalarında eşlik eden ciddi pulmoner tutulumun yarattığı arteriyel hipoksi ve asidoz tablosu nedeniyle miyokard disfonksiyonu meydana gelebilir. Hatta COVID-19 enfeksiyonlarında oluşabilecek miyokardit nedeniyle de mevcut şok tablosu daha kötüye gidebilir; bu durumda kalp debisi düşük ve sol taraflı basınçlar ise yüksek hesaplanacaktır.

Sadece COVID-19 enfeksiyonları için değil, tüm ciddi akut solunum yolu enfeksiyonlarında sıvı yönetimi büyük önem arz eder. Bu hastalarda (tercihen santral yol kullanılarak) intravenöz kristaloid sıvı tedavileri (normal serum fizyolojik veya Ringer laktat solüsyonları) çok dikkatli şekilde yönetilmelidir. Bu aşamada santral kateter bazlı sıvı yönetimi faydalı olabilir. Hipotonik solüsyonlar çok mecbur kalmadıkça kullanılmamalıdır, nişasta bazlı besleyici solüsyonlar böbrek yetersizliği riskini arttırdığı için verilmemelidir.^[12] Agresif sıvı replasmanı yapılması özellikle mekanik ventilasyon erişimi sınırlı hastalarda solunumun bozulmasına ve oksijenizasyonda kötüleşmeye neden olabilir.^[13] Sıvı tedavisinden fayda alınmadığı durumlarda, vasopressor ajanlar (noradrenalin, adrenalin, dopamin) devreye sokulmalıdır ve santral venöz kateterlerle ve yakın hemodinamik takip altında (sistolik kan basıncı $>90 \text{ mmHg}$ olacak şekilde) doz

titrasyonu yapılmalıdır. Yüksek doz vazopressör kullanımına rağmen sebat eden septik şok tablosunda intravenöz steroidlere başvurmak gerekir. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), influenza, SARS-CoV veya MERS-CoV nedeni ile oluşan akciğer enfeksiyonunda kortikosteroid kullanımının olumsuz etkilerine ilişkin bilgiler vardır. Şok durumu için dahi kullanılması konusunda uyarıları dikkatli bir şekilde izlemek gerekir.^[14] Son olarak, tüm potansiyel avantajlarına rağmen, yoğun bakımda pulmoner arter kateterizasyonu kullanımının farklı klinik tablolara sahip 5000'den fazla kritik hastanın aldığı 13 randomize çalışmadan oluşan bir meta-analizle değerlendirmesinde mortalite üzerine faydası veya zararı gösterilememiştir.^[13]

COVID-19 enfeksiyonlarında kardiyovasküler sistemi etkileyerek, kardiyak hemodinamik bozukluk yaratacak birçok mekanizma söz konusudur.^[15] Yoğun sistemik enflamasyon ve doğrudan vasküler enflamasyon zemininde plak rüptürü ve koagülabilité artışı nedeniyle miyokart enfarktüsü riski artmaktadır. Sempatik uyarı artışı miyokart oksijen ihtiyacını artırmakta, öte yandan, ARDS zemininde gelişen hipoksi oksijen sunumunu azaltmaktadır. Bozulmuş sunum-ihtiyaç dengesi üzerine eklenecek bir miyokardit tablosu kalp işlevlerinde bozulma ve akut dekompanzasyon riskini doğurur. Sempatik uyarı artışı, miyokardit, yoğun sistemik enflamasyon aritmi riskini de artırır. İmmobilite, enflamasyon ve koagülabilité artışı derin ven trombozu zemininde gelişebilecek

pulmoner emboliye zemin hazırlayan klasik risk faktörleridir.

Yakın zamanda kardiyojenik şok tablosunda olup, inotropik desteğin yeterli gelmediği olgularda intra-aortik balon pompası (IABP) kullanımı, birinci basamak kısa süreli mekanik destek cihazı olarak önerilmiştir. Bu önerinin nedeni olarak, tıbbi personel deneyimi, ulaşılabilirlik ve maliyet öne sürülmüştür. Ciddi hipoksinin eşlik ettiği ARDS olgularında ise, öncelikli olarak venövenöz ECMO kullanılmıştır. Bu şekilde solunum desteği sağlanan hastalarda üzerine eklenen kardiyojenik şok durumunda, arteryel conduit eklenerek total ECMO'ya dönülmesi önerilmiştir. İlginç olan, kardiyojenik şok tablosundaki olguların görece düşük akım hızlarında bile (örneğin 2 lt/dk) sol ventrikül distansiyonu olmadan hemodinamik düzelleme gösterdiklerine dair gözlemdir.^[16] ECMO'ya ilişkin sorunlar yalnızca ulaşılabilirlik, deneyim, maliyeti gibi konular değil, etkinliği konusunda da çok sınırlı sayıda veri bulunmasıdır. Bu noktada MacLaren ve ark.nın yorumu dikkate alınmalıdır.^[17] ECMO tedavisi, tüm kaynakların tükendiği anda ele alınacak bir tedavi yöntemi olarak kaldığı sürece sağ kalım üzerine etkisini görmek mümkün olmayabilir. Erişilebilen durumlarında, daha erken değerlendirilmeye alınması daha doğru bir yaklaşım olarak görünmektedir.

Kardiyak hemodinamik destek için öneriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hemodinamik destek için genel öneriler

Intravenöz kristaloid sıvı tedavileri (normal serum fizyolojik veya Ringer laktat solüsyonları) ile replasman santral yol kullanılarak yapılmalıdır.
Hipotonik solüsyonlar zorunlu durumlar dışında kullanılmamalıdır. Nişasta içeren besleyici solüsyonlar böbrek yetersizliği riskini artırdığı için verilmemelidir.
Agresif sıvı resüsitasyonu yapılmamalıdır.
Sıvı tedavisinden fayda alınamayan durumlarda vazopressör ajanlar (noradrenalin, adrenalin, dopamin) kullanılmalıdır.
İnotropik ilaçlar santral ven kateteriyle verilmelidir. Arteryel monitörizasyon altında (sistolik kan basıncı >90 mmHg olacak şekilde) doz titrasyonu yapılmalıdır.
Kardiyojenik şok tablosunda dahi, intravenöz steroidler kullanılmamalıdır. Steroit tedavisi gereğine ancak çok iyi seçilmiş hastalarda (fulminant miyokardit gibi), hastaya özel karar verilmelidir.
Pulmoner arter kateterizasyonu, şok tipinin sınıflandırılması ve kalp debisi hakkında bilgi sağlamak için kullanılabilir.
Kısa süreli mekanik destek cihazı olarak, seçilmiş olgularda, IABP kullanılabilir.
Olanaklar ve deneyim doğrultusunda, ciddi hipoksinin eşlik ettiği ARDS olgularında VV-ECMO, kardiyojenik şok durumunda VA-ECMO, gerekli durumlarda total ECMO tedavisi uygulanmalıdır.

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu; ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu; IABP: İntraaortik balon pompası; VA: Venö-arteryel; VV: Venö-venöz.

Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9.
2. 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;395:497–506.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
5. JL Januzzi. Troponin and BNP Use in COVID-19. American College of Cardiology. Available at: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19?utm_source=accupdate&utm_medium=email_newsletter&utm_content=20200320&utm_campaign=accupdate. Accessed Apr 16, 2020.
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020 Apr 6. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00134-020-06028-z.
7. Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic value of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide levels in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2322–7.
8. Tsai SH, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *Yonsei Med J* 2010;51:151–63.
9. (https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/InterimGuidance_ClinicalManagement_NovelCoronavirus_11Feb13u.pdf).
10. Cannon CP. Contemporary Cardiology. Cardiovascular Hemodynamics: An Introductory Guide. Springer Science+Business Media New York 2013. ISBN 978-1-60761-195-0 (eBook).
11. Moscucci M. Grossman And Baim's Cardiac Catheterization Angiography And Intervention. 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2013. ISBN: 978-1-45-112740-9.
12. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:124–34.
13. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005;294:1664–70.
14. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. Vol 395 February 15, 2020. Published Online February 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
15. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
16. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 3. [Epub ahead of print], doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
17. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020 Feb 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2342.

COVID-19 ve hipertansiyon tedavisi

COVID-19 enfeksiyonuyla ilgili yayınlarda ilk göze çarpan, hipertansiyon (HT) başta olmak üzere eşlik eden kardiyovasküler (KV) hastalıkların varlığında ölüm riskinde artış olmasıdır.^[1-3] SARS-CoV-2 etkeninin hücre zarındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne tutunarak hücre içine girdiği bilgisi,^[4] COVID-19 hastalığında hipertansiyonun olası bir risk faktörü olduğu ve ACE ile anjiyotensin 1 reseptör (AT1r) blokajı üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçların patogeneze rol oynayabileceği düşüncesine neden olmuştur. Etki değeri yüksek dergilerde yayımlanan editöre mektuplar, dünya çapında hayli ses getirerek COVID-19 hastalığına yaklaşımda özellikle bazı antihipertansif ilaçlar üzerinde önemli tartışmalara yol açmıştır.^[5,6]

Bu yazıda, eldeki kanıtlar yeniden gözden geçirilerek COVID-19 pandemisi ile mücadele sırasında güncel hipertansiyon kılavuzlarının dışında bir yaklaşıma ihtiyaç olup olmadığı ve HT ile COVID-19 arasındaki klinik ilinti sorgulanacak, mevcut veriler ışığında kurumsal öneriler paylaşılacaktır.

Hipertansiyon ve COVID-19 epidemiyolojisi: Hipertansiyon “gerçek” bir risk faktörü mü?

COVID-19 pandemisinde HT'un olası olumsuz yeri, ilk yayımlanan olgu serileri^[7-9] ile birlikte özellikle batı medyasında^[10] kendisine geniş yer bulmuş, güncel ulusal^[11] ve uluslararası risk sınıflama sistemlerinde^[12] HT kötü prognoz risk faktörü olarak vurgulanmaya başlanmıştır.

Bu çalışmaların öncüsü olan Guan ve ark.,^[7] Çin'in 30 farklı eyaletinde 552 hastaneden elde ettikleri 1.099 hasta verisini inceledikleri yayında ARDS'ye ilerleyen ciddi semptomların izlendiği hastalarda HT tanısını %24, hastalığın daha selim seyrettiği olgularda %14 olarak bildirmiştir. Zhang ve ark.nın^[3] Wuhan şehrinde yaptığı 140 hastalık çalışmalarında, kötü seyreden COVID-19'lularda HT tanısı %38'e %24 gibi bir oranla daha fazla saptanmıştır. Zhou ve ark.,^[13] Jinyintan ve Wuhan hastanelerinde yaptıkları 191 hastalık geriye dönük kohort çalışmalarında hastanede ölen COVID-19 hastalarında ölmeyenlere göre %48'e %23 gibi daha fazla bir oranla HT saptamış ve HT öyküsünün hastane içi ölüm için tek

değişkenli odds-oranını 3.05 (CI 1.6–5.9) (p=0.001) olarak belirlemiştir. Wu ve ark.,^[9] ARDS gelişen COVID-19 hastalarında HT (gelişmeyenlere göre fark, %13.7; %95CI, %1.3–%26.1; p=0.02) ve diyabet (fark, %13.9; %95CI, %3.6–%24.2; p=0.002) gibi komorbiditelerin anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlemlenmiş ve çift değişkenli Cox-regresyon analizinde ARDS gelişme riskini HT tanısı olanlarda anlamlı şekilde yüksek bulurken (HR: 1.82 CI, 1.13–2.95; p=0.01) ölüm riskinde de anlamlı olmayan bir artış eğilimi saptamıştır (HR: 1.7 CI, 0.92–3.13; p=0.09). Pandeminin Çin'den sonraki önde gelen ülkelerinden İtalya'dan da benzer rapor ve yayınlar gelmektedir.^[14-16] 11 Mart 2020 tarihi itibarı ile İtalya'da 12.462 kanıtli olgu ve 827 ölüm belirlenmiş, ölenlerin medyan yaşı Çin'den gelen raporlara benzer şekilde 81 olarak bildirilmiş ve ölenlerin 2/3'ünde başta (%76'sı) HT olmak üzere KV hastalık veya diyabet saptanmıştır.^[14,15] İtalya'dan gelen daha güncel bir raporda, COVID-19 ile kaybedilen 3.200 hastanın sadece 481'ine ait kayıtlar üzerinden KV komorbidite oranları paylaşılmış ve medyan yaş 80, HT prevalansı ise %73.8 olarak belirtilmiştir. Sunulan oranın, örneklemin sadece %15'ini temsil ettiği ve kayıtlı hastane takipleri olan küçük bir alt gruptan geldiği unutulmamalıdır.^[17]

Tüm bu veriler başta HT olmak üzere KV hastalıklar ile COVID-19 arasında nedensel bir bağ kurulmasına yol açarak, HT tanısının risk algoritmalarına en tepeden girmesine ve HT alt grubundaki yüksek mortalitenin antihipertansif tedaviler başta olmak üzere, bu patolojiye ait diğer komorbidite nedenleri ile ilintili olabileceği algısına yol açmıştır. Ancak bu verilerin yorumlanmasında hayli dikkatli olmak gerekir; zira COVID-19'da en yüksek mortalite ve morbidite 60 yaş üstü popülasyonda gözlenmekte ve bu grup tüm ölenlerin %84'ünü oluşturmaktadır. COVID-19 ile ilgili hiçbir güncel yayında HT ile mortalite-morbidite ilişkisi yaşa göre düzeltilmiş regresyon modellerinde incelenmemiştir. Ağır COVID-19 enfeksiyonuyla seyreden hastalardaki HT ve KV risk oranlarına baktığımızda, benzer ileri yaş grubu için hem Çin Hubei Eyaleti,^[17] hem de İtalya^[18] ve genel olarak batı toplumlarında^[19] belirtilen HT ve KV risk prevalansı (>60 yaş için %60–75 arası) ile benzer oranlar göze çarpmaktadır. Ayrıca, bahsi geçen yayınlarda HT hayli değişken

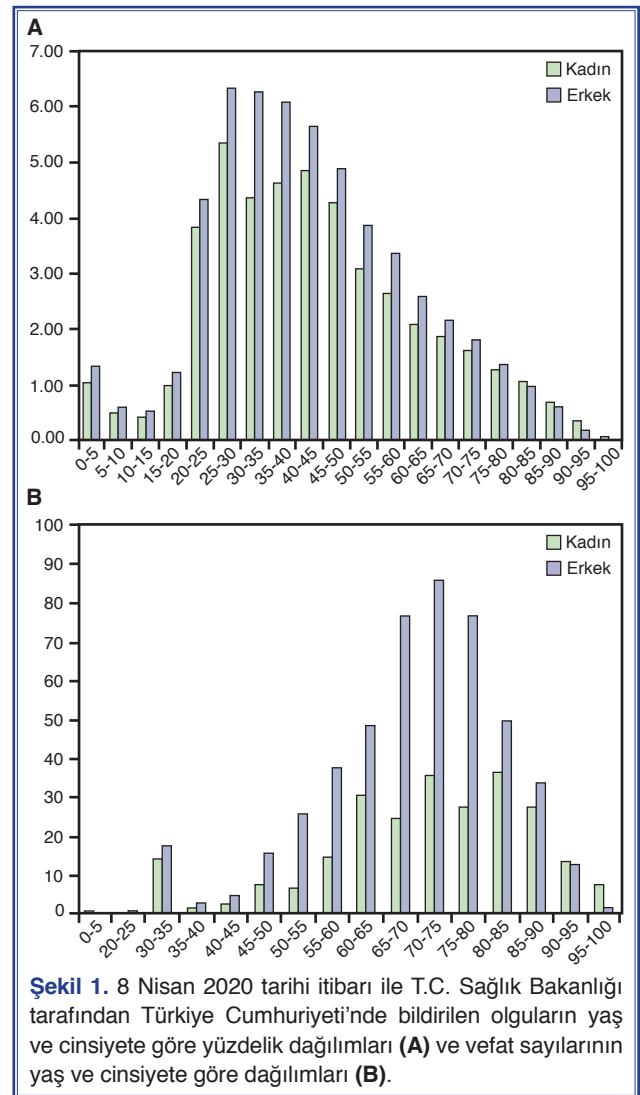
ve çoğunlukla “antihipertansif tedavi almakta olmak” şeklinde tanımlanmış olup, objektif ölçüm yöntemleri, ilaç uyumu ve tansiyon kontrolü parametreleri kullanılmamıştır. Mevcut klinik raporlar ve yayınlar, HT’nin COVID-19 morbidite-mortalitesi açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmesini sağlamak ve nedensellik ilişkisi kurmak açısından yetersiz olup, ön planda yayımlandıkları ülke ve bölgelerin HT prevalansını yansıtır gibi görünmektedir. Bu konuda nedensellik aramak için tasarlanacak çalışmalarda, HT tanısı olan ve olmayan popülasyonlardaki COVID-19 mortalite-morbidite hızlarını yaş ve ek risk faktörlerine göre düzeltilmiş ve katmanlanmış şekilde karşılaştırmak daha uygun olabilir.

Türk Kardiyoloji Derneğinin “COVID-19 ve Kardiyovasküler Hastalıklar Uzlaşma Raporunun” yayımlandığı 25 Mart 2020 tarihinden beri,^[20] COVID-19’a yaklaşım ve izlemde HT’nin prognostik önemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) üzerinden etki eden tansiyon ilaçları ile ilgili tartışmalar sürmekte ve konuya ilişkin veriler giderek artmaktadır. Bu konudaki yeni veriler, hemen her gün yayınlanan önemli bilimsel dergilerdeki editör görüşleri ve uluslararası meslek derneği raporları, yayımladığımız uzlaşma raporunun tavsiyeleri ile uyumlu önerilerde bulunmakta ve yazımızda belirttiğimiz bilimsel endişe ve yorumları paylaşmaktadır.^[21-24]

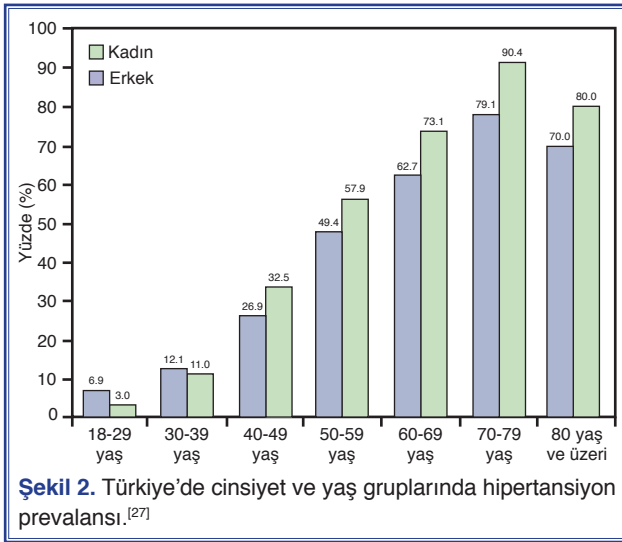
Hipertansiyon’un COVID-19 prognozuna etkisi ile ilgili güncel veriler

Yayımlanan yeni durum raporu ve mektupların hemen hepsinde, ilk raporumuzda dikkat çektiğimiz gibi^[20] HT tanısının COVID-19 prognozunda kötü bir etkiye sahip olduğu ile ilgili, nedensellik atfeden tespit ve yorumlar ciddi şekilde eleştirilmekte; kötü gidişli hastalarda saptanan yüksek HT oranlarının, çok daha önemli bir risk faktörü olarak görünen “hasta yaşı” ile ilgili “risk altındaki topluma özel” hastalık prevalansları ile uyumlu olduğu belirtilmektedir.^[8,21,23] HT ve risk ilişkisinin diğer komorbiditeler ve yaşa göre düzeltilmeden sunulmasının ciddi bir yöntemsel hata olduğu yaygın biçimde vurgulanmaktadır. Konu ile ilgili ülkemizden de ulusal veriler toplanmaya başladıkça HT-COVID-19 ilişkisi ile ilgili ilk tespitlere temkinli bakmamızı gerektirecek ipuçları artmaktadır. 8 Nisan 2020 tarihli T.C. Sağlık Bakanlığı basın açıklamasında^[25] paylaşılan Türkiye’de yaş ve cinsiyete göre COVID-19 nedeniyle vefat tablolarında, tüm dünyadan

yayımlanan verilerle uyumlu şekilde^[17,26] ölümlerin çok önemli kısmının 60 yaş üstü erkeklerde meydana geldiğini, aynı şekilde olguların da yaşlı (>60 yaş) erkek cinsiyette daha fazla olacak şekilde dağıldığını görmekteyiz (Şekil 1a, b). Hem SARS-CoV-2 ile enfekte olma hızı hem de COVID-19 kötü prognostik kriterleri açısından birincil sorumlu ilan edilen HT’nin ülkemizdeki yaygınlık çalışmaları ise, batı toplumlarından farklı şekilde, özellikle >50 yaş grubunda kadınlarda çok daha yüksek bir HT prevalansına işaret etmektedir (Şekil 2).^[27,28] Ülkemizle ilgili bu durumu, ‘kaba frekans verilerine dayanarak yapılan yorumların’ yaş gruplarına özel komplikasyonlarla seyreden bir pandemiyi klinik olarak yorumlarken karşılaşılabileceğimiz uyumsuzluklara bir örnek olarak görüyoruz. Hipertansiyonun bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ya da edilmemesi yönünde çıkarımda bulunmanın şu



Şekil 1. 8 Nisan 2020 tarihi itibarı ile T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye Cumhuriyeti’nde bildirilen olguların yaş ve cinsiyete göre yüzdelik dağılımları (A) ve vefat sayılarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları (B).



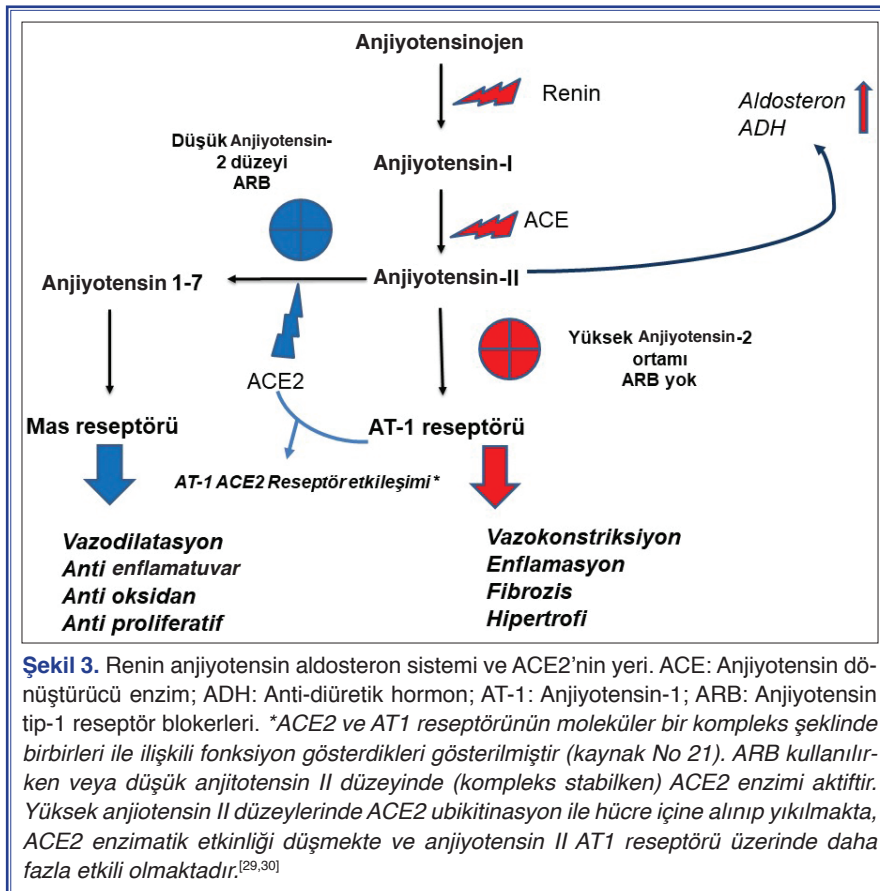
ana kadar sunulan veriler ile yöntem açısından uygun olmadığını vurgulamak istiyoruz.

COVID-19, ACE2 reseptörü ve renin anjiyotensin sistemi inhibitörleri

ACE2 membrana bağlı bir ACE homologudur ve karboksipeptidaz olarak işlev görür. ACE2, anjiyoten-

sin II’yi (Ang II) Ang 1–7’ye dönüştürerek renin anjiyotensin sistemini (RAS) kabaca ters şekilde düzenler (Şekil 3).^[29] Böylece RAS bağımlı Ang II’nin birincil etkisi olan vazokonstriksiyon azalır ve Ang 1–7 Mas reseptörüne bağlanarak ön planda vazodilatatör/anti-enflamatuar görevlerini yapmaya başlar. Ang II’nin hedefi olan AT1r’ler, düşük Ang II düzeylerinde ACE2 ile bir hücre zarı kompleksi yapacak şekilde bir arada bulunurlar. Ancak yüksek Ang II düzeyleri (adrenerjik uyarı, metabolik stres, akut enflamasyon, ACE inhibitörü yokluğu vb.) bu kompleksin ayrılarak ACE2’nin lizozomal yutulma ile hücre içine alınması ve sadece AT1r uyarımı yoluyla vazokonstriksiyon/enflamasyon/vasküler geçirgenlikte artış ile sonuçlanır. AT1r blokerlerinin (ARB) bu degradasyon ve ACE2 azalması mekanizmasını baskılayarak da etki ettiği gösterilmiştir.^[30]

SARS-CoV-2 spike (S) proteini, SARS ve MERS koronavirüslerde olduğu gibi konakçı hücre girişi için ACE2 reseptörünü kullanır.^[22] Virüsün başlıca hedef hücreleri, ACE2 ekspresyonunun yüksek olduğu tip II pnömositler ve enterositlerdir.^[23] S proteini, ACE2’nin



katalitik alanına yüksek afinite ile bağlanır. ACE2'ye bağlanmış olan S proteini, bir konak transmembran serin proteazı olan TMPRSS2 tarafından yapısal değişikliğe uğrar ve endositoz veya hücre zarına füzyon yoluyla viral RNA hücre içine girerek hücreyi enfekte eder.^[23,31,32]

Tüm bu bilgiler ışığında, ARB ve ACE inhibitörlerinin ACE2 reseptör/proteininin doku düzeyinde yukarı ayarlamasına (up-regulation) neden olarak viral bağlanma ve enfeksiyonu artıracak endişesi son aylardaki antihipertansif tedavi tartışmalarının temelini oluşturmaktadır. Ancak aşağıda da özetleneceği gibi, bu konuda yayınlanmış kanıtlar kurulan hipotezleri destekleyecek kadar güçlü değildir.

Ferrario ve ark.,^[33] normotansif sıçanların sol ventrikülünde 12 günlük lizinopril ve losartan tedavisinden sonra, Ocaranza ve ark.^[34] ise sıçan kalp dokusunda enalapril sonrası ACE2 mRNA ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Ishiyama ve ark.^[35] ise koroner arter ligasyonu ile yapılan bir başka sıçan çalışmasında ARB'lerden sonra koroner endotelde ACE2 mRNA seviyelerinin arttığı bildirmiştir. Huang ve ark.^[36] sıçan hepatik fibrozis modelinde perindopril ile hepatositlerde ACE2'nin yukarı ayarlandığını (up-regülasyon) göstererek, bu bulguyu hepatik fibrozda ACE inhibitörlerinin anti-fibrotik olumlu etkisi olarak raporlamıştır. Öte yandan, benzer etkinin gösterilemediği deneysel çalışmalar da mevcuttur. Burrell ve ark.^[37] koroner arter ligasyonu ve ramipril ile tedaviden sonra sıçan kalplerinde ACE2 mRNA'da kontrole kıyasla bir artış gösterememiştir. Burchill ve ark.^[38] koroner arter ligasyonu ve valsartan, ramipril veya her ikisi ile yapılan tedaviden sonra sıçan koroner endotelinde ACE2 proteininde herhangi bir artış gözlememiştir. İnsan çalışmalarında ise, RAS ile ACE2 up-regülasyonu çalışmaları hayli çelişkilidir. Walters ve ark.nın^[39] çalışmasında, ACE inhibitörleri veya ARB kullanımı ile plazma ACE2 düzeylerinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ramchand ve ark.nın^[40] çalışmasında, koroner kalp hastalığı olan 79 hastada plazma ACE2 düzeyleri ölçülmüş ve RAS blokerleri veya yaş ile plazma ACE2 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Furuhashi ve ark.nın^[41] çalışmasında ise, olmesartan kullanan HT hastalarında üriner ACE2 düzeyinin arttığı görülmüştür.

Kalp yetersizliğinde miyokart hücrelerinde gördüğümüz kardiyak beta-1 ve ACE reseptörlerinin yukarı

ayarlanışını ACE2 için göremiyor olmamız ve lizinopril ve kaptopril gibi ACE inhibitörlerinin ACE2 aktivitesini inhibe edememesi, yine bu kompleks mekanizmanın RAS'tan ayrıldığı noktalarıdır.^[42]

Güncel literatürden de görüldüğü gibi, RAS blokerleri ile ACE2 reseptör yukarı ayarlanışı hipotezi sadece kısıtlı in vitro ve in vivo hayvan deneylerine dayanmaktadır. Literatürde insan ve hayvanlarda bu durumun gösterilemediği çalışmalar da yer almaktadır. Erişilebilen çalışmaların hiçbirisinde SARS-CoV-2'nin vücudu enfekte ederken kullandığı giriş kapısı olan solunum epiteli ve tip 2 pnömositlerde ACE2 yukarı ayarlanması ile ilgili bir veriye ulaşılamamıştır.

RAS blokerlerinin, solunum yolu enfeksiyonlarında faydalı olabileceğine dair veriler ise daha fazladır. Henry ve ark.^[43] viral pinömonilerde ACE inhibitörü ve statin kullanımına devam etmenin mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir. 2002–2003 SARS salgını sırasında, SARS-CoV-2 ile önemli homoloji gösteren SARS virüsü S-proteininin ACE2 reseptörüne bağlanarak degradasyona gitmesi ile ACE2 düzeylerinin ve buna bağlı Ang 1–7 seviyelerinin düşerek enflamasyon, endotelial geçirgenlik ve akciğer hasarının artmasında rol oynuyor olabileceğine dair veriler yayımlanmıştır.^[44–46] Bu konuda, alternatif bir tedavi seçeneği olarak RAS blokajına ilgi artmakta ve COVID-19 pandemisi ile mücadelede RAS blokerlerinin kullanımı ile ilgili yeni çalışmalar tasarlanmaktadır.^[46]

ACE2 reseptör yolağı ve RAAS blokerlerine artan ilgi

ACE inhibitörü ve ARB'ler ile ilgili Mart 2020 başındaki şüpheli ancak yeterli kanıttan yoksun yaklaşımların meslek derneklerinin topyekün çabası ve bilgilendirme müdahaleleri ile nispeten kontrol altına alınarak bu zor sürecin toplumda ve sağlık profesyonelleri arasında kanıta dayalı sürdürülmesi sağlanabilmiştir.^[20,47–49] Bu raporlar ve diğer editöryel yorumlarda^[20–23] ACE2 yolağının anti-enflamatuvar, anti-fibrotik olumlu etkileri ön planda vurgulanmış; viral tutunma (endositoz) ile ACE2 reseptör sayısı/fonksiyonlarında azalma olduğu ve RAAS blokerleri ile deneysel olarak (in vitro ve in vivo) farklı dokularda ACE2 yukarı ayarlamasının/ACE2 reseptör korunmasının COVID-19 fizyopatogeneze olumsuzdan çok olumlu yönde etki edeceğine dair verilerin çok daha tatmin edici ve kanıta dayalı oldukları giderek

artan şekilde belirtilmiştir. Önceden vurguladığımız gibi, halen iddia edilen şekilde, RAAS kullanımına bağlı olarak SARS-CoV-2'nin insan vücuduna giriş yeri olan ACE2 yukarı ayarlamasını gösteren bir insan veya memeli çalışması bildirilmiş değildir.^[31] Bu durumun ötesinde, insan-rekombinant ACE2 proteininin çözünebilir formlarının insan hücre kültürlerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu belirgin derecede azaltabilmesi yeni tedavi hedefleri konusunda ufku-muzu genişletmektedir.^[50-52] Bir önceki SARS-CoV ve Ebola salgınları ile HIV mücadelesinden edinilen deneyimlerde^[43,53,54] RAAS blokerleri ile viral pnömonilerde olumlu klinik yanıtlar alınmış olması ve ACE2 reseptör yukarı ayarlanmasının enfekte hücre sayılarında artış ile ilintili bulunmayıp enfeksiyon ile mücadelede mikro ve makrovasküler faydalarının daha baskın şekilde gözlenmiş olması bu ilaçlarla ilgili teorik kanıtlarla birleştirildiğinde^[21-23,30,52] klinik kullanımları ile ilgili umut vermekte ve tedavi devamı kararımızı desteklemektedirler. Hakemli dergilerde yayımlanmış randomize kontrollü prospektif klinik çalışmaları halen beklemekte olsak da, özellikle ARB kullanım öyküsü ile COVID-19 kliniğinde iyileşme bildiren ön yayınlar ve hakemli dergilerde değerlendirme aşamasında olan çalışmalara erken erişim sağlanarak olası tartışmalara farklı katkılar yapılmaya çalışılmaktadır.^[55,56] Bu konudaki bilimsel ve sosyal karmaşayı tetiklediği düşünülen yazılardan olan Nature Reviews Cardiology'deki spekülatif mektupları-

na^[57] verdikleri yakın tarihli bir yanıtta Zheng ve ark.^[58] "RAAS blokerleri COVID-19'da enfeksiyonu artırabilir mi?" önermelerinin tam tersi yöndeki kanıtlara ayrıntılı şekilde yer vererek RAAS blokerleri ile ilgili kesin bir öneri yapmaya yetecek kanıt mevcut olmadığını ve meslek örgütlerinin bu ilaçlara devam önermekte olduğunu vurgulama ihtiyacı hissetmişlerdir. Dünyanın pek çok ülkesinde ise RAAS blokerlerinin COVID-19'da etkinliklerini araştıran klinik/preklinik çalışmalara her gün yenileri eklenmektedir.^[59-62]

Sonuç ve öneriler

COVID-19 pandemisinde HT kliniğinin ek bir risk faktörü olduğuna dair veriler tatmin edici değildir. Özel olarak bu ilişkiyi ortaya koyma amacıyla tasarlanmış kohort çalışmalarına gereksinim vardır. Güncel literatürde, ACE inhibitörü/ARB kullanımının COVID-19 kliniğini kötüleştirileceğine veya kötü gidişli kliniği düzelterebileceğine dair kanıt dayalı veya mekanistik/kuramsal veri yoktur veya kanıt düzeyleri düşüktür. COVID-19'un birincil tutulumu solunum sisteminde olmakla birlikte, bazı hastalarda KV hasar da olabilmektedir ve COVID-19'lu hastalar da diğer hastalar gibi bu durumla ilgili birincil ve ikincil koruma önlemlerine ihtiyaç duyacaklardır. Bu veriler ışığında, birçok KV alanda mortalite/morbidite üzerindeki faydası kanıtlanmış RAS blokerlerinin tedaviden çıkarılması uygun bulunmamaktadır.^[63]

Tablo 1. Hipertansiyon tedavisi konusunda özet öneriler

Elimizdeki mevcut kanıtlar HT tanısının veya anti-HT tedavinin COVID-19 kliniğinde kötüleşmeye yol açtığını göstermek açısından yetersizdir. Güncel ulusal verilerimizde de bu görüşü destekleyecek kanıt bulunamamıştır
ACE2 membrana bağlı bir ACE homoloğudur ve RAAS aktivasyonuna fizyolojik olarak zıt yönde çalışan bir enzimdir
ACE2, anjiyotensin II'yi Ang 1-7'ye dönüştürerek ön planda vazodilatatör/anti enflamatuvar yolağı aktive eder.
SARS-CoV-2 konakçı hücre girişi için ACE2 reseptörünü kullanır
SARS-CoV-2 aynı zamanda ACE2 aşağı ayarlamasına (down-regulation) neden olur. Bu da engellenmemiş anjiyotensin II'nin birikimine ve akciğer hasarına aracılık eder.
RAAS inhibitörlerinin hedef dokuda ACE2 yukarı ayarlamasını (up-regulation) artırarak SARS-CoV-2'nin hücreye girişini kolaylaştırdığı ve akciğere özgü ACE2 artışını gösteren kanıt yoktur.
COVID-19 ve RAAS arasındaki ilişkiyi daha iyi tanımlayabilmek için insanlarda planlanan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır
RAAS ilaçlarının kesilmesi ani klinik kötüleşmeye yol açabilir.

Türk Kardiyoloji Derneği, güncel kılavuzlara göre kendilerine herhangi bir ACEi/ARB başlanmış tüm hastalara ilaçlarına devam etmelerini önermekte, meslektaşlarımıza ise ACEi/ARB ilaçlarına başlama kararlarında sadece güncel kılavuzları dikkate almalarını, hastanın COVID-19 hastası/şüphelisi olmasının kararlarını etkilememesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneği, güncel kılavuzlara göre kendilerine herhangi bir ACE inhibitörü/ARB başlanmış tüm hastalara ilaçlarına devam etmelerini önermekte, meslektaşlarımıza ise ACE inhibitörü/ARB ilaçlarına başlama kararlarında öncelikle ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzu ve HFSA/ACC/AHA'nın önerileri olmak üzere güncel kılavuzları dikkate almalarını, hastanın COVID-19 hastası/şüphelisi olmasının kararlarını etkilememesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Batı toplumlarında KV hastalıklar açısından topluma atfedilen riski %40 civarında olan^[64] ve erişkin toplumumuzun da çok önemli bölümünü (%32)^[28,65]

ilgilendiren, mesleğimizin en önemli mücadele alanlarından biri olan HT ve anti HT ilaçlarla ilgili en ufak şüphe ve uyum sorunlarının bile toplumda logaritmik ölçüde kötü yansımaları olabileceğini düşünerek, özellikle HT tedavisi konusunda bir önceki raporumuzda bulunan tüm önerilerimizi korumaktayız (Tablo 1). RAAS blokeri ilaçların ve HT ile diğer KV risk faktörlerinin COVID-19 fizyopatogenezindeki yerini sorgulayacak ulusal ve Avrupa'daki CAPACITY-COVID^[66] kayıt sistemi gibi uluslararası veri bankalarına olan ihtiyacımızın karşılanması ile yakın gelecekte bu sorularımıza çok daha kanıta dayalı yanıtlar bulabileceğimizi düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. 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;395:497–506.
3. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020 Feb 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1111/all.14238.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579:270–3.
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020 Mar 5. [Epub ahead of print], doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
6. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2648.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020 Mar 13. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
10. Top Coronavirus Doctor in Wuhan Says High Blood Pressure Is Major Death Risk. [cited 2020 Mar 21]. Available at: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-03-09/top-virus-doctor-says-high-blood-pressure-is-major-death-risk>. Accessed Mar 23, 2020.
11. Covid-19 Enfeksiyonunda Kimler Daha Fazla Risk Altında? Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19-kimler-risk-altinda>. Accessed Mar 23, 2020.
12. High risk groups - helsenorge.no Available at: <https://helsenorge.no/coronavirus/high-risk-groups>. Accessed Mar 23, 2020.
13. 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 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? Lancet 2020 Mar 13. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
15. 99% of Those Who Died From Virus Had Other Illness, Italy Says- Bloomberg Available at: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-03-18/99-of-those-who-died-from-virus-had-other-illness-italy-says>. Accessed Mar 23, 2020.
16. Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canevelli M, et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. COVID-19 Surveillance Group. Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf. Accessed Mar 23, 2020.
17. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. Rev Med Virol 2020 Mar 16. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/rmv.2103.
18. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. J Hum Hypertens 2017;31:258–62.

19. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Prevalence, prescribing and barriers to effective management of hypertension in older populations: a narrative review. *J Pharm Policy Pract* 2015;8:24.
20. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Aytakin V, Baykan AO, et al. Consensus Report from Turkish Society of Cardiology: COVID-19 and Cardiovascular Diseases. What cardiologists should know. (25th March 2020). [Article in Turkish] *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020;48:1–48.
21. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653–9.
22. de Simone G, Mancusi C. Speculation is not evidence: antihypertensive therapy and COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020 Apr 1. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa021.
23. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA* 2020 Mar 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.4812.
24. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation* 2020 Mar 26. [Epub ahead of print], doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049.
25. Son dakika haberi: Corona virüste vaka ve ölüm sayısı açıklandı! Bakan Koca'dan yeni açıklama. #EVDEKAL Available at: <https://www.hurriyet.com.tr/gundem/son-dakika-haberi-turkiyede-il-detayli-corona-virus-haritasi-41485134>. Accessed Apr 27, 2020.
26. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next?. *Lancet* 2020;395:1225–8.
27. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens* 2016;34:1208–17.
28. Kılıçkap M, Barçın C, Gökşülük H, Karaaslan D, Özer N, Kayıçkoğlu M, et al. Data on prevalence of hypertension and blood pressure in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. [Article in Turkish] *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:525–45.
29. 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.
30. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014;64:1368–75.
31. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–4.
32. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–7.
33. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605–10.
34. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006;48:572–8.
35. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970–6.
36. Huang ML, Li X, Meng Y, Xiao B, Ma Q, Ying SS, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:e1–6.
37. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369–75.
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: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)* 2012;123:649–58.
39. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace* 2017;19:1280–7.
40. 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.
41. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28:15–21.
42. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1–9.
43. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018;31:419–23.
44. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–9.
45. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020 Mar 4. [Epub ahead of print],

- doi: 10.1002/ddr.21656.
46. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686>. Accessed Mar 27, 2020.
 47. ESH UPDATE ON COVID-19. European Society of Hypertension. Available at: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19-2/>. Accessed Mar 27, 2020.
 48. UPDATED-COVID-19 and concerns regarding use of cardiovascular medications, including ACEi/ARB/ARNi, low-dose ASA and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Available at: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128?s=20>. Accessed Mar 27, 2020.
 49. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed Mar 27, 2020.
 50. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?. *Clin Sci (Lond)* 2020;134:543–5.
 51. Journal pre-proof. 2020;
 52. 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;46:586–90.
 53. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research* 2020 Mar 4. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ddr.21656
 54. Fedson DS. Treating the host response to emerging virus diseases: lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza and Ebola. *Ann Transl Med* 2016;4:421.
 55. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. *medRxiv* 2020 Apr 4. [Epub ahead of print], Doi: 10.1101/2020.03.31.20038935.
 56. Liu Y, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Cao M, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020 Mar 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1101/2020.03.20.20039586.
 57. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259–60.
 58. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. Reply to: ‘Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19’. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:313–4.
 59. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>. Accessed Apr 27, 2020.
 60. Elimination or Prolongation of ACE Inhibitors and ARB in Coronavirus Disease 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04338009>. Accessed Apr 27, 2020.
 61. Coronavirus ACEi/ARB Investigation. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330300>. Accessed Apr 27, 2020.
 62. ACE Inhibitors, Angiotensin II Type-I Receptor Blockers and Severity of COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04318418>. Accessed Apr 27, 2020.
 63. Laurent S, H Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/39/33/3021/50791>. Accessed Apr 27, 2020.
 64. Willey JZ, Moon YP, Kahn E, Rodriguez CJ, Rundek T, Cheung K, et al. Population attributable risks of hypertension and diabetes for cardiovascular disease and stroke in the northern Manhattan study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001106.
 65. Altun B, Arıcı M, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç, et al. TÜRK HİPERTANSİYON PREVALANS ÇALIŞMASI. *Journal of Hypertension* 2005;23:1817–23.
 66. Linschoten And M, Asselbergs FW. CAPACITY-COVID: a European registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J* 2020 Apr 8. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa280.

COVID-19 pandemisinde kardiyoloji uzmanlarının yapması gerekenler ve özellikle girişimsel kardiyoloji/anjiyografi laboratuvarlarının kullanım koşulları konusunda öneriler

Dünyayı sarsan ve ülkemizde de yayılmakta olan yeni tip koronavirüs (COVID-19) salgını, tüm sağlık personeli ile birlikte girişimsel işlem yapan kardiyologlar için de ciddi bir tehdit oluşturmaktadır.^[1-3]

Bu güncellemede 25 Mart 2020 tarihli önerilerimizin büyük bir kısmı geçerliliğini korumakla birlikte yeni makaleler, uluslararası kardiyoloji derneklerinin görüşleri ve ülkemizin koşulları dikkate alınarak tavsiyelerimiz yeniden derlenmiştir.

Ortak uzlaşma raporunun amacı, Sağlık Bakanlığının önermiş olduğu tedbirlere ek olarak, COVID-19 salgını ile yüz yüze gelecek olan kardiyologların ve girişimsel kardiyoloji laboratuvarı personelinin pandemi sırasında girişimsel işlem gerektiren olguları nasıl yönetecekleri konusunda önerilerde bulunmaktadır.

COVID-19 pandemisinde girişimsel kardiyoloji/anjiyografi laboratuvarının kullanımı

A) Elektif işlemler

Pandemi başlamadan önce ülkemizin birçok merkezindeki girişimsel kardiyoloji/anjiyografi laboratuvarlarında elektif işlem için randevu alıp bekleyen hastalar bulunmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının almış olduğu önlemler doğrultusunda; acil hastalar dışındaki elektif işlemler pandemi süresince ertelenmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde girişimsel kardiyoloji alanındaki ertelenebilecek elektif işlemler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Asemptomatik veya kararlı koroner arter hastasında koroner anjiyografi/perkütan koroner girişimler
- Transkateter yöntemle ASD/PFO/VSD kapatılması
- Aort koarktasyonuna endovasküler girişim
- Pulmoner hipertansiyon takibinde sağ ve sol kalp kateterizasyonu
- Sol atriyal appendiks kapatılması veya paravalvüler kaçak kapatılması gibi kompleks yapısal işlemler,

- İliyofemoral hastalık için endovasküler periferik işlemler
- Hemodinamik instabilitesi olmayan ve semptomları hafif seyreden ciddi aort darlığına TAVİ
- Karotis arter hastalığına yönelik endovasküler girişimler (akut inmeyi takiben erken girişim gerektiren semptomatik karotis darlığı hariç)

Yukarıda sayılan işlemlerin, pandemi sırasında laboratuvarların, yataklı servislerin ve işgücünün gereksiz kullanımının önüne geçilmesi, kısıtlı koruyucu ekipman sarfiyatının önlenmesi, sağlık personelinin ve hastaların COVID-19 riskine maruz bırakılmasının engellenmesi amacıyla ertelenmesi önerilir.

B) Acil işlemler

COVID-19 pandemisi döneminde acil müdahale gerektiren hastaların triyajında öncelikli olarak aşağıdaki ilkeler göz önüne alınmalıdır:

- Risk belirlenmesi: Kardiyovasküler tedavi stratejisini belirlerken sağlık personeline ve diğer hastalara COVID-19 yayılım risklerinin göz önünde bulundurulması gerekir. Hastaların şüpheli veya kesin "COVID-19 pozitif olgu" sınıfına girip girmedikleri hemen belirlenmelidir. Bu amaçla ayrıntılı epidemiyolojik ve klinik sorgulamanın yanında; COVID-19 tanı testlerinin hızla uygulanması, ilk test negatif olsa bile akciğer tutulumunun belirgin olduğu olgular bildirildiği için gerekirse akciğer BT çekilmelidir.^[4]

- Sağlık personelinin korunması ve ekipteki kişilerin planlanan işlemin tipi ve görevlilerin üstlendiği role göre gerekli tüm ekipmanlara sahip olması temel gerekliliktir. Bu konuda kişisel koruyucu malzemenin asgari Şekil 2'de belirtildiği gibi sağlanmış olması gereklidir.^[5]

- Kaynakların etkin kullanımı: COVID-19 pandemisi ile yoğun şekilde karşı karşıya kalan en gelişmiş ülkelerde bile en önemli sıkıntının sağlık personeli ve koruyucu ekipman yetersizliği olduğu görülmektedir. Bu durum alınacak her kararda öncelikle göz önünde bulundurulmalıdır.

- Solunum yoluyla bulaş olasılığı yüksek bireyle- rin işleme alındığı laboratuvarların “negatif basınçlı” olması önerilmektedir. Bununla birlikte ülkemizde yalnızca sınırlı merkezlerde böyle bir laboratuvar bulun- maktadır. Bu şartlarda, özellikle negatif basınçlı laboratuvarların bulunmadığı merkezlerde, mümkün- se olası/kesin COVID-19 hastalarının alınabileceği “atanmış” ayrı bir laboratuvarın bulunması tercih edi- lir. Bu sağlanamıyorsa, hastanın klinik durumu da göz önüne alınarak, il içinde “atanmış” laboratuvarı olan bir merkeze gönderilmesi uygun olacaktır.

- Negatif basınçlı laboratuvarların olmaması ve ak- sine laboratuvarların pozitif basınçla havalandırılması sebebiyle kateter laboratuvarındaki ortam havası dışarı çıkabilmektedir. Laboratuvarların havalandırma ve filtreleme sistemleri sağlık merkezlerindeki “biyome- dikal” birimleri ile birlikte gözden geçirilmeli pozitif basınçlı laboratuvarlarda COVID-19 şüpheli hastalara işlem yaparken merkezi havalandırma durdurulmalıdır.

- Kateter laboratuvarının bulaş riski yüksek bir bölge olması sebebiyle, işlem sırasında laboratuvar içinde ve hatta kumanda odasında sadece elzem olan personelin bulundurulması gerekir. Bu sayede koru- yucu malzemenin de tasarruf edilmiş olur.

- Girişimi yapacak kardiyolog Şekil 2 de belirtildi- ği gibi kişisel koruyucu kıyafetlerin giyme ve çıkarma sıralamalarını işlem öncesi tekrar gözden geçirmeli- dir. Gözlük, yüz koruma siperliği ve N95 maske al- tında buğulanmaya bağlı görüş netliğinin bozulup, tel manipülasyonunda güçlük yaşanmaması için bu koru- yucuların yüze iyice oturmasına özen gösterilmelidir.

- Hasta yoğunluğunun fazla olduğu merkezler- de olası/kesin COVID-19 hastalarının işlemlerinden sonra kateter laboratuvarının sterilizasyon işlemi için gereken süre uygulanacak tedavi stratejisinde hesaba katılmalıdır.

- Bugün için bilinenler; ultraviyole ışığı, 30 dk. bo- yunca ≥ 56 °C ısıya maruz kalma, dietil eter, %75’lik etanol, klorin içeren dezenfektanlar, perasetik asit ve kloroformun SARS-CoV-2’yi etkin biçimde inaktive edebildiğidir. Klorheksidinin ise etkisiz olduğu gös- terilmiştir.^[6]

- Hastaların bölümler arası transfer planı (örneğin hangi asansörleri kullanacağı vs.) önceden belirlen- melidir.

- Genel olarak pandemi süresince mümkün olan

durumlarda “konservatif yaklaşım” ön planda tutul- malıdır.

ST yükselmeli miyokart enfarktüsü olguları

Pandemi döneminde ST yükselmeli ME (STYME) tanısı konan hastalar için bulaş riskini en aza indirecek uygun koşulların sağlandığı anjiyografi laboratuvarı her an hazır bulundurulmalıdır. Bu dönemde, acil ser- vise başvuran her STYME hastası, COVID-19 pozitif- liği açısından mutlaka ayrıntılı sorgulanmalı ve mev- cut protokollere göre tanısal testler istenmelidir. Olgu sayısının ciddi artış gösterdiği günlerde COVID-19 şüphesi olmasa bile hastanın asemptomatik COVID-19 taşıyıcısı olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, dü- şük riskli STYME hastalarında “trombolitik tedaviyi” ön planda düşünmek iyi bir tercih olabilir. Bu noktada karar verirken hastanın kesin veya olası COVID-19 olup olmaması, hemodinamik olarak “yüksek risk” kriterlerini karşılayıp karşılamadığı, trombolitik te- daviye uygunluğu, göğüs ağrısının başlangıç saati ve laboratuvar yoğunluğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastanın invazif girişim yapılan kateter labo- ratuvarındaki bulaştırıcılık riskinin izole bir yoğun bakım ünitesindeki ya da acil servisteki bulaştırıcılık riskinden daha fazla olduğu da unutulmamalıdır.^[6]

Trombolitik tedavi planlanan hastalarda tedaviye derhal (kapı-iğne zamanı 30 dk. altında olacak şekil- de) başlanması hedeflidir.^[7] Tedaviye mümkünse acil serviste başlanmalı ve COVID-19 test sonucu çıka- na kadar hasta izole bir yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Bu süre içinde, hastanın PCR test sonucu veya hızlı antikor testi negatif ise trombolitik uygu- lanmış hasta gerekirse elektif işleme alınıp 1-2 gün içerisinde hastaneden çıkarılabilir. Testin pozitif oldu- ğu kesinleşen hastalar ile klinik olarak yüksek olası- lıklı hastalar ise hem STYME hem de COVID-19’a yönelik tedaviyi almaları için, özel olarak ayrılmış yoğun bakım ünitesinde izlenir. Bu hastalara girişim gereksinimi ortaya çıkarsa yukarıda bahsedilen labo- ratuvar şartlarında ve maksimum güvenlik önlemleri altında (seviye 3) işleme alınır.

1. Aktif COVID-19 olmayan STYME olgusuna yaklaşım

Her ne kadar, COVID-19’un ilk başvuru şeklinin nadiren de olsa “akut tip 1 ME” olabileceği gösteril- mişse de, başvuruda ateş ve respiratuvar bulgusu ol-mayan, EKG tetkikinde tipik ST yükselmesi izlenen ve 30 dk.’yı aşan tipik anginal ağrısı olan bir kişide ön-

celikli olarak COVID-19'dan bağımsız tip 1 STYME tanısı düşünülmelidir.^[2,8] Hastada klinik öyküye göre COVID-19 şüphesi mevcut ise, işlemler COVID-19 pozitif hastaya uygulanacakmış gibi hareket edilmelidir (Tablo 1'de şüpheli COVID-19 olgularında tarama kriterleri gösterilmiştir). Hastada klinik öyküye göre COVID-19 şüphesi yoksa ve Tablo 2'de listelenen STYME için yüksek riskli işaret eden koşullar mevcut değilse; ağrı başlangıcından 12 saat içerisinde başvuran hastalarda reperfüzyon stratejisi olarak trombolitik tedavi tercih edilebilir.^[9-11] Trombolitik tedavinin

özellikle ilk 3 saat içinde başvuran hastalarda çok etkin olduğu, sonrasında azalarak da olsa bu etkinliğin 12. saate kadar sürdüğü bilinmektedir. Trombolitik tedavinin kesin kontrendikasyonları Tablo 4'de özetlenmiştir.^[7] Şüphesiz Tablo 2'deki kardiyojenik şok, yaygın anteryor ME gibi yüksek risk göstergelerinin varlığı, primer perkütan koroner girişim için zorlayıcı endikasyonlardır ve bu tip hastalarda gecikmeden primer perkütan girişim uygulanmalıdır. Trombolitik tedavi uygulanan ancak ağrının devam ettiği, %50 ST segment rezolüsyonu oluşmayan ya da kalp yetersizli-

Tablo 1. Şüpheli COVID-19 olguları için tarama kriterleri^[11]

	1. Hastalığın başlamasından önceki 14 gün içinde, yüksek riskli bölgelerde veya ülkelerde bulunmuş olma	1. Epidemiyolojik geçmiş ve	Epidemiyolojik geçmiş	Hastada epidemiyolojik
Epidemiyolojik öykü	2. Hastalığın başlamasından 14 gün önce, SARS-CoV-2 virüsü taşıyan bireylerle (pozitif test sonucu olanlar) temasa geçmiş olma	2. Klinik belirti	kriterleri olmamasına rağmen hastada klinik bulgu mevcut olabilir.	geçmiş kriterlerine uymamasına rağmen 1-2 klinik bulgu vardır, ancak görüntüleme yoluyla COVID-19 dışlanamamaktadır.
	3. Hastalığın başlamasından önceki 14 gün içinde, yüksek riskli bölgelerde veya ülkelerde ateş veya solunum yetersizliği semptomları gösteren hastalarla temas etmiş olma			
	4. Hastalık kümelenmesi (2 hafta içinde ev, ofis, okul sınıfları vb. yerlerde ateş ve/veya solunum yetersizliği semptomları olan 2 veya daha fazla olgu görülmüş olan yerlerde bulunmuş olma)			
Klinik bulgular	1. Hasta ateş ve/veya solunum yetersizliği semptomları gösterir			
	2. Hasta COVID-19'un aşağıdaki bilgisayarlı tomografi görüntüleme özelliklerine sahiptir: özellikle akciğer çevresinde çoklu düzensiz gölgeler ve erken dönemde akciğer periferinde interstisyel değişiklikler. Bu durum daha sonra her iki akciğerde birden fazla buzlu cam opasitesi ve infiltratına dönüşür. Ağır olgularda, hastanın akciğer konsolidasyonu ve nadir plevral efüzyonu olabilir.			
	3. Hastalığın erken evresindeki beyaz küre hücreleri sayısı normal veya azalmıştır veya lenfosit sayısı giderek azalır.			
Şüpheli olgu tanısı		EVET	EVET	UZMAN KONSULTASYONU

Tablo 2. COVID-19 pandemisi sırasında akut koroner sendrom nedeni ile hastaneye başvuracak olgularda erken invazif girişim endikasyonu nedeniyle kateter laboratuvarının kullanılmasını gerektiren yüksek riskli koşullar

COVID-19 pandemisi sırasında akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye başvuracak olgularda erken invazif girişim gerektiren yüksek riskli koşullar

ST yükselmeli miyokart enfarktüsü

- a- Trombolitik tedavi için kontrendikasyonların varlığı
- b- Kardiyojenik şok/Killip III hasta grubu
- c- Trombolitik tedaviye yanıt vermeyen reperfüzyon negatif hasta (kurtarıcı perkütan girişim amacıyla)
- d- Yaygın anterior miyokart enfarktüsü
- e- Miyokart enfarktüsünün mekanik komplikasyonları gelişmesi

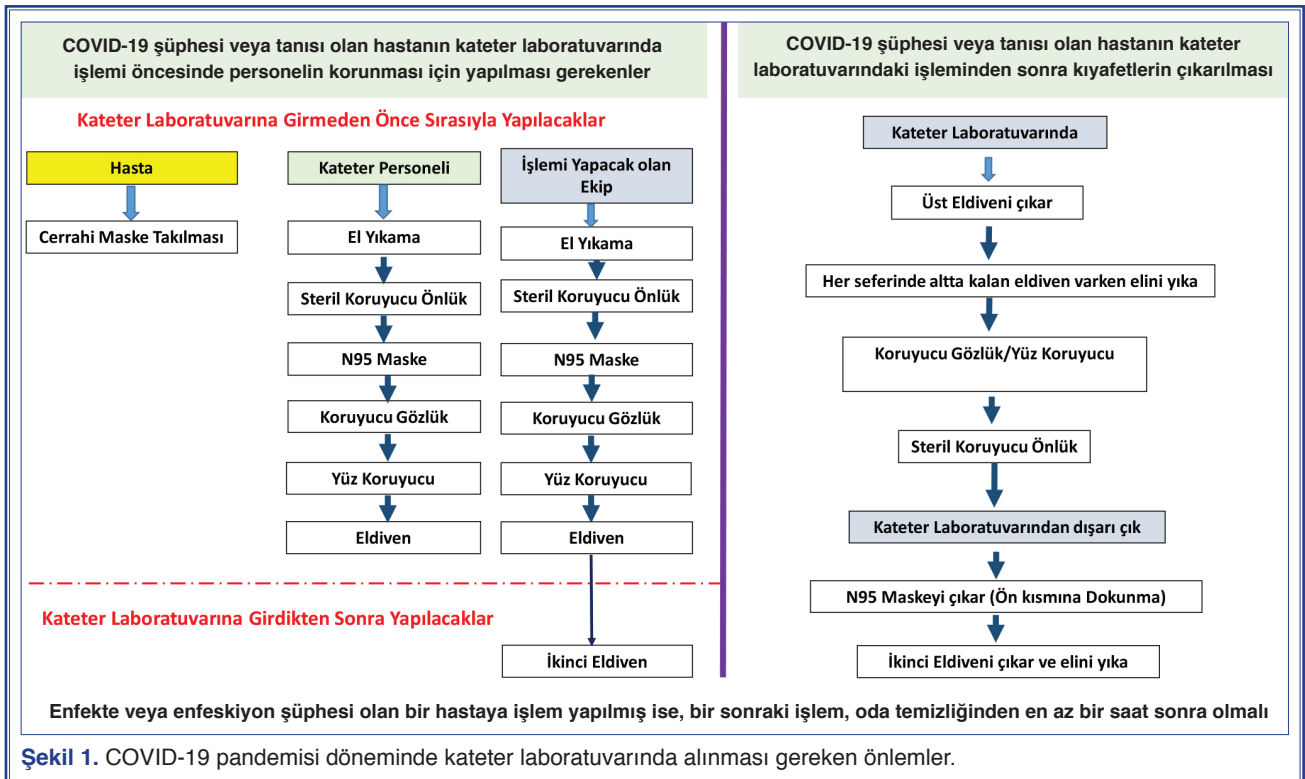
ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü

- a- İlaç tedavisine dirençli tekrarlayan veya devam eden göğüs ağrısı
- b- Hemodinamik instabilite
- c- Hayati tehdit eden ventriküler aritmiler veya kardiyak arrest
- d- Mekanik komplikasyon gelişmesi
- e- Dinamik ST-T dalga değişiklikleri (aralıklı ST segment yükselmesi)

ği kliniği gelişen STYME hastalarında da “kurtarıcı” perkütan koroner girişim uygulanmalıdır.

Genel prensiplerde belirtildiği gibi, olası COVID-19 hastalarının, bu bireyler için özel olarak ayrılmış bir kateter laboratuvarında işleme alınması daha uygundur. “Ayrılmış” laboratuvarın olmadığı durumda hastanın bu amaçla ayrılmış laboratuvarı olan bir has-

taneye nakledilmesi düşünülebilir. Böyle bir durumda, hastanın transfer süresi, ağrının kaçınıcı saatinde olduğu, yüksek risk kriterlerinin varlığı göz önünde bulundurulmalı, tedavideki gecikmenin yol açabileceği olumsuzluklar değerlendirilmelidir. Nakil olanığı ve COVID-19 için ayrılmış bir kateter laboratuvarı bulunmuyorsa, işlem COVID-19 pozitif bir hastaymış



Tablo 3. COVID-19 pandemisi sırasında girişimsel kardiyoloji/anjiyografi laboratuvarında personel koruması için bulunması gereken ekipmanlar^[11]

Korunma seviyesi	Koruyucu ekipman	Uygulama Alanı
Birinci seviye korunma	<ul style="list-style-type: none"> • Tek kullanımlık cerrahi bone • Tek kullanımlık cerrahi maske • İş üniforması • Tek kullanımlık lateks eldiven ve/veya tek kullanımlık izolasyon giysisi (gerekli ise) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ön muayene triyajı, genel ayaktan hasta departmanı (poliklinik)
İkinci seviye korunma	<ul style="list-style-type: none"> • Tek kullanımlık cerrahi bone • Koruyucu tıbbi maske (N95) • İş kıyafeti • Tek kullanımlık koruyucu üniforma • Tek kullanımlık lateks eldiven • Koruyucu gözlük 	<ul style="list-style-type: none"> • Ayaktan ateş departmanı • İzolasyon koğuşu (izole yoğun bakım ünitesi içeren) • Şüpheli ya da tanısı doğrulanmış hastanın kardiyak muayenesinde • Şüpheli ya da tanısı doğrulanmış hasta için kullanılmış ekipman temizliğinde
Üçüncü seviye koruma Kateter laboratuvarı	<ul style="list-style-type: none"> • Tek kullanımlık cerrahi bone • Koruyucu tıbbi maske (N95) • İş kıyafeti • Tek kullanımlık koruyucu üniforma • Tek kullanımlık lateks eldiven • Koruyucu gözlük • Tüm yüz solunum koruyucu aletler ya da motorlu hava temizleyici respiratör 	<ul style="list-style-type: none"> • Şüpheli ya da doğrulanmış hasta respiratuvar sekresyon, kan ya da vücut sıvısı püskürtebileceği ya da sıçratabileceği için kateter laboratuvarında dikkatli olunmalıdır.

gibi maksimal güvenlik önlemleri altında uygulanmalıdır. Bu önlemler Tablo 3’de, Şekil 1 ve Şekil 2’de, algoritmik yaklaşım Şekil 3’te özetlenmektedir.

2. Aktif COVID-19 olan STYME olgusuna yaklaşım














Kesin COVID-19 hastasında STYME geliştiğinde, primer perkütan koroner girişim kararı, kateter personeli ve operatörün virüse maruz kalma riski ile hastanın elde edeceği klinik faydanın dengelemesi yapılarak alınmalıdır.^[2,6,8] Göreceli olarak stabil bir klinik tablo varlığında ağrı başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde başvuran yüksek risk içermeyen hastalarda ön planda trombolitik tedavi düşünülmelidir. COVID-19 tanısı kesin bir hastada Tablo 2’de listelenen yüksek risk koşulları varsa ve yapılacak girişimin prognozu değiştireceği yolunda güçlü kanaat mevcutsa primer perkütan koroner girişim uygulanmalıdır. Yine trombolitik uygulandığı halde reperfüzyonun sağlanmadığı hastalarda kurtarıcı perkütan koroner girişim uygulanmalıdır. Daha önce vurgulandığı gibi bu hastaların COVID-19 hastaları için ayrılmış bir

laboratuvarında işleme alınması; böyle bir laboratuvar yoksa ve nakil mümkünse hastanın bu tür ayrılmış bir laboratuvarı olan hastaneye yönlendirilmesi uygundur. Kesin COVID-19 hastalarının işlemleri sırasında alınacak önlemler Tablo 3, Şekil 1 ve 2’de, algoritmik yaklaşım Şekil 3’te özetlenmektedir.

ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom olguları

1. Aktif COVID-19 olmayan ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom olgusuna yaklaşım

Bilindiği üzere yüksek risk kriterlerine sahip ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu (STYO-AKS) hastalarda erken (<2 saat), yüksek risk taşımayanlarda ise 24–72 saat içerisinde tanısal anjiyografi yapılması önerilmektedir.^[12] Tablo 2’de listelenen yüksek risk kriterlerine sahip hastalarda, pandemi boyutunun arttığı günlerde klinik şüphe olmasa dahi asemptomatik pozitif birey olabilecekleri düşünülerek maksimal kişisel koruyucu ekipman altında (seviye 3) erken (<2 saat) koroner anjiyografi ve gerekirse revaskülarizasyon işlemi gerçekleştirilmelidir. Başarılı

HASTA	PERSONEL VE İŞLEMDE BULUNMAYAN DOLAŞAN HEMŞİRE	OPERATÖR
Cerrahi maske 	FFP2 veya N95 Maske 	FFP2 veya N95 Maske 
	Steril olmayan eldiven 	Üst üste giyilmiş 2 Steril eldiven 
	Bone 	Bone 
	Sıvı geçirmeyen önlük 	Sıvı geçirmeyen önlük 
	Sıçratmayı önleyici Gözlük 	Sıçratmayı önleyici Gözlük 
	Yüz koruyucu maske 	Yüz koruyucu maske 

Şekil 2. COVID-19 pandemisi döneminde kateter laboratuvarında operatörün ve dolaşan hemşire ve yardımcı personelin kullanması gerekli olan ekipmanlar*.^[5] *Bu öneriler Kateter laboratuvarında mutlak alınması gerekli önlemler için belirtilmiş olsa da benzer korumanın özellikle COVID-19 pozitif hasta ile doğrudan temas kuracak yüksek riskli gruplar (Resusitasyon yapacak Kardiyoloji Uzmanları ve Yoğun Bakım Hemşireleri) için de uygulanması gereklidir. Kateter laboratuvarında kullanılan malzeme ve kıyafetler Şekil 1’de belirtilen ve T.C. Sağlık Bakanlığı’nın da önerdiği sıralama ile giyilmeli ve çıkarılmalıdır.

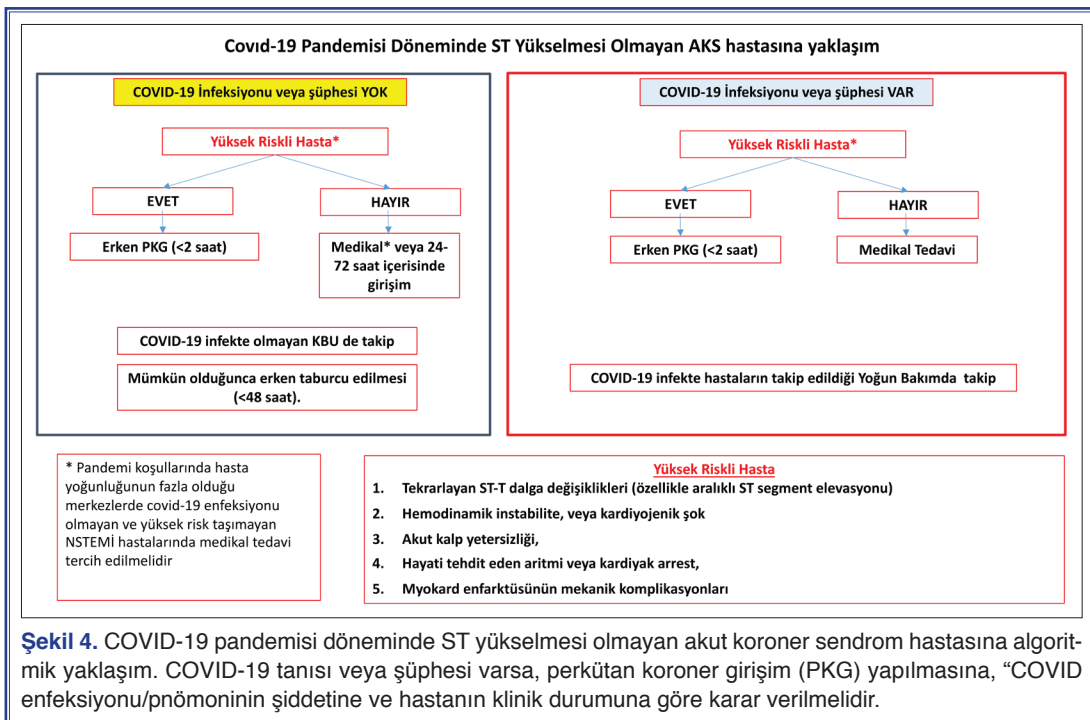
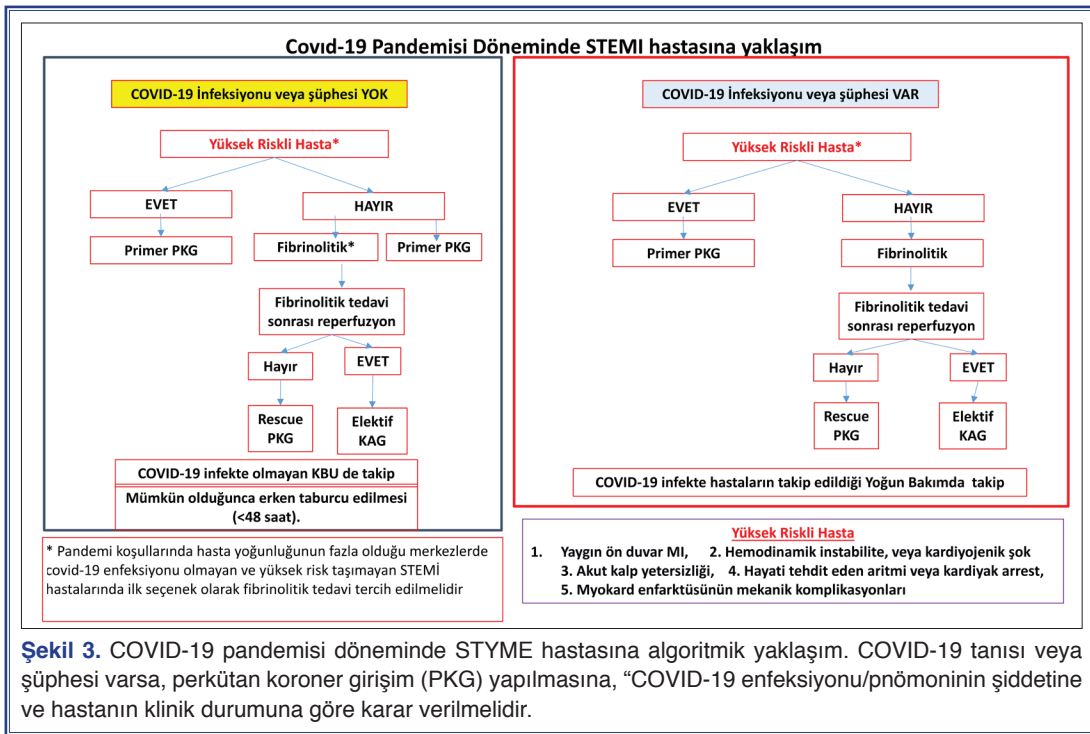
girişim uygulanan hastalar COVID-19 testinin negatif çıkması durumunda bulaşma riskini azaltmak için mümkünse ertesi gün taburcu edilmelidir.

Yüksek risk taşımayan STYO-AKS hastalarının, pandemi boyutunun yoğun hissedildiği yerlerde COVID-19 tanısı dışlansa bile optimal medikal tedavi ile izlenmesi tercih edilmelidir. Ancak, medikal tedavi altında iskemik semptomların ve bulguların devam etmesi durumunda girişim düşünülmelidir. Pandemi etkisinin az hissedildiği hasta yoğunluğunun fazla olmadığı yerlerde ise normal şartlarda olduğu gibi 24-72 saat içerisinde koroner anjiyografi düşünülebilir. Dolayısıyla, bu hastalar kateter laboratuvarına alınmadan önce COVID-19 testinin yapılması için gerekli zamana sahiptir. Hızlı sonuç veren testler veya akciğer BT bulgularına göre COVID-19 tanısı veya şüphesi dışlanıyorsa, etkin sterilizasyonun sağlandığı bir laboratuvar da anjiyografi yapıp aynı seansta girişim uygulanabilir. Bu yaklaşım, hastaların hastane içi yönetimlerinin bir an önce sonlandırılması ve hızla eve gönderilmesi açısından tercih edilebilir.

Algoritmik yaklaşım Şekil 4’te özetlenmektedir.

2. Aktif COVID-19 olan ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom olgusuna yaklaşım

Aktif COVID-19 hastalarında, kardiyoloji uzmanları açısından en zor durum COVID-19’a bağlı miyokart hasarı ile plak rüptürüne bağlı AKS arasında ayırıcı tanı yapmaktadır. Aktif COVID-19 olgularında viral enfeksiyonun koroner nedenli olmayan miyokart hasarına sebep olabileceği bilinmektedir.^[13,14] Hastalığın seyrinde akut enflamasyon, solunum yetersizliği ve hipoksi nedeniyle de tip 1 veya tip 2 ME gözlenebilir.^[15,16] COVID19’lu hastalarda hiçbir kardiyak yakınma olmasa dahi, özellikle “yüksek duyarlı” troponin değerinin yükseldiği gösterilmiştir.^[15,16] Troponin yüksekliği çoğunlukla miyokart hasarı lehine olsa da, diğer birçok viral hastalıkta olduğu gibi COVID-19 enfeksiyonunda da bu durumun koroner dışı birçok potansiyel nedeni ve mekanizması bulunmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunda miyokarditin özgül bir tedavisi olmadığı için, klinik ve EKG bulgularına göre



AKS şüphesi yoksa, hastalardan troponin istenmesi, “koroner yoğun bakım servisine enfekte bir hastayı yatırmaktan girişimsel anjiyografiye kadar sağlık personelinin enfeksiyon riskini de artıran” bir dizi gereksiz tetkik ve tedavi uygulamasını da beraberinde getirecektir. Bu nedenle, sağlık personelinin ve başta

koruyucu ekipman olmak üzere sağlık malzemesinin etkin kullanımının öncelikli olduğu mevcut pandemi koşulunda COVID-19 tanısı veya şüphesi olan hastalarda AKS klinik ve/veya EKG bulguları yoksa troponin ve diğer kardiyak enzim tetkiklerinin istenmesi önerilmemektedir.^[17]

Tablo 4. Trombolitik tedavinin kesin kontrendikasyonları^[7]

İntrakraniyal kanama öyküsü ve herhangi bir zamanda kaynağı belirsiz inme
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme (inmenin ilk 4.5 saati hariç)
Santral sinir sistemi hasarı veya neoplazisi veya arteriyo-venöz malformasyon
Son bir ay içinde geçirilmiş majör travma, cerrahi veya kafa yaralanması
Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama
Aktif iç organ kanaması veya kanama diyatezi (menstrüasyon kanaması hariç)
Aort diseksiyonu
Son 24 saatte bası yapılamayan ponksiyon (ör. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)

COVID-19 tanı algoritmasında neredeyse rutin istenen akciğer BT çekimi sırasında; AKS şüphesi olan hastalarda olanaklar el veriyorsa koroner BT anjiyografi ile de koroner etiyojinin dışlanması ya da doğrulanması mümkün olabilir. Yine troponin yüksekliğinin görülebildiği pulmoner emboli şüphesi olan olgularda pulmoner BT anjiyografi fayda sağlayabilir. Pulmoner emboli hastasında gelişebilen pulmoner enfarktüs görüntüsü COVID-19 pnömonisi ile karışabileceği için bu hastalarda pulmoner BT anjiyografi tanısal anlamda da katkı sağlayabilir.^[10]

COVID-19'lu hastada AKS'nin tipik klinik ve EKG bulguları mevcut olmasına rağmen Tablo 2'de gösterilen yüksek risk bulguları yoksa, acil anjiyografi ve girişim endikasyonu olmadığı düşünülmelidir. Bu hastalar AKS'ye yönelik optimal medikal tedavi altında kesin COVID-19 hastaları için ayrılmış yoğun bakımda kardiyolog denetiminde izlenmeli, sadece medikal tedaviye dirençli iskemik semptomların gelişmesi durumunda 3. seviye korunma tedbirleri altında kateter ve girişim düşünülmelidir. İzlem sırasında kardiyak yakınması ve/veya iskemi bulguları olmayan hastalar enfeksiyonun iyileşme bulguları gözlemlendiğinde, PCR testi negatif olduktan sonra gerekli görülmesi halinde elektif olarak girişimsel işleme alınabilirler.

Ancak AKS tanısı kesin ve Tablo 2'de gösterilen yüksek risk kriterleri mevcut ise; COVID-19 pozitif bir hasta gerekli maksimum önlemler altında (seviye 3) girişimsel işleme alınabilir. Yukarıda vurgulandığı şekilde bu hastaların özel olarak ayrılmış bir laboratuvarında işleme alınması, bu şekilde "ayrılmış" bir laboratuvarın olmadığı kurumlarda hastanın "bu amaçla ayrılmış" laboratuvarı olan bir hastaneye nakledilmesi düşünülmelidir. Kateter laboratuvarına alınan COVID-19 hastasında Tablo 3, Şekil 1 ve Şekil 2'de belirtilen önlemlere mutlaka uyulmalıdır. Algoritmik yaklaşım Şekil 4'te özetlenmektedir.

Ağır pnömoni tablosu olan kesin COVID-19 hastasında girişimsel işlemlerin ertelenmesi düşünülmelidir.

Yapısal kalp hastalığı olan bireylere uygulanacak invazif girişimlere yaklaşım ve önceliklerin belirlenmesi

Yoğun COVID-19 gündemi ve hasta yükü altında, yapısal kalp hastalıklarına yönelik girişimler sıklıkla ertelenmektedir. Bu hastalıkların önemli bir bölümü girişim açısından "acil" değildir. Ayrıca "yapısal girişimler" genellikle kompleks, çoklu malzemenin kullanıldığı, anestezi/sedasyon ve TÖE uygulamasını ya da girişim sırasında "acil cerrahi müdahaleyi" gerektirebilen uygulamalardır. Dolayısıyla "erteleme" stratejisi genel olarak uygundur. Ancak ciddi aort darlığı ile birlikte tedaviye dirençli NYHA sınıf III-IV semptomları veya tekrarlayan senkop atakları olan hastalara planlanan girişim ertelenmemelidir. Bu hastalarda yatış ve yoğun bakım işgal süreleri ile temas eden personelin daha az olması sebebiyle COVID-19 sürecinde "transkateter" replasmanın (TAVI) tercih edilmesi daha akılcıdır. Bir başka "en kısa zamanda" müdahale gerektiren yapısal kalp kapak hastalığı ciddi mitral darlığıdır. Tedaviye dirençli ve NYHA sınıf III-IV semptomları olan ciddi mitral darlığı varlığında; ayrıca ciddi mitral darlığı olan gebelerde işlem ertelenmemelidir. Tüm bu hastalarda tekrarlayan testler ile hastanın COVID-19 "negatif" olduğunun ortaya konması, işlemlerin mümkün olduğu kadar genel anestezi ve TÖE olmadan gerçekleştirilmesi, hastane yatışlarının mümkün olan en kısa sürede tutulması gerekir. COVID-19 "pozitif" hastaların ise tercihen bu hastalara "atanmış" laboratuvarı olan merkezlerle gönderilmesi gerekmektedir. Diğer yandan ciddi aort darlığı ve sınıf II-III semptomları olan hastaların "uzaktan da olsa" semptomatik durumlarının izlenmesi önerilir. Bir başka önemli nokta ise pandemi dönemi ve hatta sonrasında kaynakların daha kısıtlı

olabileceği ve bu koşullarda “müdahale” endikasyonlarını değerlendirirken “kaynaklar” faktörünü de göz önünde bulundurmanız gerektiğidir.

Entübasyon, trakeal aspirasyon ve kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında dikkat edilmesi gereken unsurlar

Entübasyon, trakeal aspirasyon ve kardiyopulmoner resüsitasyon işlemleri sırasında enfeksiyonun personele yayılımını tetikleyecek sekresyonlar havaya yayılabilir.^[2,15] Hâlihazırda entübe edilmiş ve kapalı bir dolaşım ünitesine bağlanmış hastalarda bulaş riski göreceli olarak daha azdır. Bu nedenle, entübasyon endikasyonu sınırdaki hastalarda kateter laboratuvarına almadan önce “elektif entübasyon” düşünülebilir.^[2] Entübe bir hasta, kateter laboratuvarına transport ventilatörü ile HEPA filtrelili bir kapalı bir sistem içinde alınmalıdır. Bu hastalardaambu ile solunumdan kaçınılmalıdır. Kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında da bulaş riskini en aza indirecek şekilde 3. seviye korunmalı bir şekilde resüsitasyon yapılmalıdır. Bu hastalarda, yüz üstü (prone) pozisyonda kardiyopulmoner resüsitasyon düşünülebilir.^[18] Resüsitasyon, anestezi ve yoğun bakım personeli ile koordineli bir şekilde bulaş riskini en aza indirecek şekilde “takım anlayışı” içerisinde gerçekleştirilmelidir.

Kateter laboratuvarı dışında gerçekleştirilebilecek işlemlerin yatak başında uygulanması

Pandemi sırasında hastaları kateter odasına naklemeden, enfeksiyonun yayılma ve kateter odasının enfekte olma riski nedeniyle; perikardiyosentez, pulmoner arter kateterizasyonu, santral ven kateteri yerleştirilmesi ve intraaortik balon pompası takılması gibi işlemlerin yatak başında maksimum koruyucu önlemler ile yapılması önerilir.

İyileşmiş (antikor gelişen) COVID-19 PCR testi negatifleşmiş olgularda girişim

Bu hastalarda girişimsel işlemler için pandemi öncesindeki önerilerimiz geçerli olacaktır. Ancak, sağlık personelinin etkin kullanılmasının zorunlu olduğu salgın döneminde iş yoğunluğunun fazla olduğu merkezlerde bu hastalara planlanan elektif girişimlerin de ertelenmesi gerekebilir. Salgın döneminde sağlık personelinin enfeksiyon riski en yüksek meslek grubu olması sebebiyle hastalığı birbirimize bulaştırma riskini de dikkate almamız gerekir. İlginçtir ki, enfekte

olan sağlık personelinin çoğunluğu COVID-19 pozitif hastalar için ayrılmış serviste değil diğer servislerde çalışmaktadır.^[9] Bu da kişisel koruyucu ekipmanın ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir. Dolayısıyla, COVID-19 pozitifliği tespit edilen hastalar ile temasta olan tüm sağlık personelinin ve çevresindekilerin semptomu olmasa bile PCR testlerinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir.

Uzlaşma ve sonuç

SARS-CoV-2 ve etkileri, salgının başlamasından bu yana sadece 3–4 aylık bir süre geçmesi sebebiyle halen çok iyi bilinmemektedir. Pandemi hakkında her gün yeni bilgiler ve deneyimler elde edilmektedir. Yukarıdaki öneriler; mevcut deneyimler ve yayınlar eşliğinde en akılcı yaklaşımı bulmak, konu hakkında bir standardizasyon sağlamak ve meslektaşlarımıza yol göstermek amacıyla yazılmıştır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de negatif basınçlı kateter laboratuvarlarının sayıca azlığı ve kişisel korunma ekipmanlarındaki kısıtlıkların girişim sırasında bulaş riskini artırdığını bilmeliyiz. Bu sebeple özellikle salgının yayılım hızının artış gösterdiği şehirlerimizde girişimsel yaklaşım yerine konservatif medikal yaklaşımın öne çıkarılması için gayret edilmelidir. Sağlık personelinin korunması, hasta için mümkün olan en iyi yolun izlenmesi ve sağlık sistemlerinin bu zor koşullarda en efektif şekilde kullanılması temel amaçlarımızdır. Yeni bilgiler eşliğinde önerilerimiz güncellenecektir.

Özet

- COVID-19 pandemisi döneminde sağlık personelinin korunması ve kaynakların etkin kullanılması önceliklidir.
- Olası veya kesin COVID-19 hastaları için mümkünse “ayrılmış” kateter laboratuvarları kullanılmalı, işlem sırasında ve sonrasında personelin korunması ve ortam sterilizasyonuna maksimum önem verilmelidir.
- Salgın döneminde koroner ve yapısal kalp hastalarında “acil olmayan” girişimlerin ertelenmesi ve genel olarak optimal medikal tedaviyi ön plana alan “muhafazakar yaklaşım” tercih edilmelidir.
- Olası veya kesin COVID-19 olan STYME hastalarında kardiyovasküler açıdan yüksek risk kriterleri yoksa öncelikle trombolitik tedavi düşünülmelidir. Yüksek riskli hastalar, trombolitik tedaviye uygun olmayanlar veya yeterli yanıt vermeyenler kateter işlemine alınabilir.

• ST yükselmesi olmayan AKS'li "stabil" hastalar öncelikle medikal tedavi ile izlenmelidir. Bu hastalardan yüksek riskli olanlar hemodinamik durumları elveriyorsa COVID-19 testi sonuçlanana kadar bekletilebilir. Hemodinamik olarak "yüksek riskli" seyreden ve COVID-19 şüphesi olanların ise COVID-19 "po-

zitif" hasta gibi kabul edilerek maksimum korunma önlemleri ile laboratuvara alınması tercih edilmelidir.

Sonuçta raporumuzdaki "genel prensipler" pandemi süresince yol gösterici olmalı ancak "bireyselleştirilmiş yaklaşım" esas alınmalıdır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>. Accessed Apr 24, 2020.
2. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020 Mar 16. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
3. Biondi-Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. *Minerva Cardioangiolog* 2020 Mar 9. [Epub ahead of print], doi: 10.23736/S0026-4725.20.05250-0.
4. Liang T. Hand book of COVID-19 Prevention and treatment. Available at: <https://video-intl.alicdn.com/Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf>. Accessed Apr 24, 2020.
5. Romaguera R, Cruz-Gonzales I, Ojeda S, Javier Jiménez-Candil, Calvo D, Seara JG, et al. Consensus document of the Interventional Cardiology and Heart Rhythm Associations of the Spanish Society of Cardiology on the management of invasive cardiac procedure rooms during the COVID-19 coronavirus outbreak. *Revista Espanola de Cardiologia* 2020 Mar 3. [Epub ahead of print], doi: 10.24875/RECICE.M20000116.
6. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, et al. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients with Severe Emergent Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Epidemic. *Circulation* 2020 Mar 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–77.
8. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00134-020-05993-9.
9. Zhang 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 Apr 3. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa266.
10. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, Chai WZ, Zhang S. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur Heart J* 2020 Mar 31. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa258.
11. Szerlip M, Anwaruddin S, Aronow HD, Cohen MG, Daniels MJ, Dehghani P, et al. Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) Members and Graduates. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 Mar 25. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ccd.28887.
12. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
13. 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;395:497–506.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
15. Januzzi JR. Troponin and BNP Use in COVID-19. *Cardiology Magazine*. American College of Cardiology. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-COVID19>. Accessed Apr 24, 2020.
16. Driggin E, Madhavan VM, Bikdeli B, et al. Driggin E, Madhavan VM, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JACC state art review*. *Journal of the American College of Cardiology* Mar 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
17. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Mar 10. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
18. Wei J, Tung D, Sue SH, Wu SV, Chuang YC, Chang CY. Cardiopulmonary resuscitation in prone position: a simplified method for outpatients. *J Chin Med Assoc* 2006;69:202–6.

COVID-19 hastasında kalp yetersizliği nasıl yönetilir?

COVID-19 hastalarına ilişkin ilk yayında olguların %15'inde kardiyovasküler hastalık, %12'sinde akut kardiyak hasar bildirilmiştir.^[1] Zhou ve ark.^[2] COVID-19 ile başvuran hastaları geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, izlemde %23 hastada kalp yetersizliği (KY) gözlenmesine rağmen ölümlerle sonlanan olguların %52'sinde KY olduğunu belirlemiştir. Amerika Birleşik Devletlerinden yayınlanan 21 hastalık bir olgu serisinde bilinen KY oranı %42.9'dur. Hastaların yarısının kaybedildiği bu seride; (1) izlem sürecinde ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında global azalmaya ek olarak klinik kardiyojenik şok tablosunda olanlar, (2) kreatinin kinaz veya troponin düzeylerinde artış saptananlar veya (3) sistolik disfonksiyon öyküsü olmaksızın santral venöz oksijen saturasyonu <%70 olan hastalar olarak tanımlanan kardiyomiyopati %33 olguda gözlenmiştir.^[3] Bu veriler, kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar gibi KY olan hastaların da mortalite açısından yüksek riskli olduğunu göstermektedir. Enfeksiyon sürecinde kalp hasarı tespit edilmesi üzerine yayınlar daha fazla olmakla birlikte, bilinen KY'si olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun yönetimi ile ilgili yeterli veri yoktur. Shi ve arkadaşlarının mortalite ve kalp hasarı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmasında, hastaların %4'ünde kronik KY olduğu gözlenmekle beraber, kalp hasarı açısından değerlendirildiğinde troponin düzeyleri artan hastalar arasında bilinen KY oranının daha fazla olduğu izlenmiştir (%14.6'ya karşı %1.5, $p<0.001$)^[4] COVID-19 hastalarında altta yatan KY'nin mi alevlendiği, yoksa yeni bir KY tablosunun mu geliştiği konusu net değildir.^[5]

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda klinik tablo genellikle akut solunum yetersizliği şeklindedir ve görüntülemelerde buzlu cam manzarası eşliğinde ARDS'ye kadar ilerleyebilir. Bu tablo akut KY ile hastaneye başvuran hastalardan çok da farklı değildir.^[6] Dolayısıyla, akut pulmoner ödem tablosunda başvuran hastalarda tek başına kalbe bağlı sebepler olabileceği gibi, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili veya karışık sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde bilateral akciğer tutulumu, özellikle periferik yerleşimli buzlu cam görünümü ve konsolidasyon alanları COVID-19 enfeksiyonunu akla getirmelidir.

Tek bir odaktan başlayıp hızla iki taraflı akciğer tutulumuna ilerleyen tutulumlar enfeksiyon lehinedir. Plevral efüzyonla sık olarak karşılaşılmaktadır.^[7] Viral pnömoniler ile ilişkili ARDS tablosunda, ekokardiyografi ve brain natriüretik peptit (BNP) seviyeleri ile ayırıcı tanıya gitmek mümkündür.^[8] Ancak, Chen ve ark. klinikte takip ettikleri 120 hastanın verilerini değerlendirdiklerinde, hastaların %27.5'inde yükselmiş NT-proBNP seviyelerine ek olarak %10 hastada troponin seviyelerinde de artma olduğunu ve bu verilerin akut kardiyak hasar olarak değerlendirildiğini belirtmişlerdir.^[9] Akut kalp hasarının tanısında ekokardiyografinin rolü daha belirleyici olabilir.

Tüm diğer enfeksiyonlar gibi, COVID-19 enfeksiyonunun da KY'yi kötüleştirme potansiyeli mevcuttur. Halen COVID-19 için bir aşı olmasa da, KY olan tüm hastalarda grip ve pnömoni aşuları önerilmelidir. Bu aşular COVID-19 enfeksiyonunu önlemese de oluşabilecek ikincil enfeksiyonları önlemede önemlidir.

Bilinen KY olan hastalar COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye başvurduklarında hastalığın seyrine göre yaklaşım uygulanmalıdır. ACE inhibitörü, ARB, anjiyotensin reseptör blokleri-neprilisin inhibitörü (ARNI) ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) gibi mortalite üzerine etkisi kesinleşmiş tedavilerinin kesilmesini gerektirecek kesin bir kanıt elimizde bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili ayrıntılı değerlendirmeler bu yazının ilgili bölümünde bulunabilir.

Hafif dereceli enfeksiyonu olan hastaların mutlaka hastaneye yatırılması gerekmemekle birlikte, bu hastalarda enfeksiyonun kontrolü ve yayılımının önlenmesi amacıyla izolasyon sağlanmalıdır. Hastalığın tedavisinde semptomatik tedavi ve anti-piretikler verilmelidir. Gelişebilecek komplikasyonlara ait belirti ve bulgular konusunda bilgi sahibi olmalı, bu belirti ve bulgular saptandığında hastanın sevk edilmesi sağlanmalıdır. Hafif dereceli enfeksiyon ile birlikte KY olan hastalarda tedavi yaklaşımında herhangi değişiklik yapılmamalıdır.

Orta dereceli enfeksiyonu olan hastalar (pnömoni-si olan, ancak oksijen desteğine ihtiyaç duymayanlar) mutlaka izole edilerek yakın monitorizasyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda hastalığın gidişinin yakından

izlenmesi önemlidir. Hastaların KY tedavisinde değişiklik yapmaya ihtiyaç olmamakla birlikte, bu hastalar da pnömoniye ikincil oluşabilecek kardiyak komplikasyonlar açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Ateş ve solunum yolu enfeksiyonu ile beraber solunum sayısının dakikada 30'un üzerinde seyrettiği, ciddi solunum sıkıntısı çeken ya da oda havasında oksijen saturasyonu ≤ 93 olan hastalar 'ciddi enfeksiyonlu' olarak değerlendirilir ve ARDS açısından yakın takip gerektirirler. Bu hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı geliştiginde uygulanan yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP), intratorasik basınç artışına neden olarak venöz dönüşün azalmasıyla sağ ventrikül dolumunu, dolayısıyla kalp debisini düşürür.^[10] Akut solunum yetersizliği olan hastalarda PEEP uygulamasının sol ventrikül kompliyansını düşürdüğü de bilinmektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında böyle bir durum gelişirse yeterli kalp debisinin sağlanması açısından daha dikkatli olmalıdır. ARDS ve sonrasında gelişebilecek sepsis/septik şok tablolarında bu hastaların ACE inhibitörü, ARB, ARNI, beta bloker, MRA ve diüretikler gibi hipotansif olmasına yol açabilecek tedavileri kesilebilir. Ciddi enfeksiyonlu COVID-19 hastalarında akut böbrek yetersizliği de oldukça sık izlenmektedir ve kreatinin düzeylerinin yükseldiği hastalarda böbrek işlevleri üzerine etkili olabilecek diüretik, ACE inhibitörü, ARB, ARNI ve MRA tedavileri gereklilik halinde kesilebilir.

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda tabloya eşlik eden kardiyak bir etmen olup olmadığı da net olarak ortaya konmalıdır. Kardiyak etmenlerin varlığı, hastalarda mekanik solunum desteği, dolaşım desteği verilmesi ya da dolaşım desteğinin şeklinin (veno-venöz ECMO, venö-arteryal ECMO) belirlenmesi açısından belirleyici olacaktır. ARDS ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda ECMO'nun yeri de sınırlıdır.^[11] ECMO, Dünya Sağlık Örgütü tarafından sadece uzmanlaşmış, enfeksiyon korunma ve kontrolü sağlayabilecek merkezlerde önerilmektedir.^[12] ECMO ile ilgili deneyimler 2009 H1N1 pandemisinden gelmektedir. Viral pnömoni ile seyreden bu salgında tüm tedavilere (mekanik ventilasyon, nöromüsküler blokaj, prone pozisyon) dirençli hipoksemide ECMO'nun hayat kurtarıcı olabildiği görülmüştür.^[13] COVID-19 pandemisi sırasında da Güney Kore ve Japonya'da 50'den fazla hastaya ECMO tedavisi uygulanmış, bazı olgularda başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir kılavuzda ECMO'nun yalnızca konu ile ilgili deneyimi olan merkezlerde uygulanması gereği vurgulanmış, deneyimi olmayan merkezlerin ise bu tedavi yöntemine başvurmaması önerilmiştir.^[14]

ARDS ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda, özellikle dirençli hipoksik olgularda ($PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg ve/veya $pH < 7.25$) venö-venöz ECMO'nun çoklu organ yetersizliği gelişmeden uygulanması önerilmektedir. Miyokardit ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda özellikle venö-arteryel ECMO yöntemi tercih edilmelidir. ECMO kararı olgu özelinde ve ekibin deneyimi göz önünde bulundurularak verilmelidir. İleri yaş, çoklu komorbidite varlığı ve çoklu organ yetersizliği ECMO için kontrendikasyonlardır. Yine 7 günden uzun süredir ventilatör desteğinde olan olgulara uygulanmaması önerilmektedir. Yirmi bir günü geçen ECMO uygulanmasında hastada iyileşmesi söz konusu değilse, desteğin sonlandırılabilceği bildirilmiştir.^[14] ECMO ile güncel bilgilere Ekstrakorporal Yaşam Desteği Organizasyonun (ELSO) <https://elso.org> adresinden ulaşılabilir.

COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların kalp yetersizliği tedavisi ile etkileşimleri

COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde lopinavir, ritonavir, favipiravir, hidroklorokin ve azitromisin yaygın olarak kullanılmaktadır. Antiviral olarak kullanılan liponavir ve ritonavirin en dikkat çeken yan etkileri ileti sistemi ile ilişkili olup, PR mesafesinde uzama ve atriyoventriküler blok bildirilmiştir. Bu nedenle, tedavi öncesi ve sonrası izlemde hastanın EKG tetkikinin yapılması önerilmektedir. Pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) tedavisinde kullanılan endotelin reseptör antagonistleri (ERA), sildenafil, tadalafil ve riociguat ile etkileşime girmektedir. Favipiravir ise tedavide kullanılan bir diğer antiviral ilaçtır. PAH tedavisinde kullanılan treprostinil ile etkileşimi bildirilmiştir.

Hidroklorokin kardiyak yan etkileri olan bir ilaçtır. Etkileri iki gruba ayırmak mümkündür: akut toksisite (yüksek doza maruziyette söz konusu) ve kronik toksisite (uzun süreli ilaç kullananlarda izlenir). Uzun süreli kullanımda miyokart toksisitesi, sol ventrikül hipertrofisi gibi yan etkilerden bahsedilmektedir. COVID-19 hastalarında göreceğimiz ise yüksek doz ilaç kullanımına bağlı akut etkidir. Negatif inotropi ve periferik vazodilatasyonun yanı sıra ileti sistemi üzerine olan etkileri dikkatle izlenmelidir. Sodyum/potasyum/kalsiyum kanal blokajı yaparak QT mesafesinin uza-

masına, atriyoventriküler blok, hasta sinüs sendromu, dal bloğu gelişimine neden olabilir. Özel-likle QT mesafesini uzatan ilaç (amiodaron) ve kalp ileti sistemine etki eden ilaç (beta bloker, ivabradin, digoksin) kullanımını mevcut ise hastalar yakından izlenmelidir. Yine digoksinin kan düzeyini artırabileceği için ilacın kan düzeyi kontrolü yapılmalıdır.^[15] Azitromisin makrolid grubu bir antibiyotik olup EKG’de QT mesafesini uzatabilmektedir. Kalp yetersizliği hastaları eğer QT mesafesini uzatan bir ilaç kullanmakta ise (örn. amiodaron) ilaç etkileşimi göz önünde bulundurulmalı ve gerekiyorsa bu ilaçlara ara verilmelidir.

COVID-19 enfeksiyonunda gelişen ARDS’ye bağlı akut kor pulmonale

ARDS ile ilişkili olarak çeşitli derecelerde sağ KY gözlenebilir ve en ciddi formu akut kor pulmonale (AKP) olarak adlandırılır. ARDS hastalarında AKP gelişme olasılığı çalışmalarda %25 civarındadır. AKP tanısı ekokardiyografiyle konur. Sağ ventrikülde aşırı diyastolik yüklenmeyi gösteren sağ ventrikül dilatasyonuna ek olarak, sağ ventrikül sistolik aşırı yüklenmesini gösteren paradoksik septal hareket de izlenir.^[16] Bu hasta grubunda sağ KY gelişmesi hastaların mortalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir ve sağ KY gelişiminin önlenmesi esas olarak amaçlanmalıdır. Bu amaçla, PEEP değerlerinin belli sınırlarda tutulması ve yüzüstü pozisyon verilmesi önerilmektedir.^[17]

COVID-19 pnömonisi ve kalp yetersizliği arasında klinik ve görüntüleme açısından farklar

COVID-19 pnömonisi tanısında toraks BT önemli rol oynar. BT’de akciğerde buzlu cam görünümü COVID-19 için patognomonik olsa da, özgül değildir. BT akciğer görüntüleri sıvı yüklenmiş kalp yetersizliği ve COVID-19 pnömonisinde benzerlikler gösterebilir. Pandemi sırasında akut KY (varolan KY’nin kötüleşmesi veya de novo KY) ile hastaneye başvuran hastaları COVID-19 enfeksiyonundan ayırabilmek, hem bu hastaların izolasyonu hem de erken zamanda doğru tedavi başlamak açısından önem arz etmektedir. Çin’de yapılan geriye dönük bir çalışmada aynı dönemde hastaneye başvuran ve toraks BT yapılan akut KY hastaları ve COVID-19 enfeksiyonlu hastaların klinik ve görüntüleme açısından farkları araştırılmıştır.^[18] Bu çalışmaya göre her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yokken, epidemiyolojik temas öyküsü ve ateş veya solunum semptomları COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda daha fazla gözlenmiştir. Ok-

sijen saturasyonu COVID-19 grubunda daha düşük olma eğilimindedir. Beyaz küre sayısı COVID-19 grubunda KY’ye göre daha düşüktür. Toraks BT’de buzlu cam opasitesi, konsolidasyon, ‘crazy paving’ (Arnavut kaldırımı) işareti ve lobüler-septal kalınlaşma her iki durumda da benzer oranda görülmüştür. Akciğer lezyonlarının periferik dağılımı COVID-19 pnömonisinde daha fazla gözlenirken, lezyonların merkezi ve aşamalı (‘stepwise’) dağılımı akut KY’de daha fazla izlenmiştir. COVID-19 grubunda dairesel akciğer lezyonları daha fazladır. Toraks BT’de pulmoner ven konjesyonu, kalp büyümesi ve plevral efüzyon sadece akut KY olgularında gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları klinisyeni yönlendirmesi açısından önemlidir. Tablo 1’de akciğer BT’de COVID-19 pnömonisi ve KY arasındaki benzerlikler ve farklar özetlenmiştir.

KY tanısında kullanılan NT-proBNP, COVID-19 pnömonisinde–özellikle sepsis eşlik ediyorsa–yükselebileceği için bu biyobelirtecin tek başına yüksekliği (diğer klinik ve görüntüleme bulguları yoksa) klinisyeni KY tanısına sevk etmemelidir.^[19]

Tablo 1. Göğüs bilgisayarlı tomografisinde COVID-19 pnömonisi ve kalp yetersizliği arasında benzerlikler ve farklar

Özellik	COVID-19	Kalp yetersizliği
Buzlu cam görüntüsü	+++	+++
‘Crazy paving’ işareti	++	++
Konsolidasyon	+++	+++
Septal kalınlaşma	+++	+++
Periferik dağılım	+++	+
Santral, basamaklı dağılım	+	+++
Dairesel lezyon	+++	+
Üç veya daha fazla lob tutulumu	+++	+++
Bilateral görünüm	+++	++
Peribronkovasküler kalınlaşma	+++	+
Pulmoner ven konjesyonu	–	+++
Kardiyomegali	–	+++
Plevral efüzyon	+	++
Kalp yetersizliği tedavisi ile düzelme	–	+++

‘Crazy paving’: Arnavut kaldırımı işareti. Buzlu cam görüntüsüyle birlikte interlobular ve intralobular septal kalınlaşmanın görülmesi.

COVID-19 pandemisi sırasında kronik kalp yetersizliği (KKY) olgularında dikkat edilmesi gereken noktalar

1. Tüm KY hastaları ACE-I/ARB/ARNI/BB/MRA ilaçlarına değiştirmeden devam etmelidir.

2. Kronik KY hastaları evde günlük kilo ve ödem takiplerini yapmalıdır. Eğer artış olursa doktorları ile iletişime geçmelidir.

3. Pandemi sırasında mobilizasyon azalacağı için evde azami egzersiz yapılması özendirilmelidir.

4. KY tedavileri optimal düzeyde ve hastalar stabil ise kontrol randevuları ileri bir tarihe ertelenebilir.

5. KY tedavisi up-titrasyon aşamasında olan hastalar, telefon ile iletişime geçilerek kan basıncı ve nabız sayıları sorgulanıp tedavi dozları artırılabilir.

6. Özellikle böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda ACE-I/ARB veya ARNI ile birlikte MRA ilaçları up-titre edilirken, yakın zamanda kontrole gelebileceği dikkate alınarak potasyumdan fakir diyet önerilmelidir.

7. Kronik KY hastaları için teletıp kullanılması hastaneye gelişleri azaltmanın yanında uzun dönem kontrol gerektiren bu hastaların da gereksinimlerini karşılayabilir.

COVID-19 pandemisi sırasında akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) olgularında dikkat edilmesi gereken noktalar

1. Pandemi döneminde kötüleşen KY semptomları ile başvuran hastalarda, ateş, öksürük gibi tipik bulgular olmasa da, ayırıcı tanıda COVID-19 enfeksiyonu mutlaka düşünülmelidir.

2. Özellikle COVID-19 olgularının sık olduğu yerlerde, dekompanse KY nedeni ile hastaneye yatırılacak hastalara COVID-19 tanısı dışlanana kadar izolasyon yapılmalıdır.

3. KY semptomları ile birlikte ateş, öksürük, solunum güçlüğü olan hastalara akciğer BT ve RT-PCR ile

virüs testi yapılmalı, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları uzmanlarına danışılarak hasta izlenmelidir. Test sonuçları çıkana kadar ampirik olarak antiviral tedavi ile birlikte ADKY tedavisi başlanmalıdır.

4. COVID-19 enfeksiyonu sırasında ADKY tanısı klinik dikkate alınarak konmalıdır. Klinik bulgular desteklemiyorsa, serumda NT-proBNP seviyesinin tek başına yüksekliği ADKY düşündürmemelidir ve gereksiz ileri test yapılmasına neden olmamalıdır.

5. COVID-19 enfeksiyonundan şüphe edilen veya saptanan ve ADKY ile yatırılan hastaların standart KY tedavileri başka bir kontrendikasyon yoksa kesilmemeli ve de novo KY ile yatan hastalarda endikasyonlar dahilinde bu ajanlar başlanmalıdır.

6. COVID-19 enfeksiyonu ile birlikte ADKY ile yatırılan hastalarda profilaktik antikoagülasyona Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon uzmanlarıyla görüşülerek-kontrendike olmadıkça-mutlaka başlanmalıdır. Profilaksi için tercih edilmesi gereken ajan düşük molekül ağırlıklı heparinlerdir.

7. COVID-19 enfeksiyonu ve ADKY ile yatan hastalarda, kan basıncı ve oksijen saturasyonu düşüşü ile birlikte solunum zorluğu gözlenmesi durumunda ayırıcı tanıda 'akut pulmoner emboli' düşünülmelidir.

8. COVID-19 ile ilişkili ARDS ve kardiyojenik şoktaki hastada venö-arteryel ECMO tersiyer bir merkezde yoğun bakım doktoru ile konuşularak planlanmalıdır.

9. COVID-19 ile ilişkili ARDS için venö-venöz ECMO kullanılan bir hastada kardiyojenik şok gelişirse nispeten düşük akım hızına sahip bir arteryel kondüit eklenmesi yeterli hemodinamik desteği sağlayabilir.

10. Lopinavir/ritonavir, ARNI kullanan hastalarda sakubitril'in aktif metabolit düzeyini artırabilir. COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile lopinavir/ritonavir uygulananlarda hipotansiyona dikkat edilmeli, gerekirse ARNI dozu azaltılmalıdır.

Kaynaklar

- 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;395:497-506.
- 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 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA 2020 Mar 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.4326.

4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 25. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
5. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* 2015;54:2017–9.
6. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev* 2014;23:519–30.
7. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
8. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, Polonsky T, Malhotra A, Talmor D, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007;131:964–71.
9. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020 Mar 5. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
10. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005;9:607–21.
11. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020 Feb 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2342.
12. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected—interim guidance. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed Mar 24, 2020.
13. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J* 2020 Mar 30. [Epub ahead of print], doi: 10.1097/MAT.0000000000001173.
14. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888–95.
15. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* 2018;41:919–31.
16. Bouferrache K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:30–5.
17. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle. *Chest* 2015;147:259–65.
18. Zhaowei Zhu et al. Comparison of clinical and imaging features between patients with heart failure and new coronavirus pneumonia during the epidemic. *Chinese Journal of Cardiovascular Disease*, 2020, 48: Pre-published online.
19. Komiya K, Ishii H, Teramoto S, Takahashi O, Eshima N, Yamaguchi O, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema: a cross sectional study. *Respir Res* 2011;12:83.

COVID-19 enfeksiyonu sırasında miyokardit tanısı nasıl konur ve yönetilir?

Miyokardit farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen tanı konması zorlayıcı bir hastalıktır. Miyokarditin gerçek insidansını belirlemek zordur. Tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilen endomiyokardiyal biyopsi günlük hayatta oldukça düşük oranda kullanılmaktadır.^[1] Gençlerde ani kardiyak ölüm nedenlerinin incelendiği otopsi çalışmalarında miyokardit prevalansı %2–42 gibi oldukça geniş bir aralıkta tespit edilmiştir.^[2] Açıklanamayan non-iskemik dilate kardiyomyopatisi olan erişkin hastaların %9–16’sında biyopsi-kanıtli miyokardit saptandığı, çocuklarda ise bu oranın %46 olduğu bildirilmiştir.^[3,4]

Hafif semptomları olan ve ventrikül işlevleri normal veya hafifçe bozulmuş hastalarda miyokardit genellikle özel bir tedaviye gerek kalmadan kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, olguların %30’unda dilate kardiyomyopati gelişebilir. Dilate kardiyomyopatiye ilerleyen olguların bir kısmı tedavi ile geri dönüşümlü olabilirken, bir kısmında ventrikül

iyileşmesi gerçekleşmez. Miyokarditte prognoz esas olarak alta yatan nedene bağlı olarak değişmektedir. Endomiyokardiyal biyopsi ile tanımlanmış etyolojiye yönelik özgül tedaviler bazı olgularda işe yarayabilmektedir.

Tanı

Miyokarditten şüphelenilen hastalarda kullanılmasında önerilen tanı kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Klinik olarak şüpheli miyokarditte, ≥ 1 klinik bulgunun yanında ≥ 1 tanısal kriter varlığında ve aşağıdakilerin yokluğunda tanı konur:

1. Anjiyografik olarak ≥ 50 koroner darlık
2. Bilinen kardiyovasküler preeksistasyon durumları ya da farklı kardiyak veya klinik patolojilerin (kapak hastalığı, doğumsal kalp hastalığı, hipertiroidizm, vb.) sendromu açıklayabilmesi.

Tablo 1. Miyokarditten şüphelenilen olgularda tanısal kriterler^[5]

Klinik prezentasyon

- Künt göğüs ağrısı, perikardit benzeri veya yalancı-iskemik göğüs ağrısı
- Yeni başlangıçlı (günler içinde veya 3 aya kadar) veya giderek kötüleşen nefes darlığı ve/veya yorgunluk
- Subakut veya kronik (3 aydan uzun süredir) veya giderek kötüleşen nefes darlığı ve/veya yorgunluk
- Çarpıntı ve/veya açıklanamayan aritmi semptomları ve/veya senkop ve/veya engellenmiş ani kardiyak ölüm
- Açıklanamayan kardiyojenik şok

Tanısal kriter

I. EKG/Holter/Stres test

- Yeni saptanmış EKG/ Holter/ stres testinde aşağıdakilerden birinin olması
- Atriyovenriküler blok (I.-III. derece) veya dal bloğu
- ST/T dalga değişikliği (ST-segment yükselmesi veya çökmesi, T dalga inversiyonu)
- Sinus arresti, asistoli, ventriküler taşikardi/fibrilasyon, atriyal fibrilasyon, R progresyon kaybı, anormal Q dalgaları, düşük voltaj, supraventriküler taşikardi

II. Miyokardiyositoliz belirteçleri

- Troponin T/I yükselmesi

III. Kardiyak görüntüleme (ekokardiyografi, anjiyografi, kardiyak MR) işlevsel veya yapısal anormallikler

- Yeni, açıklanamayan sol ventrikül veya sağ ventrikül yapısal veya işlevsel anormallikleri: bölgesel duvar hareket veya global sistolik veya diyastolik işlev bozuklukları (ventrikül dilate olsun olmasın, perikart efüzyonu olsun olmasın, trombüs olsun olmasın)

IV. Kardiyak MR ile doku karakterizasyonu

- Ödem ve/veya geç gadolinyum tutulumu (klasik miyokardit paterni)

Miyokardit tanısı konusunda etyolojide enfeksiyöz, otoimmün, toksik ve immün-aracılı nedenler gibi oldukça geniş bir yelpazede hastalıklar düşünülmelidir. En sık miyokardit nedeni viral enfeksiyonlar olup, miyokardite yol açan başlıca virüsler şunlardır:

Miyokardit tanısı konusunda etyolojide enfeksiyöz, otoimmün, toksik ve immün-aracılı nedenler gibi oldukça geniş bir yelpazede hastalıklar düşünülmelidir. En sık miyokardit nedeni viral enfeksiyonlar olup, miyokardite yol açan başlıca virüsler şunlardır:

RNA virüsleri: Koksakivirüs A ve B, ekovirüsler, poliovirüsler, influenza A ve B virüsleri, respiratuvar sinsiyal virüs, kabakulak, kızamık, kızamıkçık virüsleri, hepatit C virüsü, dengue virüs, sarı humma virüsü, Chikungunya virüsü, Junin virüsü, Lassa ateşi virüsü, kuduz virüsü, insan bağışıklık yetersizliği virüsü (human immunodeficiency virüs, HIV).

DNA virüsleri: Adenovirüsler, parvovirüs B19, sitomegalovirüs, human herpes virüs-6, Epstein-Barr virüsü, su çiçeği virüsü, herpes simpleks virüs, çiçek virüsü, vaksinya virüs.

Viral miyokardit diyebilmek için, histolojik bulguların pozitif viral polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ilişkili olduğunu göstermek gereklidir.^[5]

Koronavirüs ile ilişkili miyokardit

Yukarıda değinilen RNA ve DNA virüslerine ek olarak, hali hazırda tüm dünyada pandemiye yol açan koronavirüs ailesinden SARS-CoV-2 olarak adlandırılan virüs ile enfekte kişilerde miyokardit olguları bildirilmektedir. Şu ana kadar, virüsün kalbi doğrudan enfekte ettiğine dair veri yoktur. Patolojik olarak miyokart tutulumu; ilk kez Çin’de COVID-19 ilişkili ARDS sonucu hayatını kaybeden bir hastadan post-mortem alınan kardiyak biyopsilerle incelenmiştir.^[6] Miyokart dokusunda birkaç interstisyel mononükleer enflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiş, ancak anlamlı histolojik değişiklik gösterilememiştir. Miyokart dokusunun patolojik olarak incelendiği bir diğer olgu İtalya’dan bildirilmiş; ateş ve göğüs ağrısı ile başvurup nazofarengeal sürüntüden COVID-19 enfeksiyon tanısı alan hastanın ekokardiyografik değerlendirilmesinde “reverse Takotsubo sendromu” ile uyumlu sol ventrikül bazal ve mid segmentlerinde hipokinezi tespit edilmiştir.^[7] Kardiyak MRG bulguları miyokardit lehine olan hastaya endomiyokardiyal biyopsi yapılmış ve diffüz T hücre infiltrasyonu,

belirgin interstisyel ödem ve küçük nekroz alanları gösterilmiştir. Viral genom saptanamamış, Takotsubo sendromunda olması beklenen mikrovasküler anormallikler de gösterilememiştir. Bu bulgularla, “akut virüs-negatif lenfositik miyokardit” tanısı konmuştur.

New Orleans’ta üç hastanın otopsisinde; makroskopik olarak kardiyomegali ve sağ kalp boşluklarında genişleme, mikroskobik olarak miyokart dokusunda dağınık, küçük miyosit nekrozu alanları, lenfosit infiltrasyonu ve miyokardiyal ödem gösterilmiş, ancak klasik miyokardit bulguları saptanamamıştır.^[8] Virus partiküllerinin miyokart biyopsisinde gösterildiği ilk olgu İtalya’dan bildirilmiştir.^[9] Kardiyojenik şok gelişen, VA-ECMO ve medikal tedavi sonrasında kardiyak işlevleri iyileşen ama Gram (-) sepsis nedeniyle kaybedilen SARS-CoV-2 miyokardit olgusunun endomiyokardiyal biyopsisinde; düşük düzeyli interstisyel ve endokardiyal enflamasyon, CD-68 pozitif makrofajlar, enflamatuvar hücrelerde artış ve interstisyumda elektron mikroskobu ile viral partiküller (yoğun, yuvarlak virüs zarfı ve yüzeylerinde elektron yoğun spike benzeri yapılar) saptanmış ancak kardiyomiyosit ve endotel içinde koronavirüs gösterilememiştir.

Patolojik incelemelerde belirgin miyokardit bulguları saptanmasa da, özellikle kalp yetersizliği hastalarında enfeksiyonun sebep olduğu akut enflamatuvar yanıt, kalp işlevlerini kötüleştirebilir ve semptomları alevlendirebilir. Troponin yükselmesi COVID-19 hastalarında sıklıkla görülebilmektedir, ancak uzlaşılı raporunun farklı bölümlerinde de belirtildiği gibi sadece troponin yükselmesi miyokardit tanısı koymak için yeterli değildir.

Koronavirüs ailesinin üyeleri olan SARS-CoV ve MERS-CoV miyokarditlerinde olduğu gibi SARS-CoV-2 ile ilişkili miyokarditin klinik özelliklerine ilişkin bilgiler de kısıtlıdır. 2014 yılında MERS-CoV ve SARS-CoV dışı bir koronavirüsle ilişkili fulminan miyokardit olgusu olarak tanımlanan 10 aylık bir erkek bebekte solunum sıkıntısı ve kardiyovasküler kollaps gelişmiş; 1.5 saatlik kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası ECMO desteğine alınan bebek iki gün 2 mg/kg intravenöz immünglobulin (IVIG) ve venö-arteryel ECMO desteği ile düzelmiştir.^[10] SARS-CoV; miyokart hücrelerindeki ACE2 reseptörlerinde down-regülasyona (aşağı yönlü ayarlama) yol açarak miyokart hasarına ve işlev bozukluğuna neden olmaktadır.^[11] İnterferon gama ile indüklenen

Tablo 2. COVID-19'a ikincil gelişen fulminan miyokardit olgularının karşılaştırılması

	Yaş/cinsiyet (ülke)	Semptom/özgeçmiş fizik muayene	Bulgular	Tedavi	Son durum
Olgu 1	37/Erkek (Çin)	* 3 gündür olan göğüs ağrısı, dispne ve diyare * Kan basıncı 80/50 mmHg	* PAAG: Kardiyotorasik indeks 0.70 * Toraks BT: Enfeksiyon+, kardiyomegali, plevral efüzyon * EKG: D-III ve avF'de ST yükselmesi * Koroner BT: Koroner darlık yok * Troponin T >10.000 ng/L, CK-MB = 12.9 ng/L. * BNP = 2,1025 ng/L. * EKO: Sol ventrikül diyastol sonu çapı 58 mm, EF %27, 2 mm perikardiyal efüzyon * Balgamda koronavirüs nükleik asid pozitif	* Metilprednizolon 200 mg/gün 4 gün * İmmunglobulin 20 g/gün 4 gün * Noradrenalin, milrinon * Loop diüretik (torsemit, furosemit) * Piperasilin sulbaktam	* 1 hafta sonra sol ventrikül EF %66 ve kardiyak belirteçlerde anlamlı düşüş
Olgu 2	61/ Erkek (Çin)	* Öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı * Sigara 40 p/yıl, 20 yıldır içmiyor	* PAAC: Bilateral yaygın infiltrasyon, kardiyotorasik indeks üst sınırdadır * Toraks BT: Bilateral yaygın buzlu cam görünümü * EKG: Sinüs taşikardisi, ST yükselmesi yok * Troponin-I 11.37 g/L, Miyogloblin 390.97 ng/mL * NT-proBNP 22600 pg/mL * IL-6: 272.40 pg/mL * EKO: Sol ventrikül diyastol sonu çapı 61 mm, EF %32, tahmini pulmoner arter basıncı 44 * Balgamda koronavirüs nükleik asit pozitif	* Lopinavir-ritonavir * Interferon α-1b * Metilprednizolon * İmmunoglobulin, * Piperasilin-tazobaktam * Sürekli renal replasman tedavisi * ECMO	* 15 gün sonunda sol ventrikül EF %68, sol ventrikül çapları normal aralıkta, kardiyak belirteçler ve IL-6'da belirgin düşme
Olgu 3	53/Kadın (İtalya)	* 1 hafta önce ateş ve öksürük * 2 gündür halsizlik * Kan basıncı 90/50 mmHg * Nabız: 100/dk * sO ₂ : 98% * Bilinen hastalık yok	* EKG: Ekstremité derivasyonlarında düşük voltaj, minimal diffüz ST yükselmesi, V1 ve aVR'de ST depresyonu ve T inversiyonu * EKO: EF: %40, diffüz hipokinezi, perikardiyal efüzyon (11 mm), miyokarda artmış ekojenite + , LVH (septum:14 mm, arka duvar:14 mm), hafif diyastolik disfonksiyon (E/A:0.70, E/e':12) * Lactate: 17.1 mg/dL * Troponin T: 0.24 ng/mL, CK-MB: 20.3ng/mL * N-proBNP: 5647pg/mL * CRP: 1.3 mg/dL * Hiperkalemi, hiponatremi * Koroner anjiyografi: Obsrükatif KAH yok * Kardiyak MRG: EF: %35, T2 ağırlıklı görüntülerde artmış miyokardiyal interstisyel ödem, geç gadolinium kontrastlanması (+) * Nazafaringeal sürüntüde koronavirüs (+)	* Dobutamine (4 gün) * Kanrenon 1x50 mg * Furosemit 25-50 mg/gün * Bisoprolol 1x2.5 mg (5. günde bradikardi nedeni ile kesilmiş.) * Aspirin 2x500 mg * Hidroksiklorokin 2x200 mg * Lopinavir/ritonavir 2x500 mg * IV metilprednizolon (1 mg/kg/gün- 3 gün)	* Hastaneden çıkarken kardiyak enzimlerde gerileme * 6 gün sonraki EKO: EF: %44, perikart sıvısında azalma, duvar kalınlıkları 11 mm

Tablo 2. COVID-19'a ikincil gelişen fulminan miyokardit olgularının karşılaştırılması (devamı)

	Yaş/cinsiyet (ülke)	Semptom/özgeçmiş fizik muayene	Bulgular	Tedavi	Son durum
Olgu 4	33/Erkek (Çin)	* Taksi şoförü * Wuhan'da yaşayan yolcu teması (+) * Anjina, ateş, miyalji * Ateş: 37.3°C * Nabız: 121 /dk * Kan basıncı: 115/79 mmHg	* Toraks BT: Sol üst lobda kalsifik nodül, sağda plevral kalınlaşma * Kardiyak MRG: T2 ağırlıklı görüntüde sinyal artışı, miyokartta ödem, erken ve geç faz gadolinyum tutulumu yok, EF hafif azalmış. * Boğaz ve kan örneklerinde koronavirüs (-) * Dışkı örneğinde koronavirüs (+)	* Belirtilmemiş.	* 12 gün sonra kontrol kardiyak MRG: Normal bulgular
Olgu 5	43/Kadın (İtalya)	* 3 gündür göğüs ağrısı, dispne * Bilinen hastalık yok * Ateş: 37.7°C * Nabız: 79 /dk * Kan basıncı: 120/80 mmHg * sPO2: %88	* PA akciğer grafisi: Bilateral akciğerde infiltrasyon * EKG: Düşük atriyal ritim, V1-2, aVR'de ST yükselmesi, V4-6 resiprok ST çökmesi, QTc: 452 msn, yaygın U dalgaları * EKO: EF: %43, inferolateral duvarda hipokinezi * Troponin T: 135 ng/mL * NT-proBNP: 512 pg/mL * CRP: 18 mg/L * Kardiyak BT: Koroner arterler normal, sol ventrikül bazal ve mid segmentlerde hipokinezi → Reverse Takotsubo? * Toraks BT: Viral pnömoni ile uyumlu, emboli yok * Nazofarengeal ve orofarengeal örneklerde koronavirüs (+) * Kardiyak MRG (7. gün): EF: %52, sol ventrikül bazal ve mid segmentlerinde hipokinezi, diffüz miyokart ödemi, miyokartta skar yok * Endomiyokardiyal biyopsi: İnterstisyel ödem, diffüz T hücre infiltrasyonu mevcut, fibrozis yok, mikrovasküler anormallik yok, SARS-CoV-2 genomu saptanmamış.	* CPAP (NIMV) * Hidroksiklorokin 2x200 mg * Lopinavir/ritonavir 2x500 mg	* Asemptomatik * EF: %65 * Kardiyak enzimler normale dönmüş. * EKG: Normal
Olgu 6	80/Erkek (Çin)	* Göğüs ağrısı	* EKG: Sol eksen sapması, 1. derece AV blok, inferiyor derivasyonlarda Q dalgası, T dalga değişiklikleri * Sedimentasyon ve CRP yüksek * Kardiyak enzimler (CK-MB ve troponin) yüksek	* Belirtilmemiş	* EKG: Sol eksen sapması ve 1. derece AV blok * Asemptomatik
Olgu 7	70/Erkek (Çin)	* Göğüs ağrısı	* EKG: Prematür atriyal atımlar, T dalga değişiklikleri * Sedimentasyon ve CRP yüksek * Kardiyak enzimler (CK-MB ve troponin) yüksek	* Belirtilmemiş	* EKG: Normal sinüs ritmi * Asemptomatik
Olgu 8	80/Erkek (Çin)	* Göğüs ağrısı * Halsizlik	* EKG: 1. derece AV blok * Sedimentasyon ve CRP yüksek * Kardiyak enzimler (CK-MB ve troponin) yüksek	* Belirtilmemiş	* EKG: Normal sinüs ritmi * Asemptomatik
Olgu 9	40/Erkek (Çin)	* Göğüs ağrısı * Çarpıntı	* EKG: Sinüs taşikardisi, T dalga değişiklikleri * Sedimentasyon yüksek ve CRP normal * Kardiyak enzimler (CK-MB ve troponin) yüksek	* Belirtilmemiş	* EKG: Normal sinüs ritmi * Asemptomatik

Tablo 2. COVID-19'a ikincil gelişen fulminan miyokardit olgularının karşılaştırılması (devamı)

Yaş/cinsiyet (ülke)	Semptom/özgeçmiş fizik muayene	Bulgular	Tedavi	Son durum
Olgu 10 69/ Erkek (İtalya)	* 4 gündür dispne, öksürük, halsizlik	* Toraks BT: Viral pnömoni, Nazofarengeal örnek: Koronavirüs (+) * Lenfopeni, CRP: 52.7 mg/L, hs-Troponin I: 4332 ng/L * EKO: EF:%35, global hipokinezi, DSÇ:56 mm, kardiyak indeks 1.4 L/min/m ² → Kardiyojenik şok * Koroner anjiyografi: Koronerlerde önemli lezyon yok * Endomiyokardiyal biyopsi: İnterstisyel, endokardiyal inflamasyon, CD68+ makrofaj infiltrasyonu, elektron mikroskopta koronavirüs partikülleri (+)	* İABP, vazopresör * VA-ECMO * Antiviral tedavi belirtilmemiş.	* Tedavinin 5. gününde kardiyak fonksiyonlarda tama yakın düzelme * Gram (-) sepsis nedeni ile eksitus

sitokin fırtınasının da SARS-CoV ile ilişkili pulmoner ve kardiyak komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir.^[12] MERS-CoV enfeksiyonu sırasında akut miyokardit gelişen ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tanı konan bir olgu diüretik tedavi ve antibiyotik ile izlem sonrası taburcu edilmiş ancak 3 ay sonraki kontrolde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) düzelme olmadığı saptanmıştır.^[13] Çin'de yayınlanan uzman uzlaşısı raporunda; yenidoğanlarda kalp hasarının daha çok doğrudan viral hasar ile ilişkili olduğu, ancak yetişkinlerde miyokard hasarından daha çok immün yanıtın sorumlu olduğu belirtilmiştir.^[14] Viral yükte belirgin değişiklik olmadan hastaların büyük çoğunluğunda miyokard işlevlerinde düzelme olması; doğrudan virüsle ilişkili hasardan çok oluşan immün yanıt ve sitokin fırtınasının miyokarditin altta yatan temel mekanizması olduğunu düşündürmektedir.^[15] Otuz iki tanesinde ağır pnömoni gelişen 334 COVID-19 pozitif hasta serisinde sadece bir olguda düşük SVEF ve fulminan miyokardit tespit edilmiştir.^[16] Çin'den bildirilen bir diğer fulminan miyokardit olgusunda da erken dönemde başlanan steroid ve IVIG tedavisi ile olumlu sonuç elde edilmiştir. Diyare, nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile başvuran 37 yaşındaki erkek hastada kardiyak enzim yüksekliği ve düşük SVEF (%27) saptanmış, hasta COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile yatırılmıştır. Antibiyotik, diüretik ve vazopresör destek tedavilerine ek olarak metilprednizolon 200 mg/gün 4 gün boyunca ve IVIG 20 gr/gün verilmiş ve hastanın vazopresör ihtiyacında azalma ve kardiyak enzimlerde gerileme izlenmiştir. Bir hafta sonraki ekokardiyografi kontrolünde SVEF %66 olarak ölçülmüştür.^[16] COVID-19 hastalarında

miyokardit sırasında troponinin yanında IL-6 ve natriüretik peptitlerde de anlamlı yükselme olduğu, ekokardiyografide SVEF'nin ileri derecede azaldığı ve kardiyomegali geliştiği bildirilmiştir.

Çin'den bildirilen bir olguda; şüpheli temas öyküsü olan hasta göğüs ağrısı ve ateş tablosu ile başvurmuş, farenks ve kan örneklerinde COVID-19 tespit edilememiştir. Kardiyak enzim yüksekliği olan hastada kardiyak MRG ile miyokardit tanısı konmuş, dışkı örneğinde SARS-CoV-2 tespit edilmiştir. Tedavi sonrası kontrol kardiyak MRG'de bulguların düzeldiği bildirilmiştir.^[17]

İtalya'dan bildirilen diğer bir olgu sunumunda; ateş, öksürük ve halsizlik yakınması ile gelen ve kardiyak enzim yüksekliği ile ekokardiyografide SVEF'de düşüş saptanan hastaya nazofarengeal örnekleme sonucu COVID-19 enfeksiyonu tanısı konmuş, kardiyak MRG ile miyokardit tanısı doğrulanmıştır.^[18] Hasta dobutamin, furosemit, metilprednizolon, hidroklorokin ve lopinavir/ritonavir tedavisi ile hastaneden çıkarılabilmektedir.

COVID-19'a ikincil geliştiği düşünülen bildirilmiş miyokardit olgularının özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

SARS-CoV-2 ilişkili pnömoni ve miyokardit olgularını içeren bir geriye dönük kohort çalışmasına 20'si ciddi olmak üzere toplam 84 hasta dahil edilmiştir. Olguların 13'ünde (%15.48) EKG değişikliği ile birlikte kardiyak enzim yüksekliği görülmüş, 4 (%4.8) hastaya miyokardit tanısı konmuştur. Kardiyak enzim düzeyleri ile CRP ve prokalsitonin arasında pozitif bağıntı

saptanmış, EKG değişikliği ile prokalsitonin yüksekliği ve lenfosit sayısı arasında da ilişki gözlenmiştir.^[19]

COVID-19'a bağlı miyokardit olguları bildirildikçe konuya ilişkin bilgiler artacaktır. Halen bildirilen olgularda, başvuru anında pnömoni semptomlarının yanında kardiyak semptomların da olduğu, kardiyak belirteçlerde ve enflamatuvar belirteçlerde (sedimentasyon, CRP, interlökin vb.) anlamlı yükselmeler saptandığı görülmektedir. COVID-19 hastalarında troponin ve natriüretik peptid düzeylerindeki artışlar miyokardite özgül değildir. Bu nedenle, tanı için bu belirteçlerin yansına Tablo 1'de özetlenen miyokardit tanı algoritmasının kullanılması gerekir.

Sonuç ve Öneriler

• Mevcut veriler ışığında, SARS-CoV-2'nin miyokardı doğrudan enfekte ettiği kanıtlanamamış olsa da, biyopsilerde miyokartta T hücre infiltrasyonu, artmış interstisyel ödem ve küçük nekroz alanları gösterilmiştir. Bu bulgu, bazı COVID-19 hastalarında subklinik miyokardit veya miyokart hasarı olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779–92.
2. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001;50:290–300.
3. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:270–83.
4. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867–76.
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48.
6. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2.
7. Sal Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020 Apr 8. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa286.
8. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20050575v1.full.pdf>. Accessed Apr 27, 2020.
9. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020 Apr 10. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ejhf.1828.
10. Rao S, Sasser W, Díaz F, Sharma N, Alten, J. Koronavirüs Associated Fulminant Myocarditis Successfully Treated With Intravenous Immunoglobulin and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Chest* 2014;146:336A.
11. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-koronavirüs modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618–25.
12. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005;75:185–94.
13. Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome koronavirüs. *Ann Saudi Med* 2016;36:78–80.

• Miyokardit tanısı ve etyolojisini belirleyen altın standart tanı yöntemi endomiyokardiyal biyopsidir. Kardiyak MRG, biyopsi yapılamayan olgularda miyokardit tanısında etkili bir tanı aracıdır.

• Endomiyokardiyal biyopsi yapılamayan durumlarda ESC Miyokardit tanı algoritması kullanılmalıdır (Tablo 1).

• COVID-19 enfeksiyonuyla ilişkili miyokardit; hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle farens ve kan örnekleri negatif saptansa da pandemi sürecinde miyokardit ile başvuran hastalarda dışkı ve idrardan da COVID-19 tetkiki gönderilmelidir.

• Tek başına anormal troponin yüksekliği miyokardit veya miyokart enfarktüsü tanısı için yeterli değildir.

• COVID-19 komplikasyonu olarak miyokardit düşünülen hastaların yönetiminde kanıta dayalı bir tedavi şu an için yoktur ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

14. Wang D, Li S, Jiang J, Yan J, Zhao C, Wang Y, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. *Sci China Life Sci* 2019;62:187–202.
15. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human koronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–39.
16. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. *Preprints* Mar 11, 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.20944/preprints202003.0180.v1.
17. Yuan WF, Tang X, Zhao XX. An ‘asymptomatic’ driver with COVID-19: atypical suspected myocarditis by SARS-CoV-2. Available at: <file:///Users/minideniz/Downloads/cdt-10-02-242.pdf>. Accessed Apr 27, 2020.
18. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
19. Ma KL, Liu ZH, Cao CF, Liu MK, Liao J, Zou JB, et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors: An Adult Cohort Study. *MedRxiv* 2020 MAR 19. [Epub ahead of print], doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20034124>.

COVID-19 pandemisi sırasında aritmiler nasıl yönetilir?

COVID-19 hastalarında aritmik olaylarla sık karşılaşılmakta ve tedavide kullanılan ilaçlar da proaritmik özellik taşımaktadır. Wang ve ark.'nın verilerine göre, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan olguların %16.7'sinde, yoğun bakım ünitelerinde izlenenlerin ise %44.4'ünde aritmik sorunlarla karşılaşılmıştır.^[1] Pandemi süresince kardiyolojik sorunların %40'dan fazlasının aritmi ile ilişkili olması nedeniyle, ritim bozukluklarının tedavisi ile uğraşan kardiyolog ve elektrofizyologlara yönelik özel algoritma ve kılavuzlara ihtiyaç duyulmuştur.

COVID-19 pandemisi döneminde aritmi hastalarına yaklaşım

COVID-19 döneminde, ritim bozukluklarıyla ilgili test ve girişimsel işlemlerde genel prensip, acil olmayan ve elektif işlemlerin ertelenmesi veya iptal edilmesidir. Bu noktada, ertelenen test veya işlemin aylar boyunca hastanın klinik tedavi ve seyrine herhangi bir olumsuz etkisinin olmaması, bu durumun hasta tarafına bilgilendirilmesi ve dosya kayıtlarına not düşülmesi önem arz etmektedir.

Elektif veya acil olmayan aritmi olgularını belirlemede standardizasyon sağlamak amacıyla; Kalp Ritim Derneği (Heart Rhythm Society [HRS]), Amerikan Kardiyoloji Derneği [American College of Cardiology [ACC]] ve Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association [AHA]) ortak bir kılavuz yayımlayarak acil, yarı acil ve acil olmayan/elektif işlemleri tanımlamıştır (Tablo 1).^[2] Kılavuz yönlendirici olsa da, hastanın elektif veya acil olup olmadığına klinik durumu göz önünde tutularak hastaya özel karar verilmelidir. Yarı acil, ivedi veya acil işlemler tanımlanırken; işlem hemen yapılmadığında hastanın ölüm, organ sistemleri veya ekstremitelerde kalıcı işlev bozukluğu veya semptomlarının giderek kötüleşerek ciddi hale gelme riski dikkate alınmalıdır.

Girişimsel işlem yapılırken en önemli noktalardan biri, hastanın enfekte olup olmamasına göre uygun koruyucu ekipmanın doktor, hemşire, teknisyen ve hastayla temas eden diğer yardımcı personel tarafından enfeksiyon hastalıkları komitelerinin belirlediği çerçevede kullanılmasıdır. Bilinen enfeksiyonu olmayan ve işlem gereken hastaların, ateş, COVID-19 semptomları ve yüksek bulaşma riski açısından de-

ğerlendirilmesi gereklidir. COVID-19 şüphesi ve tanısı olan bir hastada elektrofizyolojik girişim gereksinimi durumunda, test sonuçlanıncaya kadar girişimin bekletilmesi, ekip tarafından uygun koruyucu ekipmanın (N95, PAPR, eldiven, giysi, göz koruma vs..) kullanılması, entübasyon gereken durumlarda negatif basınçlı odalarda işlem yapılması, işlemin hedef bazlı ve kısa sürede yapılması, uygun hastalarda aynı gün eve gönderme planlanması ve başka hastalara da işlem yapılacaksa COVID-19 hastalarının en son saatte alınarak odanın uygun şekilde temizlenmesi gibi konulara dikkat edilmelidir.

Aritmi hastalarının poliklinikte, hastanede yatan hastaların ise konsültasyonla değerlendirmesinde de yaklaşım değiştirmek uygun görünmektedir. COVID-19 pandemisi döneminde aritmi hastalarının noninvazif değerlendirmesinde standardizasyon amacıyla HRS, ACC ve AHA ortak kılavuzundaki öneriler uygun gözükmektedir. Bu öneriler Şekil 1'de özetlenmiştir.

COVID-19'un kardiyak aritmilere etkisi

COVID-19'a bağlı miyokart hasarında aritmiler olabileceği gibi, atriyal ve ventriküler aritmiler ile seyreden fulminan miyokardit olguları da bildirilmiştir.^[3-5] Ciddi hastalığın akut fazında sık görülen hipoksemi ve elektrolit anormallikleri kardiyak aritmilerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Ancak, enfeksiyon tablosundan ciddi olarak etkilenmeyen ve klinik sorunları düzelen hastalarda COVID-19 ile ilişkili aritmik risk net olarak bilinmemektedir.

COVID-19 tedavisi sırasında aritmi riski yönetimi

COVID-19'dan etkilenerek hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda, hidroklorokin, azitromisin ve favipiravir gibi ilaçlar günlük kullanıma girmiştir.^[6,7] Bu ilaçların özellikle yapısal ve genetik kalp hastalığı, elektrolit bozukluğu gibi durumlarda Torsades de Pointes gibi ciddi aritmileri tetikleme potansiyeli bulunmaktadır. Enfeksiyon sırasında oluşan septik tablo, elektrolit dengesizliği, hipoksi, vazopressör / inotrop kullanımı ve miyokart enflamasyonunu gibi faktörler hastaların aritmik olay riskini artırmaktadır. Özellikle, şu an için tedavide sıklıkla kullanılan hidroklorokin ve azitromisinin EKG'de

Tablo 1. Girişimsel aritmi tetkik ve tedavi işlemlerinde öncelik sınıflaması^[2]**Acil / Elektif olmayan işlemler****Kateter ablasyonu**

- İlaça dirençli elektriksel fırtına için VT ablasyonu
- İlaç veya kardiyoversiyona dirençli, hemodinamik olarak önemli, ciddi semptomatik AF, AFL veya AV nod ablasyonu
- Senkop veya kardiyak arrestle gelen preeksite AF veya WPW sendromu

Kardiyak implante edilebilir cihaz işlemleri

- PM bağımlı hastada veya uygunsuz şok alan ICD hastasında lead malfonksiyonu için revizyon
- ERI veya EOS olan PM bağımlı, ICD olup bataryası çok azalmış hastada batarya replasmanı
- İkincil korunma için ICD yerleştirilmesi
- Semptomatik komplet, Mobitz II, yüksek dereceli AV blok, uzun duraklaması olan ciddi semptomatik HSS için PM yerleştirilmesi
- Bakteriyemi, endokardit veya cep enfeksiyonu olan PM/ICD enfeksiyonu için elektrot / cihaz ekstraksiyonu
- Ciddi dirençli kalp yetersizliği için kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Acil kardiyoversiyon için transözefageal ekokardiyografi (TÖE)**Yarı acil işlemler****Kateter ablasyonu**

- İlaça dirençli tekrarlayan VT için ablasyon
- Acil serviste tedaviye direnç gösteren supraventriküler taşikardi

Kardiyak implante edilebilir cihaz işlemleri

- ERI durumundaki batarya replasmanı
- Hayatı tehdit eden ventrikül aritmileri açısından yüksek riskli hastada birincil korunma için ICD yerleştirilmesi

Acil olmayan / Elektif işlemler**Kateter ablasyonu ve elektrofizyolojik çalışma**

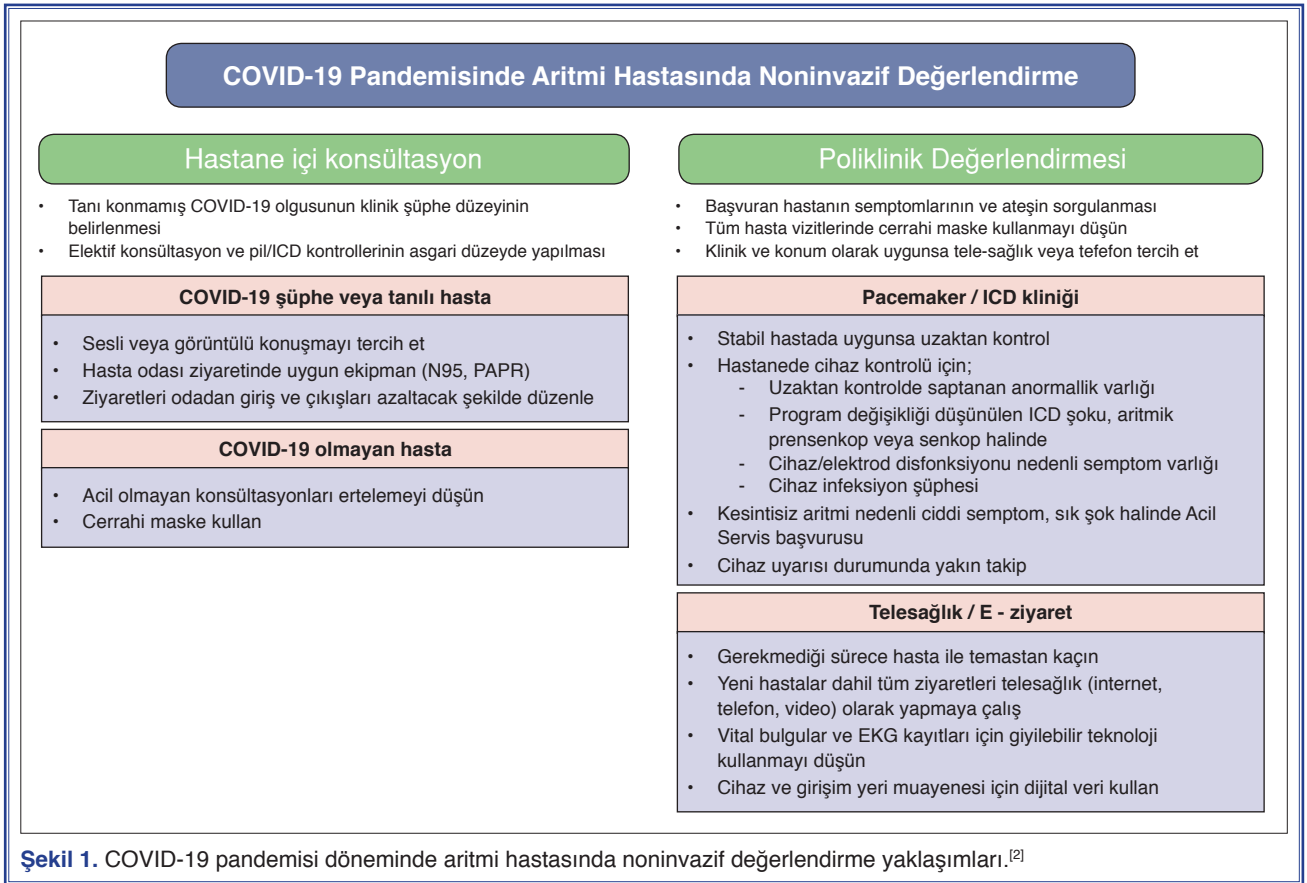
- Stabil hastada ventrikül erken vurusu ablasyonu
- Stabil hastada supraventriküler taşikardi ablasyonu
- Stabil hastada AF/AFL ablasyonu
- Stabil taşı-/bradiaritmilerin değerlendirilmesi için EFÇ

Kardiyak implante edilebilir cihaz işlemleri

- Birincil korunma için ICD yerleştirilmesi
- Stabil hastada kardiyak resenkronizasyon tedavisi
- Cihaz upgrade'i
- Hafif semptomları olan HSS, Mobitz I ve yüksek dereceli olmayan AV blok için PM
- Batarya ömrü 6 aydan uzun hastalar için PM / ICD replasmanı
- Cihaz fonksiyonu elektrod ekstraksiyonu ve re-implantasyona bağımlı olmamak kaydıyla enfekte olmayan elektrod / cihazın ekstraksiyonu

Tolere edilebilen stabil aritmiler için kardiyoversiyon (KV)**Oral antikoagülan alabilen hastada sol atriyal apendiks (LAA) kapama işlemi****Kapak, LAA için rutin değerlendirme ve uygun süre OAK alabilecek hastada KV için TEE****İmlante edilebilen loop recorder yerleştirilmesi****Tilt masa testi**

VT: Ventrikül taşikardi; AF: Atriyal fibrilasyon; AFL: Atriyal flutter; AV: Atriyoventriküler; WPW; Wolf Parkinson White; ERI: Elektif replasman indikatörü; EOS: Batarya ömrünün tükenmesi; PM: Pacemaker; ICD: İmlante edilebilen kardiyoverter defibrilatör; HSS: Hasta sinüs sendromu; EFÇ: Elektrofizyolojik çalışma; LAA: Sol atriyal apendiks; OAK: Oral antikoagülan.



QT intervalini uzatıcı etkisi, tedavi süresince sıklıkla kardiyolojik değerlendirme ihtiyacı doğmaktadır.

COVID-19 için antiviral, klorokin/hidroksiklorokin ve azitromisin başlanacak hastalarda, tedavi öncesi, her hasta aritmi riskini artıracak faktörler açısından değerlendirilmelidir (Tablo 2).^[8] Bilinen kalp yetersizliği, hipertansiyon, daha önce tehlikeli aritmi öyküsü veya riski olan, ICD yerleştirilmiş ve bilinen genetik elektriksel hastalığa sahip olgularda ilaçlar

Tablo 2. Yoğun bakım hastalarında ilaca bağlı QTc uzaması için risk faktörleri^[9]

- Yaşın 68 ve üzeri olması
- Kadın cinsiyet
- Loop diüretik kullanımı
- Serum potasyumun 3.5 mEq/L'nin altında olması
- Başvuru sırasındaki QTc'nin 450 ms'den uzun olması
- Akut miyokart enfarktüsü
- QTc uzatan ek ilaç kullanımı
- Sepsis
- Kalp yetersizliği

pro-aritmik etki yapabilir. Hastaların klinik özellikleri, QT mesafesini etkileyen diğer ilaçların kullanımı, karaciğer – böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri ve EKG ile ölçülen düzeltilmiş QT (QTc) mesafesi temel alınarak hastane içi ve ayaktan tedavide ilaç nedeniyle aritmik risk en düşük düzeye indirgenebilir (bkz. İlaçlar Bölümü Şekil 4).

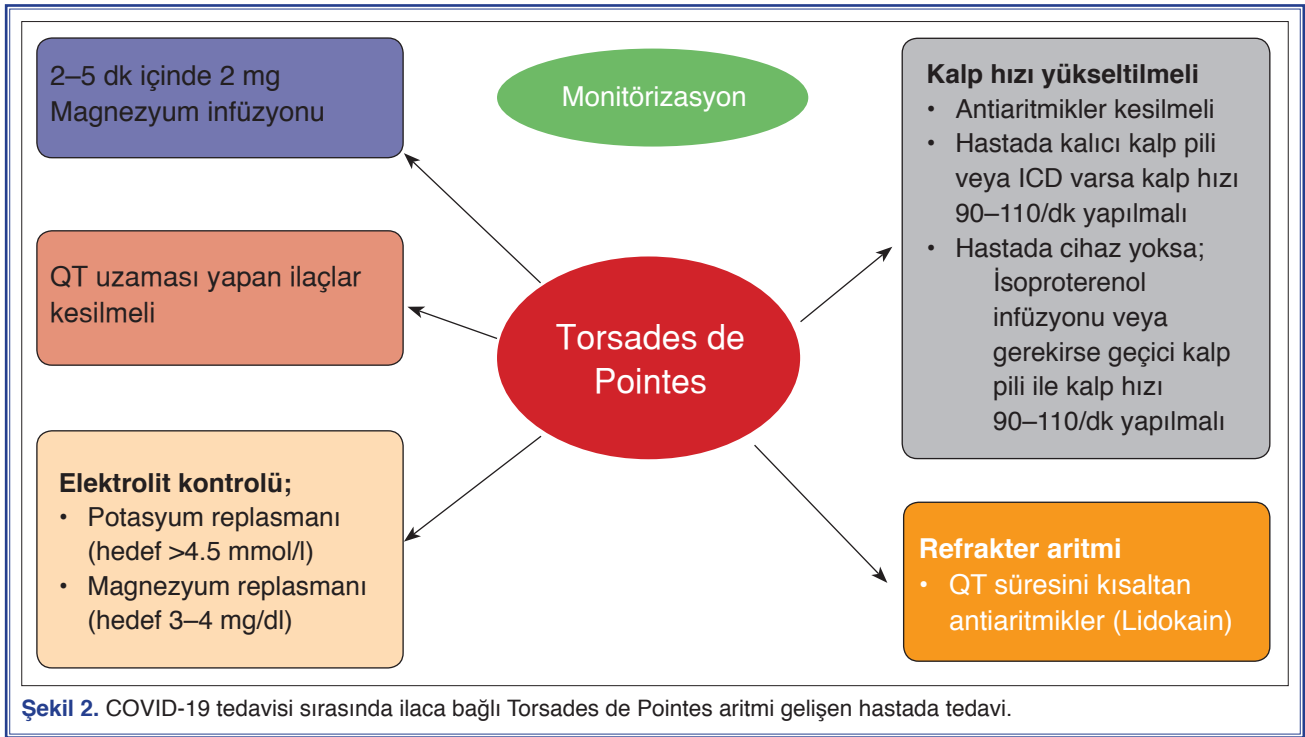
Tedavi başlangıcında ölçülen QTc, hastanede yatış sırasında 500 ms, ayaktan tedavide 480 ms'den uzunsa ilaca başlama kararı altta yatan olası nedenleri (QT uzatan ilaçlar, elektrolit bozuklukları, vb) de sorgulayarak risk-fayda analizi ile yeniden değerlendirilmelidir. Kalp pili veya dal bloğu olan QRS süresi genişlemiş hastalarda QTc için sınır değerler 50 ms daha yüksek tutulmalıdır. Tedavi sonrası ilaç yönetimi ve izleme ile ilgili algoritma ilaçlar bölümü sayfa 62, Şekil 4'te sunulmuştur.^[9] Konu ile ilgili ek bilgiler bu uzlaşma raporunun ilerleyen bölümlerinde ele alınmaktadır.

COVID-19 tedavisi sırasında oluşan aritmilere yaklaşım

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar-

da, enfeksiyon tablosunun ağırlığı, septik tablo, metabolik bozulmalar, hipoksi, miyokart hasarı, hemodinamik destek amacıyla verilen vazopressör ve inotrop kullanımı gibi birçok faktöre bağlı olarak atriyal fibrilasyon, polimorfik ventriküler taşikardi, Torsades de Pointes ve ventriküler fibrilasyon gibi aritmiler görülebilir.^[3,4] Sürekli monomorfik veya polimorfik ventrikül taşikardisi ve ventrikül fibrilasyonu gelişen olgularda beklenmeden kardiyoversiyon veya defibrilasyon uygulanmalıdır.

İzlemede QTc'de belirgin uzama (başlangıca göre 60 msn'den fazla veya 500 msn'nin üzeri olması) ve ventriküler ektopik vuru izlenen hastalar dikkatle monitörize edilmelidir. Kan elektrolit kontrolleri yapılarak uygun şekilde replasman yapılmalıdır. Bu sırada QTc'yi uzatan ilaçlar kesilmeli, olanak varsa kalp hızı yükseltilmeli (isoproterenol infüzyonu, geçici pil veya varsa kalıcı pil uygulaması ile) ve dirençli aritmi tekrarında QT süresini kısaltıcı etkileri olan anti-aritmikler (Lidokain gibi) verilmelidir (Şekil 2).



Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation 2020 Mar 31. [Epub ahead of print], doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047063.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. 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 Mar 28;395:1054-62.
5. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J 2020 Mar 16. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
6. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30:269-71.
7. 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 Mar 20. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
8. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:479–87.
 9. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2020 Mar 31. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024.

COVID-19 pandemisi sırasında pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalara yaklaşım

COVID-19'dan kötü etkilenebilecek hastalık gruplarından birisi de pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastalardır. COVID-19 pandemisi, PAH hastalarının standart takip programlarını etkilemiş, beraberinde pek çok soru ve sorunu da gündeme getirmiştir. Ne yazık ki, PAH hastalarında COVID-19 enfeksiyonuna ilişkin kanıta dayalı bir kılavuz elimizde yoktur ve kısıtlı sayıda uzman görüşü yayınlanmıştır.^[1]

Sadece PAH değil, diğer nedenlere bağlı pulmoner hipertansiyon varlığı da (önceden mevcut sol kalp hastalığı, akciğer hastalığı ya da COVID-19 ilişkili akciğer hasarı veya kardiyomiyopatiye ikincil gelişmiş) morbidite ve mortalitenin başlıca belirleyicilerinden gibi görünmektedir. Ancak PAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) dışındaki diğer PH grupları veya COVID-19 enfeksiyonu sırasında gelişen PH için özel bir tedavi bulunmaması ve bu hastalarda tedavinin temel problemin çözümüne dayanması nedeniyle diğer PH gruplarına değinilmeyecektir. KTEPH hastalarında pulmoner endarterektomi, balon pulmoner anjiyoplasti gibi önemli tedavi stratejilerinin bu dönemdeki kullanımı ve bu hastalara yaklaşım ise "COVID-19 pandemisinde girişimsel kardiyoloji işlemleri ve akut koroner sendromlarda yaklaşım nasıl olmalıdır?" bölümünde tartışılmıştır. Bu bölümde PAH tanısı nasıl konmalı, izlem nasıl yapılmalı ve COVID-19 tanısı almış PAH hastalarına yaklaşım ele alınacaktır.

COVID-19 pandemisiyle birlikte, standart PAH tedavi/takip protokolleri kesintiye uğramıştır. Etkin tedavi/takibin başlanması ve sürdürülmesinin çok önemli olduğu bu hastalarda tedavi yararı ile hastaneye gelmenin yaratacağı enfeksiyon riski arasında dengeyi kurmak çok önemlidir. PAH tanısı yeni konmuş veya PAH olasılığı yüksek hastalarda, spesifik tedavinin sağlayacağı mortalite ve morbidite yararı değerlendirilmeli ve tetkiklerin süreci belirlenmelidir. Pandemi döneminde standart tanı yaklaşımını uygulamak COVID-19 riskini artıracığından tetkiklerde de seçici olmak gerekir ve bu sorumluluk klinisyenlerin üzerindedir.

PAH tanı ve izlemi

COVID-19 pandemisi sırasında PAH hastalarına

ilişkin birincil sorun, enfeksiyon bulaşma riski göz önüne alınarak rutin takip, laboratuvar testleri ve yeni tanı hastalara yaklaşımın nasıl olması gerektiğidir. Bazı klinikler telefonla veya video ziyaret şeklinde hastalarla iletişim kurmakta ve bu şekilde bazı yönlendirmeler yapabilmektedir (örnek form bölüm sonuna eklenmiştir). Ancak bu strateji; stabil, tedavisi düzenlenmiş ve özellikle düşük risk grubundaki hastalar için ideal olsa da, orta-yüksek risk grubunda seyreden, durumu kötüleşen veya yeni değerlendirilmesi gereken hastalar için güçlükler içermektedir.

Yeni hasta değerlendirmesi

PAH şüphesi olan ama tanısı kesinleşmemiş bir hastada spesifik tedavilere başlamadan önce dikkatli ayırıcı tanı yapmak gerekir. Ancak, birçok hastanenin salgının yarattığı acil koşullarda çalıştığı, elektif işlem (solunum fonksiyon testleri, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi [V/Q], ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi, sağ kalp kateterizasyonu) ve hasta yatışlarının hem hastaları hem de klinisyenleri korumak için ertelendiği bir süreçte standart yaklaşım zordur. Şekil 1'de COVID-19 pandemisi süresince kronik nefes darlığı ile başvuran bir hastada uygulanabilecek en yalın PAH tanı algoritması verilmiştir. Ekokardiyografi, enfeksiyon bulaşma riski olmasına rağmen, PAH olasılığını belirlemede kullanılması gereken temel tetkiklerdendir. Nefes darlığı ile başvuran bir hastada; ayrıntılı öykü ve laboratuvar bulgularında yakınmalarını açıklayacak anemi, hipertiroidi vb. hastalıklar, şüpheli akciğer bulguları olan olgularda toraks BT'de COVID-19 pnömonisi dışlandıktan sonra, ekokardiyografi istenmelidir. COVID-19 pandemisi sırasında ekokardiyografi endikasyonları ve hastanın/doktorun/teknisyenin nasıl korunması gerektiğine dair öneriler PAH hastaları için de geçerlidir.^[2]

Solunum fonksiyon testleri, enfeksiyon bulaşma riski yüksekliğinden dolayı ertelenmektedir. Benzer şekilde, 6 dakika yürüme testi hem enfeksiyon riski hem de tanı ve tedavi kararında—bu dönemde—kesin gereklilik göstermemesi (fonksiyonel kapasite değerlendirilmesi ile kalınabilir) nedeni ile ertelenebilir. Ayırıcı tanıda kullanılan V/Q görüntülemeye ventilasyon sistemlerinin sterilizasyonundaki güçlükler nedeni ile ventilasyon kısmı yapılmayıp sadece perfüzyon

görüntüleri alınabilir. Perfüzyon görüntüleme normal ise KTEPH dışlanmış olacaktır. Bir diğer strateji, V/Q görüntüleme ve/veya invazif pulmoner anjiyografi yerine sadece BT-anjiyografi kullanılması olabilir. Yüksek rezolüsyonlu BT, akciğer parankim hastalığı varlığı ve derecesini göstererek etyolojide akciğer hastalığına bağlı PH tanısı konusunda önemli bilgi sağlar. Sağ kalp kateterizasyonu ise, hem PAH tanısını kesinleştirmek, hem de spesifik ilaç başlanması açısından özellikle grup 2 PH'yı dışlamak için önemlidir. Ancak, enfeksiyon riski nedeni ile öncelikle hastanın PH olasılığı değerlendirilmeli; sağ kalp yetersizliği olmayan, PAH olasılığı düşük hastalarda sağ kalp kateterizasyonu daha sonraki tarihlere ertelenmelidir.

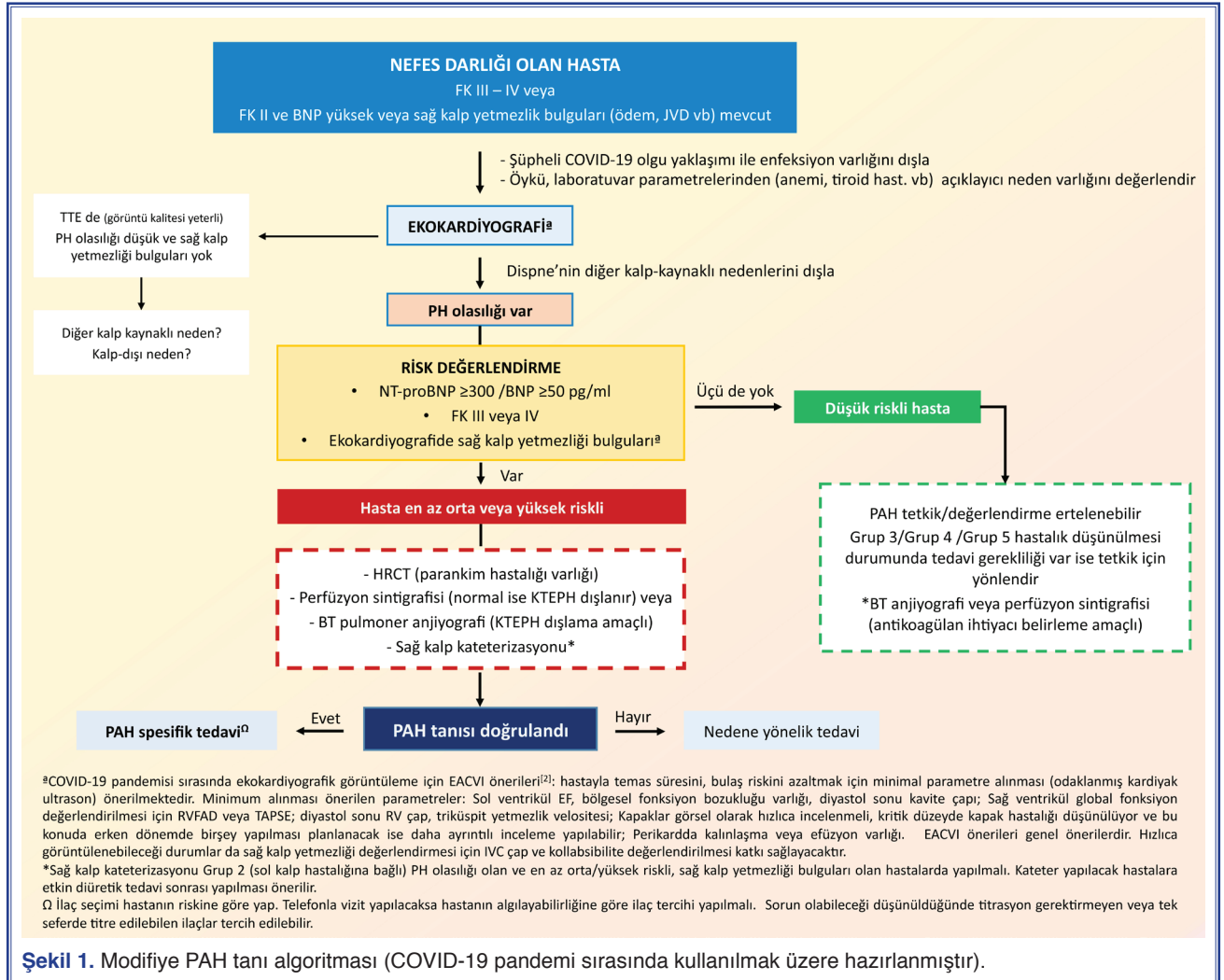
Prognoz değerlendirmesi

Risk tablolarındaki parametreler, olabilen en az sayıda ve güvenli tetkiklerle belirlenmelidir. Örneğin;

fonksiyonel kapasite belirlenmesi, BNP/NT-proBNP, ekokardiyografide sağ kalp yetersizliği ve perikart efüzyonu varlığı ile risk değerlendirilmesi yapılabilir. Sağ kalp kateterizasyonu yapıldıysa, kardiyak indeks, sağ atriyum basıncı vb. parametreler de kullanılmalıdır. Düşük riskli, stabil hastalarda tüm değerlendirmeler ertelenmelidir.

Yeni hasta tedavi seçimi

Hastanın eğitim düzeyi ve algısı ilaç seçiminde önemlidir. Salgın döneminde, özellikle doz titrasyonu ile sorun yaşanabilecek hastalara sık titrasyon gerektirmeyen ilaçlar (endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 [PDE5] inhibitörleri) telefonla nasıl kullanacakları ve olası yan etkiler anlatılarak başlanabilir. Riosigat ve seleksipag için daha sık doz titrasyon viziti gerekmektedir, yine de, endikasyon varlığında telefon vizitleri ile sıkı takip edilerek bu



ilaçlar da başlanabilir. Yüksek riskli hastalarda yeni intravenöz veya subkutan treprostini başlanması ise, yan etki izlemi, doz titrasyonu, hasta/yakınlarının eğitim süreçlerini içerdiğinden hastaneye yatış gerektirmektedir. Hastanede enfeksiyon bulaşması riskini azaltmak için her türlü önlem alınmalıdır.

Kliniği stabil hastanın izlemi

2015 Avrupa Solunum ve Avrupa Kardiyoloji Derneklerinin (ERS/ESC) kılavuz önerileri doğrultusunda kliniği stabil olan PAH ve KTEPH hastaları, sağ kalp yetersizliği bulguları ön planda olmadığı sürece, 3–6 aylık aralıklarla izlenmektedir.^[4] Bu yaklaşım kanıta dayalı olmayıp uzman görüşünü yansıtsa da, PAH hastalarının kırılğan yapısı, tedaviye yanıtın öngörülememesi ve tanı konmuş hastalarda hastalığın ilerleme riskinin devam etmesi nedeniyle önemlidir. Bu gerekçelerle, pandemi koşullarında da risk algoritmalarının önerdiği yakın izlem geçerlidir. Diğer taraftan, sağlık merkezlerine başvururken COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riski nedeniyle hastalar gereksiz seyahat etmekten kaçınmaları ve sosyal mesafelerini korumaları konusunda uyarılmalıdır. PAH hastasını izleyen klinisyen, yarar/zarar analizi yaparak, hastanın vizitinin klinikte mi yoksa uzaktan klinik ziyaret (tele- veya video konferans şeklinde) şeklinde mi yapılmasının uygun olacağına karar vermelidir.

Dünyada pek çok uzman PAH merkezi, COVID-19 pandemisi sırasında hastaların telefonla veya video konferansla takip edildiği teletıp sistemini uygulamaya başlamıştır. Bu sistemin hastanın fizik muayenesini yapmaya olanak vermemesi, tanı testlerinin uygulanamaması gibi kısıtlılıkları olmakla birlikte, hastalar hastalıklarıyla ilişkili semptom ve bulgularını tarif edebilirler ve bu da tedavi için yol gösterici olabilir. Yine hastanın teletıp teknoloji-ne aşına olmaması da sistemin mevcut kısıtlılıklarından biridir.

Salgın döneminde, rutin izlemde uygulanan ekokardiyografi, 6 dakika yürüme testi, sağ kalp kateterizasyonu ve laboratuvar incelemelerini (BNP, NT-proBNP gibi), en azından klinik durumu stabil, düşük riskli hastalarda aynı sıklıkta (3–6 ay aralıklarla) uygulamak pek mümkün görünmemektedir. Klinik kötüleşme durumunda (sağ kalp yetersizliği belirti ve bulgularının ortaya çıkması) veya tedaviye rağmen yüksek risk kriterleri taşıyan hastalarda yarar/zarar değerlendirmesi yapılarak klinik ziyaretler planlanabi-

li. Yine KTEPH hastalarında veya atriyal fibrilasyon gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle oral antikoagülan olarak varfarin kullanan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya yeni oral antikoagülanlara (YOAK) geçilerek INR takibi için gereken laboratuvar başvurularının önüne geçilebilir. Özetle, klinik uygulama ve tedavi şemasını değiştirmeyecek durumlarda ve stabil hastalarda ekokardiyografi dahil tüm tanı testleri sınırlandırılmalıdır.

PAH hastasında klinik kötüleşme ve COVID-19 birlikteliği

PAH tanısı ile izlenen ve sağ kalp yetersizliği bulguları gelişen veya kliniği kötüleşen hastalarda, ayırıcı tanıda hastalığın ilerlemesi, sepsis, iskemik veya COVID-19 enfeksiyonu olasılığı (veya tüm bunların bir arada olabileceği) düşünülmelidir.^[1] COVID-19 ile ilişkili en sık semptomlar ateş, öksürük, kas ve eklem ağrısı, halsizlik ve nefes darlığıdır (%3–31).^[5,6] Pandemi süresince ateşi yükselen bir PAH hastasında öncelikle COVID-19 enfeksiyonu olduğu varsayılmalıdır. Bir başka olası senaryo, PAH hastanın kliniğinin kötüleştiği ve nefes darlığının şiddetlendiği durumlardır. Solunum kötüleşmesi ile hastaneye yatırılan PAH hastalarında en sık sorumlu nedenlerden biri pnömonidir. COVID-19 da sıklıkla pnömoniyle seyretmektedir. Dolayısıyla, genel durumu kötüleşen PAH hastaları mutlaka COVID-19 açısından değerlendirilmeli ve test edilmelidir. Sistemik enfeksiyona bağlı sağ kalp yetersizliği gelişmesi (kötüleşme) PAH hastalarında sık karşılaşılan bir tablodur. COVID-19 tanısı alan PAH hastalarında bu tablonun gelişme sıklığına ilişkin elimizde veri bulunmamaktadır. Ancak COVID-19'un, komorbiditesi olan kişilerde ağır ve ölümcül seyretmesi nedeni ile PAH hastalarında da mortalite riskinin yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Yüksek ateşi olan PAH hastasında, salgın döneminde COVID-19 enfeksiyonu yüksek olasılıklı olmakla birlikte, bakteriyel enfeksiyon veya süperenfeksiyon da kolaylaştırıcı veya tabloya katkıda bulunuyor olabilir. Bu nedenle; PAH hastasında ampirik, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi de başlanmalıdır.

COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastaların %20–30 kadarında solunum desteği gerekmektedir.^[5,6] Bu hastalarda değişen oranlarda yüksek akımlı oksijen tedavisi, pozitif basınçlı oksijen desteği (BiPAP/CPAP), mekanik ven-

Tablo 1. Deneysel COVID-19 tedavileri ile PAH spesifik ilaçlar arasında etkileşim

	Klorokin	Hidroksiklorokin	Loponavir Ritonavir	Favipiravir	Remdesivir	Oseltamivir	Ribavirin	Atazanavir	Nitazoksanid	Tocilizumab
PULMONER HİPERTANSİYON İLAÇLARI										
Ambrisentan			↑					↑		
Bosentan			↑		↓			↑ ↓		
Masitentan			↑					↑		
Sildenafil			↑					↑		
Tadalafil			↑					↑		
Riosiguat			↑					↑		
Seleksipag										
Epoprostenol										
İlioprost										
Trepostinil				↑						

Kırmızı: Bu ilaçların birlikte uygulanması yüksek ilaç-ilaç etkileşimi riski taşımakta ve birlikte uygulanmamalıdır.

Turuncu: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmakta birlikte, endikasyon varsa doz ayarlaması ve olası yan etkiler açısından yakın takip önerilir.

Yeşil: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmamaktadır.

↑ COVID-19 deneysel tedavi ilacı ile birlikte kullanılan ilacın plazma dozu/etkinliği artmaktadır.

↓ COVID-19 deneysel tedavi ilacı ile birlikte kullanılan ilacın plazma dozu/etkinliği azalmaktadır.

Tablodaki veriler <http://www.druginteractions.org/> ve <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> verilerinden derlenmiştir.

tilasyon ve az sayıda olguda ECMO kullanılmaktadır. Salgının başlangıcında COVID-19 hastalarında virüs yayılımını en aza indirmek amacıyla, daha az yoğun ve girişimsel olmayan solunum desteği yöntemleri (BiPAP/CPAP gibi pozitif basınçlı solunum desteği yöntemleri) yerine erken entübasyon tercih edilirken, ilerleyen dönemlerde bu stratejiden uzaklaşmış ve gerekli olmadıkça erken entübasyondan kaçınılmıştır. Erken entübasyon PAH hastalarında da tercih edilme-yen bir durumdur.

COVID-19 pnömonisi gelişen PAH hastaların- da hipoksi ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tedavisi zor durumlardır. Çoğu PAH hastasın- da tablo büyük olasılıkla ARDS gelişimi ile sonuçla- nacaktır. Bu durumda, solunum desteğinin yönetimi kendine özgü birtakım zorluklar içermektedir. Sağ kalp yetersizliğini kötüleştirilmesi ve viral yayılımı hızlandırması nedeniyle BiPAP/CPAP uygulanması önerilmemektedir. Onun yerine nazal kanül ile yüksek akımlı oksijen desteği önerilebilir. Erken ve uygun olmayan bir entübasyon PAH hastalarında ölümcül olabilir. Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası teda- vi yönetimi de birtakım zorluklar barındırmaktadır. Sistemik kan basıncı sistemik vazopresörlerle des- teklenmelidir. Bu konuda öne çıkan bir ajan yoktur.

Şok gelişen hastalarda (COVID-19 ile ilişkili veya bağımsız), PAH'a özel tedavilerin devamı ve uygu- lanma yolu konusunda PH konusunda deneyimli mer- kezlere veya hekimlere başvurulmalıdır. Genel olarak PAH spesifik tedaviler hastane yatışı boyunca devam

TELETIP TAKIP için örnek diyalog/soru formu

- Merhaba, ben Sizi Hastanesi Polikliniğinden arıyorum. tarihinde kontrol randevunuz var ancak mevcut salgın nedeni ile hastane ortamında sizleri bulaşma riskine sokmamak için telefonla durumunuzu konuşmak üzere aradık. Uygun iseniz genel sağlığınız ile ilgili birkaç soru soracağım.
 - Son kontrolünüzden beri genel durumunuzda, şikayetlerinizde bir değişiklik var mı ?
 - o Nefes darlığı
 - o Göğüs ağrısı
 - o Geçici bilinç kaybı
 - o Çarpıntı
 - o Hemoptizi
 - o Bacaklarda şişme
 - o Diğer şikayetler.....
 - Ateş, öksürük, baş, boğaz ağrısı veya genel durumda kötüleşme tanımıyorsa;
 - o Son iki hafta içinde yurt dışı veya umreden gelen biri ile temas
 - o Son iki hafta içinde COVID tanısı almış veya şüpheli bir kişi ile temas sorgulanır ve temas öyküsü olmasa dahi öncelikle COVID polikliniğine değerlendirme için yönlendirilir.
 - Kullandığı tüm ilaçlar ve dozları sorgulanır (bir önceki ziyarette verilen tedavinin uygun şekilde kullanıldığını belirlemek için). İlaç doz ayar yapılabilir. İlaçların düzenli kullanılması gerektiği hatırlatılır. İlaç ilişkili yan etki belirtiyorsa yan etkiye yönelik yaklaşım yapılır.
 - Gerekli durumlarda evde tansiyon, nabız ölçümü yapılması ve bildirilmesi istenebilir.
- *Yüksek riskli kategoriye geçen, genel durumu kötüleşmiş hastalar COVID açısından değerlendirilme, PAH tetkik ve tedavi için hastaneye çağrılır. Bu hastaları bulaş riski nedeni ile evde bekletmek hastalığın progresyonuna ve artmış hastalık ilişkili mortaliteyle sonuçlanabilir. Bulaş riski /hastalık kötüleşme riski iyi değerlendirilmelidir.

ettirilmelidir. Kliniği kötüleşen, hipotansiyon gelişen (PDE5-inhibitörleri veya riosiguat gibi ilaçlar kan basıncını düşürebilir) veya oral tedavi alamayan entübe hastalarda inhale nitrik oksit düşünülmelidir. İnhaler iloprost da akciğer üzerine lokal etkisinin ön planda olması ama sistemik yan etkilerinin daha az olması nedeni ile tercih edilebilir. Sağ kalp yetersizliği gelişmiş, tedavinin yoğunlaştırılması gereken hastalarda intravenöz veya subkutan prostasiklin tedavilerine geciktirilmeden başlanmalıdır.

Mart 2020'nin son günlerinde, Birleşik Devletler'de uzmanlaşmış 32 PH merkezi, PH Derneği'nin güncelleme isteğine istinaden COVID19 tanısı almış 13 PH hastası bildirmişlerdir. Bu hastaların yarısında (7 hasta) hastane yatışı gerekmiş, üç hasta entübe edilirken, sadece bir hasta kaybedilmiştir. PAH-COVID19 tanısı alan ve bu nedenle hayatını kaybeden hasta sayısının beklenenin aksine az olmasını, bu hastaların salgının başlangıcından itibaren self-izolasyonlarını yeterince sağlayabilmelerine, var olan pulmoner vaskülopatinin paradoksik koruyucu etkisine ve tedavide kullanılan PAH spesifik ilaçların koruyucu etkisi olabileceğine bağlamışlardır.^[7]

İlaç etkileşimleri

COVID-19 için bugüne kadar onay almış özel bir ilaç yoktur. Tablo 1'de PAH spesifik ilaçların COVID-19 tedavisinde denenilen/kullanılan ilaçlarla etkileşimi ve ilaç uygulamalarının nasıl olması gerektiğinde dair öneriler özetlenmiştir.^[8]

Notlar:

• **Ambrisentan + Atazanavir veya Lopinavir/Ritonavir:** Ambrisentanı 5 mg başlayın ve tolerabilite açısından hastayı yakın izleyin.

• **Bosentan + Lopinavir/Ritonavir:** Birlikte başlandığında özellikle ilk hafta bosentan toksisitesi açısından yakın izleyin. Halihazırda bosentan kullananlarda Birleşik Devletler (US) ürün etiketi, Lopinavir/Ritonavir başlanmadan 36 saat önce bosentanı kesmeyi ve takip eden en az 10 gün sonra hastanın toleransına göre bosentanı günde tek doz 62.5 mg olarak veya gün aşırı başlamayı önermektedir.

Kaynaklar

1. Ryan JJ, Melendres Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB, et al. Care of patients with pulmonary hypertension during the Coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulmonary Circulation* 2020 Mar 30. [Epub ahead of print], doi: 10.1177/2045894020920153.

• **Riosiguat + Atazanavir veya Lopinavir/Ritonavir:** Riosiguat için Avrupa ürün etiketi, güçlü CYP, P-gp ve BCRP inhibitörü kullananlarda riosiguat kullanımını önermemektedir. US ürün etiketi ise, riosiguatı günde 3 defa 0.5 mg dozunda başlamayı ve hastayı hipotansiyon semptom-bulguları açısından izlemeyi önermektedir.

• **Tadalafil + Atazanavir:** Atazanavir için US ürün etiketi, en azından 1 haftadır atazanavir alan hastalarda, tadalafil günde tek doz 20 mg olarak başlamayı ve bireysel tolerabiliteye göre günde tek doz 40 mg'a çıkmayı önermektedir. Halihazırda tadalafil kullananlarda, atazanavir başlarken tadalafil kullanımından kaçınılmasını önermektedir. Atazanavir başlamadan en az 24 saat önce tadalafil kesilmelidir. Atazanavir başlandıktan en az 1 hafta sonra tadalafil günde tek doz 20 mg olarak başlanıp, bireysel tolerabiliteye göre günde tek doz 40 mg'a çıkılabilir.

• **Tadalafil + Lopinavir/Ritonavir:** Lopinavir/Ritonavir için Avrupa ürün etiketi, PAH tedavisinde tadalafilı önermemektedir, fakat US ürün etiketi tadalafil kullanan hastalarda, lopinavir/ritonavir başlarken tadalafil kullanımından kaçınmayı ve lopinavir/ritonavir başlamadan en az 24 saat önce tadalafilin kesilmesini önermektedir. Lopinavir/ritonavir başlandıktan en az 1 hafta sonra tadalafil günde tek doz 20 mg olarak başlanıp, bireysel tolerabiliteye göre günde tek doz 40 mg'a çıkılabilir.

Sonuç

COVID-19 pandemisi sürecinde PAH hastalarına yaklaşımda hekimlere önemli sorumluluklar düşmektedir. Enfeksiyon bulaşma riski ile hastalığın kötüleşme riskini çok iyi değerlendirerek tanı/takip/televizyon stratejileri belirlenmelidir. Salgın süresinde, tetkikleri olabilen en az sayıda istemek ve uygun hastaları telefon/video vizitleri ile izlemek yerinde olacaktır. Ateş ve durumunda kötüleşme olan hastalarda şüpheli COVID-19 enfeksiyonu yaklaşımı sergilenmelidir. Enfekte hastaların yönetiminde hastanın klinik durumu ve olası ilaç-ilaç etkileşimleri de hesaba katılarak PAH'a özgü ilaç tedavilerinde değişiklikler/eklemeler yapmak gerekecektir.

2. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020 Apr 3. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ehjci/jeaa072.
3. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53:1801897.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
6. 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;395:507–13.
7. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, Joseloff E, Rosenzweig EB. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulmonary Circulation* 2020 Apr 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1177/2045894020922799.
8. Liverpool Drug Interactions Group 2020; Interactions With Experimental COVID-19 Therapies. Available at: <https://www.covid19-druginteractions.org/>. Accessed Apr 21, 2020.

COVID-19 hastalarında venöz tromboemboliye yaklaşım

COVID-19 hastalığı; özellikle kritik hasta grubunda immobilizasyon, enflamasyon, hipoksi, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter varlığı gibi nedenlerle hem arteriyel hem de venöz tromboemboliye (VTE) yatkınlık oluşturmaktadır.^[1,2] Hastalık seyrinde gözlenen, trombotik komplikasyonların patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Sepsis sırasında gelişen vasküler mikrotrombotik hastalık (kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve enflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu), kritik durumdaki hastalarda akut enflamatuvar duruma bağlı hiperkoagülabilité ve virüsün ACE2 reseptörü aracılığıyla endositozu sonrasında endotel hücre aktivasyonu/hasarı trombotik olaylara yol açan olası nedenler olarak sıralanabilir.^[3,4]

COVID-19 mortalite ve morbiditesini artıran önemli bir etmen olan trombotik komplikasyonların uygun şekilde yönetilebilmesi için; hastalığın seyrinde VTE gelişme insidansı, riskli grupların kimler olduğu, biyobelirteçler ve tanısal yöntemlerden nasıl faydalanılacağı ve etkin profilaksinin nasıl yapılması gerektiği bilinmelidir.

VTE görülme sıklığı ve gelişen VTE'nin ağır seyretme olasılığı alta yatan COVID-19 kliniğinin ciddiyeti ile orantılıdır.^[5] COVID-19 hastalarında yapılan araştırmalar ile kritik durumdaki hastalarda VTE görülme insidansının %20–27 arasında olduğu bildirilmiştir.^[5–7] VTE gelişmesinin önüne geçilmesi için, ayaktan izlenen komplike olmamış hastalar dışında hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzları uyarınca tromboprofilaksi uygulanmalıdır.^[8]

Hastanın klinik özellikleri, D-dimer düzeyi, kreatinin klirensi (KrKl) ve beden kitle indeksine (BKİ) göre önerilen profilaksi aşağıdaki gibidir:

1. D –dimer <1000 ng/ml olan hastalar:

KrKl >30 ml/dk:

BKİ <40 kg/m²: Enoksaparin 40 mg/gün 1x1 s.c.

BKİ >40 kg/m²: Enoksaparin 40 mg/gün 2x1 s.c.

KrKl <30 ml/dk:

Genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin öneril-

mez. Standart heparin 5000 U s.c. 2x1 veya 3x1 veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

2. D-dimer >1000 ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalar

KrKl >30 ml/dk: Enoksaparin 1 mg/kg 12 saatte bir s.c.

KrKl <30 ml/dk: Standart heparin 5000 U s.c. 2x1 veya 3 x1 veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

Daha önceden atriyal fibrilasyon veya venöz tromboz öyküsü olan hastalar

>90 gün: Heparin korumasında değişiklik yapılmaz.

<90 gün: Heparin koruması tedavi dozunda yapılır.

Trombosit sayısının <30.000/ μ L ya da kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda tek başına mekanik profilaksi uygulanabilir (basınçlı elastik çoraplar ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazları).

Tromboprofilaksiste tercih edilecek olan ajan; ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurulduğunda düşük molekül ağırlıklı heparindir (DMAH). Kullanılan antiviral ve immünomodülatör tedavilerle etkileşim sonucu; direkt oral antikoagülanlar (DOAK) ve varfarinin plazma dozu/etkinliğinde artış gözlenebilmektedir (Tablo 1). Standart (unfraksiyone) heparinin kullanımı ise, monitorizasyon sıklığı nedeni ile sağlık personelinin temas sıklığını artırarak risk yaratmaktadır (ancak böbrek yetersizliği veya mekanik protez kapağı bulunan hastalarda tercih edilebilir). Hastalarda VTE'den şüphelenilecek klinik bulgular izlenmediği müddetçe, efektif VTE tedavi dozlarından ziyade profilaksi dozu yeterli olacaktır. Karaciğer işlev bozukluğuna bağlı International Normalized Ratio (INR) seviyesi antikoagülan kullanmadan yükselmiş ise, INR monitorizasyonuna göre tedavi kararı verilmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır. Varfarin ve DOAK kullanan hastalarda, antikoagulan tedavi DMAH (1 mg/kg, 2 ayrı dozda) ile protez kapak hastaları ve ciddi böbrek yetersizliği hastalarında ise standart heparin ile değiştirilmelidir.

Akut pulmoner tromboemboli (APE) ile COVID-19 enfeksiyonuna bağlı semptomlar, laboratuvar

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılan antikoagülanların güncel COVID-19 ilaçları ile etkileşim tablosu

	Hidroksiklorokin	Azitromisin	Lopinavir Ritonavir	Favipiravir	Remdesivir	Oseltamivir	Ribavirin
ANTI KOAGÜLANLAR							
Heparin/Enoksaparin/Fondoparinux							
Apiksaban	↑		↑	↑			
Rivaroksaban	↑	↑	↑	↑			
Edoksaban	↑	↑	↑	↑			
Dabigatran	↓	↑	↑	↑			
Warfarin		↑	↓	↑		↑	↓

Kırmızı: Bu ilaçların birlikte uygulanması yüksek ilaç-ilaç etkileşimi riski taşımakta ve birlikte uygulanmamalıdır

Turuncu: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmakla birlikte, endikasyon varsa doz ayarlaması ve olası yan etkiler açısından yakın takip önerilir.

Sarı: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında zayıf/nadir ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmaktadır. Yakın takip gerekmez.

Yeşil: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmamaktadır.

↑: Anti-COVID-19 ilacı ile birlikte kullanımı kardiyovasküler ilacın plazma dozu, etkinliğini artırır.

↓: Anti-COVID-19 ilacı ile birlikte kullanımı kardiyovasküler ilacın plazma dozu, etkinliğini azaltır.

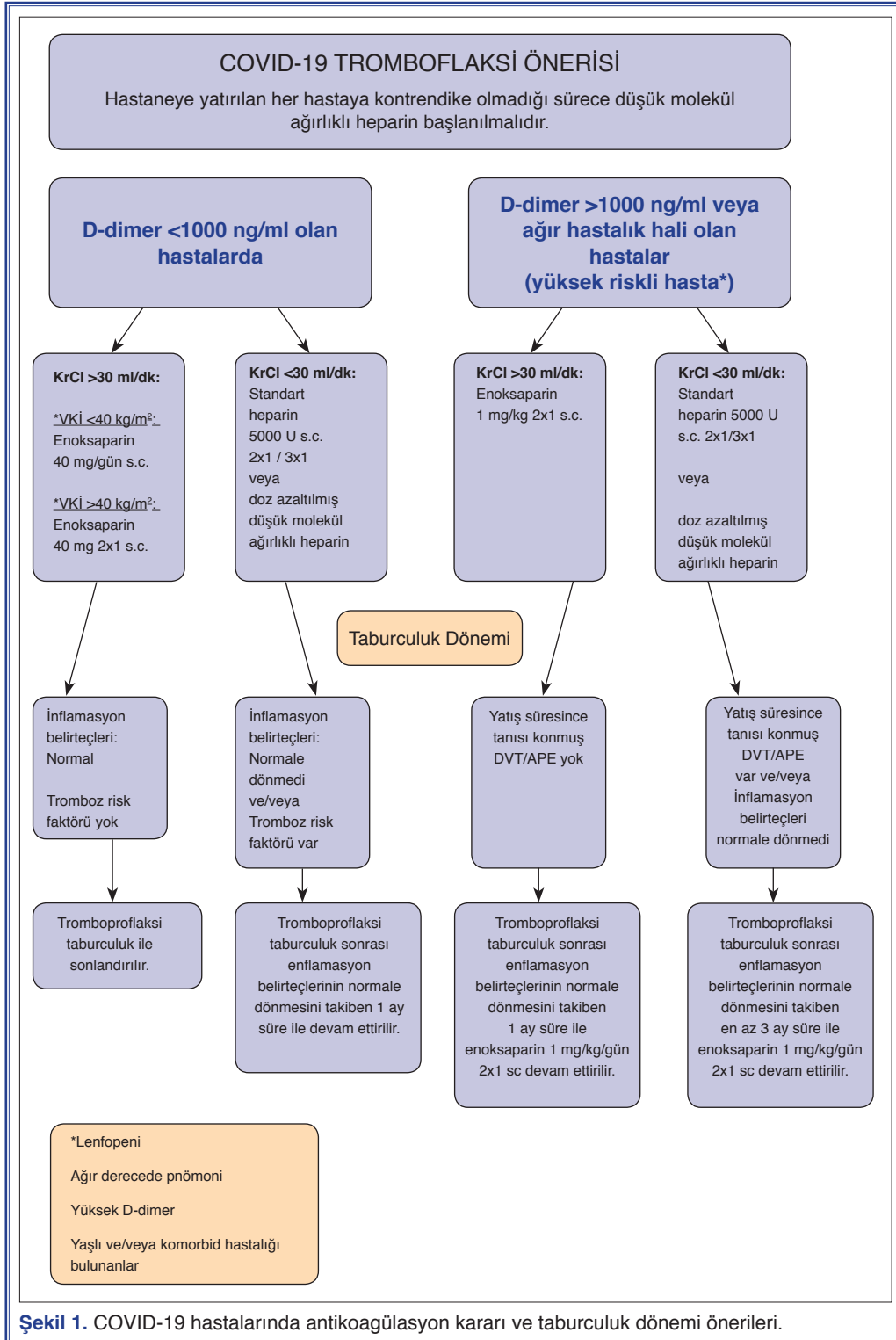
parametreleri (kan gazı ve D-dimer seviyeleri gibi) vb. bulgular benzerlikler gösterebilmektedir. D-dimer seviyeleri; kanser, periferik damar hastalığı, gebelik ve enflamatuvar durumlarda da yükselebilmektedir.^[9] Ayırıcı tanıda patognomonik özellik gösteren klinik bulgu ve/veya laboratuvar parametrelerin olmayışı; VTE riskinin alta yatan COVID-19 enfeksiyonu ile orantılı biçimde artış gösterdiğini bildiğimiz bu hasta grubunun takibinde klinisyeni zorlayan bir durum ortaya koymaktadır. Ani gelişen solunum sıkıntısı, taşikardi, hemodinamik bozulma, eşlik eden derin ven trombozu bulguları (DVT) varlığında VTE açısından araştırma yapılması akılcı bir yaklaşım olacaktır. Rutin VTE taraması ise, predispozan etkenler olsa dahi maliyet-etkin bir yaklaşım değildir. Tanıda; DVT taraması kompresyon ultrasonografisi (KUS) ile yapılabilir. Fakat APE varlığında KUS neticesinde DVT saptanma oranının %30–50 civarında olduğu bilinmektedir.^[10] Özellikle ani gelişen dispne, oksijenasyonda kötüleşme ve/veya hipotansiyon varlığında APE akılda tutulmalı ve ekokardiyografik değerlendirme gündeme getirilmelidir. KUS ile proksimal DVT'nin saptanması veya 2019 APE kılavuzunda da vurgulanan; ekokardiyografik değerlendirme ile artmış artyük neticesinde genişlemiş sağ kalp boşlukları, interventriküler septumun düzleşmesi, sağ kalp işlevlerinde bozulma, inferiyor vena kava'da kollapsedir ve dilatasyon izlenmesi, ve/veya pulmoner arter ve dalları/sağ kalp boşlukları içerisinde trom-

büsün gösterilmesi, ve/veya 60/60 bulgusu ve/veya McConnell bulgusu vb. ile birlikte tanı konulabilir.^[10] Normal şartlar altında, hemodinamiyi anlamlı şekilde etkileyecek bir trombüs bulunmaması durumunda, çoğu zaman ekokardiyografide sağ kalp boşlukları ve/veya pulmoner arter ve dallarında trombüsün gösterilmesi mümkün olamamaktadır. APE'nin yukarıda bahsedilen sağ ventrikül artyükünde artışın sonucu gözlenen diğer ekokardiyografik bulguları varlığında ileri basamak tanı yöntemlerine ilerlenmektedir.

COVID-19 hastalarında yapılan post-mortem bir çalışmada, hastaların büyük bir çoğunluğunda sağ kalp boşluklarının genişlediği bildirilmiştir.^[11] Bu genişlemenin; alta yatan akciğer patolojisi ve hipoksinin sağ ventrikül artyükünü zaman içerisinde artırmasıyla mı, yoksa hastalığa APE tablosunun eklenmesiyle akut olarak mı meydana geldiği henüz netlik kazanmış değildir. Bu nedenle, bazal ekokardiyografik özelliklerini bilmediğimiz hastalarda ekokardiyografinin ayırıcı tanıda faydasının kısıtlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıdaki tüm potansiyel zorluklara rağmen; KUS veya ekokardiyografi ile tanıya yardımcı bir bulgu saptanmamış olsa da, klinik APE şüphesinin devam ettiği hastalarda DMAH'ın tedavi dozuna çıkılması planlanmalıdır. Uygun şartlar sağlanabildiği takdirde en etkin tanı yöntemi kontrastlı pulmoner bilgisayarlı tomografik anjiyografidir (BTPA). BTPA incelemesi sırasında; hastanın izolasyon şartla-

rının yeterince korunamaması, hemodinamik bozukluk nedeni ile mobilizasyonun risk oluşturması, çoklu organ tutulumu neticesinde gelişebilecek böbrek yetersizliği nedeni ile kontrast ajanın kullanılmaması gibi kısıtlılıklarla karşılaşılabılır. Hemodinamiyi etki-

leyen masif pulmoner emboli olgularında ise trombolitik tedavi seçeneği değerlendirilebilir.^[12] BTPA'nın kontrendike olduğu, hastanın görece stabil seyrettiği durumlarda ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirme yapılabilir. Bulaşma riskini azaltmak



için, düşük doz ventilasyonu takiben yüksek doz perfüzyon veya ventilasyon çalışması yapılmaksızın perfüzyon sintigrafisinin bazal akciğer grafisi ve/veya BTPA ile kombine şekilde değerlendirilmesi yöntemleri de değerlendirmede kullanılabilir.^[13]

Antikoagülasyonun süresini belirlerken hastalara profilaktik başlanıp başlanmadığı, taburculuk esnasında koagülopati biyobelirteçlerinin normal değerlere düşüp düşmediği, hastaların tromboemboli açısından yüksek riskli olup olmaması ve yatış esnasında trombotik komplikasyonlarla karşılaşılıp

karşılaşmadığı önem arz etmektedir. Koagülasyon parametreleri normal sınırlara dönene kadar anti-koagülasyonun devamı önerilir. Hastalarda hastane yatışları süresince karantina nedeni ile mobilizasyon kısıtlı olduğu için antikoagülasyonun devamı önerilir. Hastaneden çıkış sırasında mobilizasyonu kısıtlı olan hastalarda tanısı konmuş PE/DVT yoksa profilaktik antikoagülasyon tedavisine devam edilmelidir. Uzamış antikoagülasyon kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Tanı konmuş VTE olgularında anti-koagülasyon uygun kılavuz önerisine göre devam ettirilir (Şekil 1).

Kaynaklar

1. 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;395:507–13.
2. 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:e362–e3.
3. Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. *Thromb J* 2018;16:20.
4. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:727–32.
5. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 9. [Epub ahead of print], doi: 10.1111/jth.14830.
6. 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. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
7. Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Pulmonology* 2020 Mar 14. [Epub ahead of print], doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.
8. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. Accessed May 5, 2020.
9. Yao Y, Cao J, Wang Q, Liu K, Luo Z, Yu K, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Critical Care & Emergency Medicine* 2020 Apr 03. [Epub ahead of print], doi: 10.21203/rs.3.rs-20850/v1.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, ET AL. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647.
11. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv* 2020 Apr 10. [Epub ahead of print], doi: 10.1101/2020.04.06.20050575
12. Wang J, Hajjizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, ET AL. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 8. [Epub ahead of print], doi: 10.1111/jth.14828.
13. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman LM. Diagnostic Evaluation of Pulmonary Embolism During the COVID-19 Pandemic. *J Nucl Med* 2020;61:630–1.

COVID-19 pandemisi sırasında kalp hastalarına aşılama yapılmalı mıdır?

COVID-19'lu hastalarla yakın ilişki içerisinde olan meslektaşlarımıza yöneltilen sorulardan biri de, kalp yetersizliği ve kronik kalp hastalarına rutin olarak önerilen Pnömonokok ve İnfluenza aşısının bu dönemde uygulanması gerekip gerekmediğidir.

Türk Kardiyoloji Derneği Arşivinde daha önce yayınlanan uzman görüşünde, İnfluenza ve Pnömonokok enfeksiyonlarına karşı hassasiyet ve risk oluşturan kalp hastalıkları şu şekilde sıralanmış ve bu hastalıklardan birine sahip bireylerin aşılanmasında yarar görülmüştür:^[1]

1. Kalp yetersizliği ve kardiyomiyopatiler
2. Aterosklerotik kalp hastalıkları
3. Kapak hastalıkları
4. Siyanotik doğumsal kalp hastalıkları
5. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

İnfluenza aşısı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl mevsimsel influenza aşısının içeriğini bir sonraki yıl görülmesi en olası suşlara yönelik olarak belirlemekte ve bu virüs tiplerini üreticilere bildirmektedir. Ülkemizde uygulanan aşılar inaktif influenza aşısı olup yüksek derecede inaktive edilmiş virüslerden elde edilir. Bu aşılama sonrası koruyuculuk 2–4 hafta içinde başlar ve 6–8 ay kadar devam eder. Bu aşının kontrendikasyonları ise şunlardır:

1. Daha önce inaktif influenza aşısına karşı anafilaktik veya ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olanlar
2. Anafilaktik yumurta alerjisi olanlar
3. Orta veya ciddi akut hastalığı olanlar

Kronik kalp hastalığı olanlarda influenza aşısı terchen Ekim ayında yapılmalı ve her sene tekrarlanmalıdır. Geç başvurmuş kişilerde ise aşılama Şubat ayına kadar yapılabilir. İnfluenza aşısının COVID-19'a karşı herhangi bir koruyucu veya hastalığın seyrini hafifletici özelliği yoktur. COVID-19 pandemisinin yayılımı hızlı ve öldürücülüğü yüksek olsa da, mevsimsel influenza hali hazırda en ölümcül salgın olarak zirvedeki yerini korumaktadır. Bulduğumuz mevsimsel grip döneminde ABD'de 32 milyon kişi

salgına yakalanmış, 310 bini hastaneye yatırılmış ve 18 bini hayatını kaybetmiştir.^[2] COVID-19 pandemisi devam ederken yukarıdaki 5 kalp hastalığından herhangi birine sahip olan bireylere influenza aşısı aynen yapılmalıdır. COVID-19 pandemisinde influenza aşısına yönelik en güncel öneri Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC) tarafından yapılmış ve yukarıda belirtilen kalp hastalarının mevsimsel grip aşılarını önceki önerilere uygun şekilde yaptırması önerilmiştir.^[3] Mevsimsel grip aşısının koruyuculuğu %40–60 arasında değişmekte olup 2019–2020 dönemindeki grip olgularının %45'ini engellediği tahmin edilmektedir. Her ne kadar COVID-19 pandemisinden önceki bir zamanda son dozları yapılmış olsa da mevsimsel gribin yaygınlığı, COVID-19 enfeksiyonuna eklenecek influenzanın klinik seyri kötüleştirilebilmesi ve kronik kalp hastalığı hastalarındaki morbidite ve mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle senelik aşılanmanın devam edilmesi önerilmektedir.^[4]

Pnömonokok aşısı

KPA-13 aşısı: *Streptococcus pneumoniae* bakterisinin 13 tipine karşı koruma sağlayan konjuge bir aşıdır. Konjugasyonu pnömokoklara ait antijenik kapsül polisakaritlerinin difteri, *Haemophilus influenzae* gibi bakterilerin toksik olmayan proteinleriyle (CRM 197, Protein D9 kovalan olarak bağlanmasıyla yapılır. Konjugasyonu yapılan proteinlerden dolayı güçlü immünojenik etki oluşturur ve hem mukozal hem de immünojenik bellek hücre yanıtına neden olur.^[1,5] Bu nedenle hem çocuklarda hem de erişkinlerde uzun süreli bağışıklama sağlar. Ciddi yan etkileri oldukça nadir olmakla birlikte kontrendikasyonları şunlardır:

1. KPA-13 veya KPA-7 aşısına karşı alerjik reaksiyon öyküsü
2. Difteri toksoidi içeren herhangi bir aşıya karşı alerjik reaksiyon öyküsü
3. Orta veya ciddi akut enfeksiyonu olanlar.

PPA-23 aşısı: Polisakarit bir aşı olup *Streptococcus pneumoniae* bakterisinin 23 tipine karşı korunma sağlar. T hücrelerini uyarmaz, kalıcı bir immün hafıza oluşturmaz ve tamamen hümmoral immün yanıtına neden olur. Kalıcı hafıza oluşturmadığı için tekrar aşılanma gereklidir ve tekrar aşılanma ile antikor yanıtı sürekli

hale getirilebilir. Ciddi yan etkileri oldukça nadir olmakla birlikte kontrendikasyonları şunlardır:

1. PPA-23 aşısına veya herhangi bir komponentine karşı alerjik reaksiyon öyküsü
2. Orta ve ciddi akut enfeksiyonu olanlar
3. Gebelik planlaması olanlarda önlem olarak gebelikten önce yapılması önerilir.

Influenza aşısının aksine pnömokok aşuları yılın herhangi bir zamanında yapılabilir. Pnömokok aşısı ilk kez uygulanacak kişilerde önce tek doz KPA-13 aşısı yapılmalı en az 1 yıl sonra PPA-23 ve 5 yıl sonra PPA-23 hatırlatma dozu yapılmalıdır. PPA-23'ün üçüncü hatırlatma dozunun 65 yaş ve sonrasında yapılması önerilir.^[6,7] Her ne kadar COVID-19 pandemisinin başlangıç tarihi mevsimsel grip aşısının önerilen zamanından oldukça sonra olsa da pnömokok aşısındaki durum farklıdır. COVID-19 enfeksiyonuna ikincil bakteriyel enfeksiyon riski yüksektir

ve bu ikincil bakteriyel enfeksiyon ajanlarından biri de pnömokoklardır. Ayrıca pnömokoklar sağlıklı kişilerin boğaz florasında bulunabilir ve COVID-19 enfeksiyonuyla beraber süperenfeksiyona neden olup klinik seyri kötüleştirerek morbidite ve mortaliteyi artırabilir.

Kronik kalp hastalığı olup daha önce hiç pnömokok aşısı yaptırmamış olanlarda mutlaka KPA-13 aşısı yapılmalı; aşılaması düzenli olup en son pnömokok aşısının üzerinden 5 yıl geçmiş olanlarda ise PPA-23 aşısı yapılmalıdır.^[3] Aşılaması düzenli olup son dozun üzerinden 5 yıl geçmemiş olanların ise yeni bir aşılamaya ihtiyacı yoktur.

Türk Kardiyoloji Derneği; DSÖ önerileriyle^[8] uyumlu olarak, solunum yolu ile bulaşan hastalıklara karşı elimizdeki aşuların (Influenza ve Pnömokok) COVID-19 pandemisinden bağımsız ve güncel kılavuzlara uygun şekilde yapılmasını önermektedir.

Kaynaklar

1. Çelik A, Altay H, Azap A, Çavuşoğlu Y, Nalbantgil S, Şenol E, et al. Vaccination of adults with heart failure and chronic heart conditions: Expert opinion. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:723–34.
2. CDC. International Locations with Confirmed COVID-19 Cases. Center for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/world-map.html>. Accessed Mar 24, 2020.
3. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Provides Potent Reminder of the Risk of Infectious Agents. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/01/08/42/feature-coronavirus-disease-2019-covid-19-provides-potent-reminder-of-the-risk-of-infectious-agents>. Accessed Mar 24, 2020.
4. Dawood FS, Chung JR, Kim SS, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, et al. Interim Estimates of 2019-20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:177–82.
5. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF, Mentz RJ. Can Vaccinations Improve Heart Failure Outcomes?: Contemporary Data and Future Directions. *JACC Heart Fail* 2017;5:194–203.
6. EKMUD. Erişkin Bağışıklama Rehberi. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu. Available at: [file:///Users/minideniz/Downloads/eriskin-bagisiklama-rehberi-v-2-2019%20\(1\).pdf](file:///Users/minideniz/Downloads/eriskin-bagisiklama-rehberi-v-2-2019%20(1).pdf). Accessed Mar 24, 2020.
7. Şenol E, Azap A, Erbay A, Alp Çavuş S, Karakuş R, Acar A. Pneumococcal Vaccine as One of the Immunization Coverage Targets for Adulthood Vaccines: A Consensus Report of the Study Group for Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klimik Derg* 2018;31:2–18.
8. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>. Accessed Mar 24, 2020.

COVID-19 enfeksiyonu veya şüphesi olan hastalarda kalp ilaçlarında değişiklik yapmak gerekli midir?

Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan birçok ilacın COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki kullanımına ilişkin bilgi ve deneyim giderek artmaktadır. Bu ilaçlar arasında en yoğun tartışılan gruplar, bu raporun farklı bölümlerinde de ele alındığı gibi, ACE inhibitörleri, ARB'ler ve kısmen statinlerdir.^[1,2] Diğer yandan, COVID-19 pandemisi sırasında kullanılması gereken ilaçlar ile ilgili bilinmesi gereken bazı önemli noktalar vardır. Bu ilaçların kardiyovasküler sistem üzerinde bazı yan etkileri veya kalp damar hastalığı için kullanılmakta olan ilaçlarla etkileşimi olabilir.

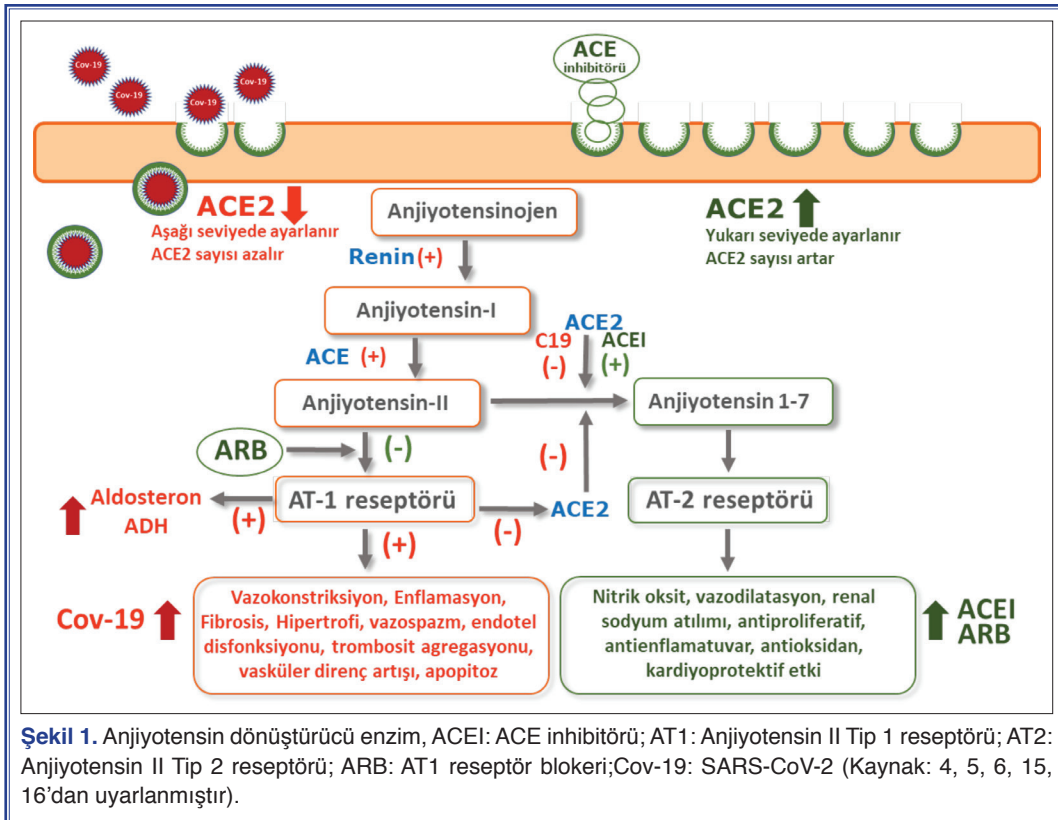
Pandemi Sırasında kardiyovasküler ilaçların kullanımı

ACE inhibitörleri ve ARB'ler

Karaciğerde üretilen anjiyotensinojen, renin ve anjiyotensin dönüştüren enzim (ACE) aracılığıyla önce anjiyotensin 1 (Ang 1), ardından anjiyotensin 2'ye

(Ang 1) dönüşür. Ang 2'nin, anjiyotensin II tip 1 reseptörü (AT1R) ve anjiyotensin II tip 2 reseptörünü (AT2R) etkilemesi belirli bir denge içinde olmalıdır.^[3-5] SARS-CoV-2, konak organizmadanın dokularındaki ACE2 reseptörüne bağlanarak reseptörün aşağı seviyede ayarlanmasına (down-regulation) ve azalmasına, ACE/ACE2 dengesinin bozulmasına ve fazla miktarda Ang 2 birikimine neden olur. Ang 2 ise AT1R'i uyararak vazokonstriksiyon, enflamasyon, fibrozis, hipertrofi, vazospazm, endotel disfonksiyonu, trombosit agregasyonu, vasküler direnç artışı ve apoptozise neden olur (Şekil 1). Bu olumsuz etkileri ile özellikle pulmoner vasküler permeabilityi artırır ve akciğer hasarı yaptığı gösterilmiştir.^[6]

ACE inhibitörü kullanımında, ACE 2 reseptörlerinin ekspresyonunda yukarı seviyede ayarlanma (upregulation) oluşur. Bu sayede ACE2 miktarı artar ve Ang 2'nin Ang 1-7'ye dönüşümü kolaylaşır. Ang 1-7 ise AT2R'leri uyararak; nitrik oksit ve bradiki-



nini artırır, vazodilatasyon, renal sodyum atılımında hızlanma ve sonuca olarak antiproliferatif, antiinflamatuvar, antioksidan ve kardiyoprotektif etki gösterir.^[4-6] ARB'ler Ang 2'nin AT1R ile etkileşimini bloke ederek Ang 1-7'e dönüşümünü kolaylaştırır (Şekil 1). Bu bilgiler ışığında, ACE inhibitörü ve ARB'lerin COVID-19 tedavisinde yeri olduğunu bile düşünmek mümkündür. Nitekim, bazı deneysel çalışmalarda ACE inhibitörleri ve ARB'lerin viral pnömonilerde akciğer hasarını azalttığı gösterilmiş ve bu bulgu söz konusu ilaçların COVID-19'da yararlı olabileceği spekülasyonuna yol açmıştır.^[7,8]

Günümüzdeki bilgiler ışığında, "Türk Kardiyoloji Derneği COVID-19 Uzlaşma Raporu"nda ACE inhibitörü ve ARB grubundaki ilaçlarının kullanımı için bir engel bulunmadığı, bu nedenle hastaların tedavilerini aksatmaması gerektiği düşüncesindeyiz (Ek bilgi için bkz: Hipertansiyon Tedavisi bölümü).

Statinler

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda COVID-19 enfeksiyonunun mortalite hızı oldukça fazladır (%10.8) ve kalp tutulumu özellikle akut miyokart hasarı şeklinde kendini göstermektedir.^[9] Endotelde enfeksiyon ve enflamasyon ile etkisini gösteren enfeksiyonunun mikrovasküler hasarına yönelik korunma için endotel bütünlüğünü korumak önemlidir.^[3] Akut miyokart hasarı ve koroner olaylardaki olumlu etkisi bilinen statinlerin kardiyovasküler komplikasyonlar üzerinde olumlu etkisi olması beklenebilir. Bu nedenle statin kullanımının sürdürülmesi mantıklı görünmektedir.

Pnömonide statin tedavisi alanların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini destekleyen araştırmalar mevcuttur. Grudzinska ve ark.nın^[10] yazısında toplum kökenli pnömonide, hastane yatışı sırasında statin kullanan hastalarda daha yaşlı, diyabet sıklığı daha fazla ve hastane yatış süreleri daha uzun olmasına karşın mortalite oranının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun nedeni tam açıklanamamakla birlikte, antiinflamatuvar etkinin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Önceki yıllarda pleiotropik etkileri çok konuşulan statinlerin, enfluenza enfeksiyonunda bağışıklık sistemindeki aşırı sitokin salınımını kontrol ederek ve yoğun inflamatuvar yanıtı değiştirerek, immünomodülatör ve antiinflamatuvar etki ile yararlı olabileceği öne sürülmüştür (Şekil 2).^[11,12] Statinlerin H1N1 ile enfekte

olan hücrelerde proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu belirgin azalttığı, atorvastatinin amantadin ve oseltamivir kadar etkili olabileceği görülmüştür.^[13,14]

SARS-CoV enfeksiyonundan kurtulan 25 hastanın 12 yıllık izleminde hastaların büyük bir kısmında hiperlipidemi, kardiyovasküler sistem ve glikoz metabolizma bozuklukları olduğu görülmüştür.^[19] Bu nedenle, COVID-19 pandemisi sırasında kalp damar hastalarında statin tedavisine güncel kılavuzlara uygun şekilde devam edilmesi ve hasta uyumunun özendirilmesi önerilir.

Beta bokerler

Beta blokerlerin COVID-19 enfeksiyonu sırasında kullanımı ve klinik olaylarla ilişkisini gösteren bir yayın yoktur. Ancak, mevcut bilgilerin gözden geçirilmesiyle etki şeklini değerlendirmek mümkün olabilir.

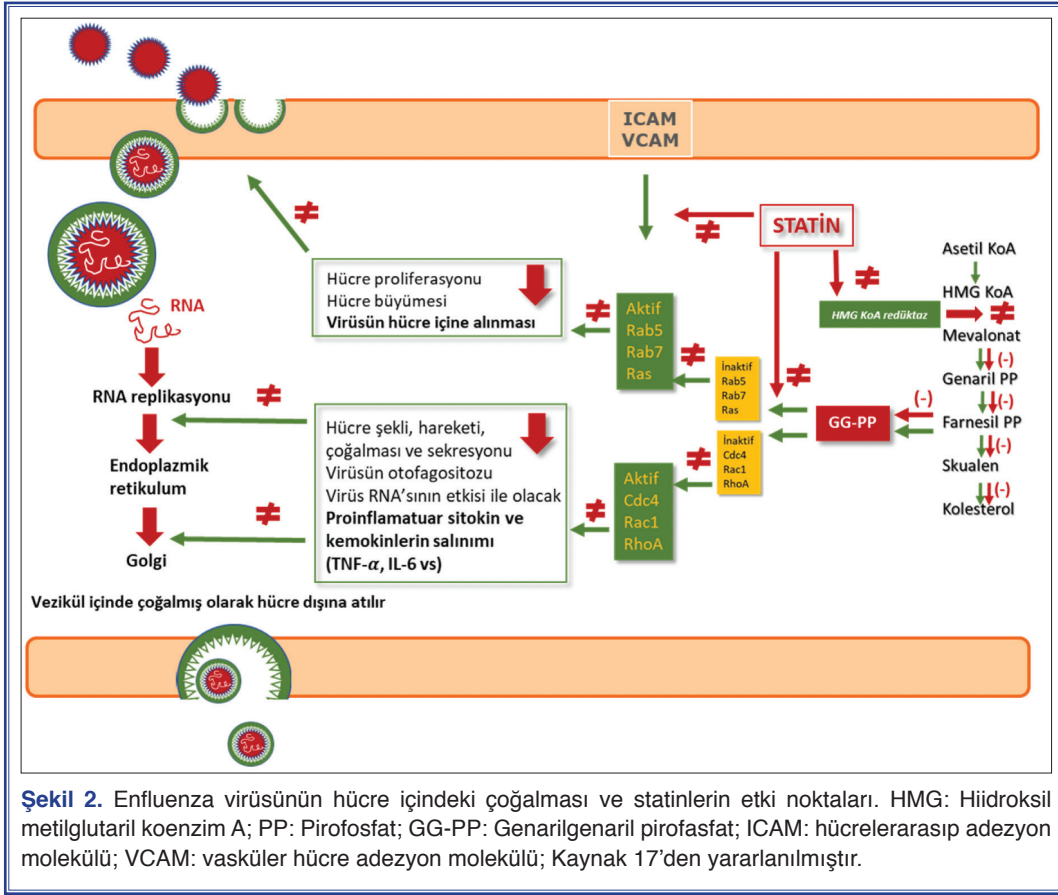
Mental ve fiziksel stresin herpes simplex tip 1 virüs reaktivasyonunu katekolaminleri de kapsayan nöroendokrin faktörler aracılığı ile indükleyebileceği bildirilmiştir. Beta-adrenerjik reseptör blokleri olan propranolol'un bu virüs reaktivasyonunu hayvan modellerinde baskıladığı eski çalışmalarda gösterilmiştir.^[20,21] Beta bloker kullanımının, enfluenza açısından bir ay sonra daha az antikor yapımı ile ilişkili olduğu bulunmuş ve özellikle B hücre aktivasyonu ve gelişimini erken dönemlerde etkilediği düşünülmüştür.^[22-24]

Diğer yandan, sistemik enflamasyonunun plak rüptürü ve akut koroner olayları tetikleyebileceği düşüncesi, COVID-19 pandemisi süresince plak stabilizasyonu sağlayabileceği düşünülen aspirin, statin ve beta blokerler gibi ajanların yararı olabileceğini düşündürmektedir.^[25]

Bugünkü bilgilerimiz, beta blokerlerin hastanın klinik özelliklerine göre, güncel tanı ve tedavi kılavuzları çerçevesinde kullanılabilmesini düşündürmektedir.

COVID-19 tedavisi için kullanılan ilaçların kardiyovasküler etkileri

COVID-19 tedavisinde kullanılan klorokin, hidroklorokin, antiviral ilaçlar ve interlökin inhibitörlerinin kalpte miyokart ve ileti sistemi üzerinde etkileri olabileceği bilinmektedir. Günlük uygulamada özellikle aritmojenik yan etkileri en çok kar-



şlaşılabilir kardiyolojik sorunlardır. Bu nedenle, çeşitli tedavi algoritmaları ve uyarı şemaları oluşturulmuştur. Aşağıda COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler etkileri ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiş, bu ilaçların kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşimi Tablo 1’de sunulmuştur.

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

COVID-19 sırasında oluşan endotel enfeksiyonu ve enflamasyonunun mikrovasküler hasar ile ilişkili olduğunu gösterilmiş, bu nedenle endotel bütünlüğünü koruyan ACE inhibitörleri ve statinler gibi kardiyovasküler sisteme etkili ilaçların yanısıra antiinflamatuar ilaçlar ve interlökin inhibitörleri için olumlu etki beklenmesi gerektiğini düşünülmüştür.^[3] Ancak pandemic sırasında tam tersi yönde kaygılar da gündeme gelmiştir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAI) ile ilgili tartışmalar; daha çok Fransa Sağlık Bakanlığının yaptığı olumsuz açıklamalar ve İngiltere’nin “yeterli kanıt yok” demeci ötesinde bilimsel arenaya yeterince yansımamıştır.

Bazı COX-2 inhibitörleri; ödem, miyokart enfarktüsü, trombotik olaylar, inme, hipertansiyon yan etkileri ve kalp yetersizliğine bağlı ölümleri artırmaları nedeni kardiyovasküler açıdan riskli bulunmuş ve kullanımı sınırlandırılmıştır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle COX-2 selektif NSAI ilaçların ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini güçlendirdiği gösterilmiştir. COVID-19 pandemisi sürecinde medyada başlangıçta yer alan olumsuz haberler daha sonra bilimsel yayınlar ile desteklenmemiştir. Bu konu, kardiyoloji uzmanlarını “aspirin” açısından da ilgilendirmektedir. Literatür taramasında, aspirin açısından herhangi olumsuz bir yayına rastlanmamıştır. Sonuç olarak; NSAI ilaçlar açısından temkinli olmakla birlikte, aspirin kullanımının koroner olaylarda bugüne kadar sağladığı yararlar gözönüne alınarak kısıtlanmasına gerek olmadığı düşüncesindeyiz.^[18,26]

Klorokin ve hidroksiklorokin

Uzun yıllardır, klorokin fosfat (KF) sıtma ve hidroksiklorokin (HKK) romatoid artrit (RA) ve

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılan ilaçların güncel olarak önerilen COVID-19 ilaçları ile etkileşim tablosu

	Hidroksiklorokin	Azitromisin	Lopinavir Ritonavir	Favipiravir	Remdesivir	Oseltamivir	Ribavirin
ANTİ ARİTMİKLER							
Amiodaron	↑ EKG	↑ EKG	↑ EKG	↑ EKG Hafif			
Flekainid	↑ EKG	↑ EKG	↑ EKG				
Propafenon	↑ EKG	↑ EKG	↑ EKG				
Lidokain			↑				
Digoksin	↑ EKG	↑ EKG	EKG-PR?	↑ EKG-PR?			
Metoprolol	↑ EKG		↑				
Bisoprolol			↑				
Karvedilol			↑				
Atenolol			↑				
Diltiazem			↑				
Verapamil	↑ EKG		↑				
ANTİHİPERTANSİFLER							
Kaptopril				↑			
Ramipril, Enapril, Perindopril							
Kandesartan							
Valsartan			↑				
Losartan			↓				
İrbesartan			↓	↑			
Doksazosin			↑				
Sacubitril			↑				
Amlodipin			↑				
Nifedipin			↑				
ANTİ İSKEMİK AJANLAR							
Isosorbit Di ve Mononitrat	↑	↑	↑				
Ranolazin	↑	↑	↑				
ANTİ AGREGANLAR							
ASA							
Klopidogrel			↓				
Prasugrel							
Tikagrelor			↑	↑			
Tirofiban							
TROMBOLİTİKLER (Streptokinaz, Alteplaz)							
Streptokinaz							
Alteplaz							
ANTİ KOAGÜLANLAR							
Heparin/Enoksaparin/Fondoparinax							
Apiksaban	↑		↑	↑			
Rivaroksaban	↑	↑	↑	↑			
Edoksaban	↑	↑	↑	↑			
Dabigatran	↓	↑	↑	↑			
Warfarin		↑	↓	↑		↑	↓
DİÜRETİKLER (Furosemid, Hidroklorotiyazid, Spironolakton)							
İNOTROP AJANLAR (Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin)							

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılan ilaçların güncel olarak önerilen COVID-19 ilaçları ile etkileşim tablosu (devamı)

	Hidroksiklorokin	Azitromisin	Lopinavir Ritonavir	Favipiravir	Remdesivir	Oseltamivir	Ribavirin
LİPİD DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR							
Atorvastatin		↑	↑	↑			
Simvastatin		↑	↑				
Rosuvastatin			↑				
Pravastatin/Fluvastatin							
Ezetimib/Fenofibrat/Balık Yağı							

Kırmızı: Bu ilaçların birlikte uygulanması yüksek ilaç-ilaç etkileşimi riski taşımakta ve birlikte uygulanmamalıdır.

Turuncu: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmakta birlikte, endikasyon varsa doz ayarlaması ve olası yan etkiler açısından yakın takip önerilir.

Sarı: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında zayıf/nadir ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmaktadır. Yakın takip gerekmez.

Yeşil: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmamaktadır.

↑: COVID-19 deneysel tedavi ilacı ile birlikte kullanılan kardiyovasküler ilacın plazma dozu/etkinliği artmaktadır.

↓: COVID-19 deneysel tedavi ilacı ile birlikte kullanılan kardiyovasküler ilacın plazma dozu/etkinliği azalmaktadır.

EKG: EKG takibi gerekliliği. PR, QRS genişliği ve düzeltilmiş QT intervalleri takibi.

1. Liverpool COVID-19 Interactions [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

2. Oseltamivir Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/oseltamivir.html#list>

3. Azithromycin Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/azithromycin-index.html>

4. Ribavirin Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/ribavirin.html>

5. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12466>

6. Favipiravir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Mar 28]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12466>

sistemik lupus eritematozus gibi bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. HKK'nin RA tedavisinde kullanımı; diyabet riskinde azalma, aterosklerotik lipit profilinde düzelme ve trombosit agregasyonu inhibisyonuyla antitrombotik etki sağlamaktadır. Sharma ve ark.^[28] RA hastalarında HKK kullanımının 12 yıllık izlem sonunda kalp damar hastalığı ortaya çıkma riskini %72 oranında azalttığını göstermiştir. Shapiro ve ark.'nın 514 hastada yaptığı karşılaştırma çalışması ve bazı meta-analizler de bu bulguyu desteklemektedir.^[29,30] Bir başka meta-analizde HKK kullanan romatoloji hastalarında diyabet ve lipit parametrelerindeki olumlu etkiler tekrar doğrulanmıştır.

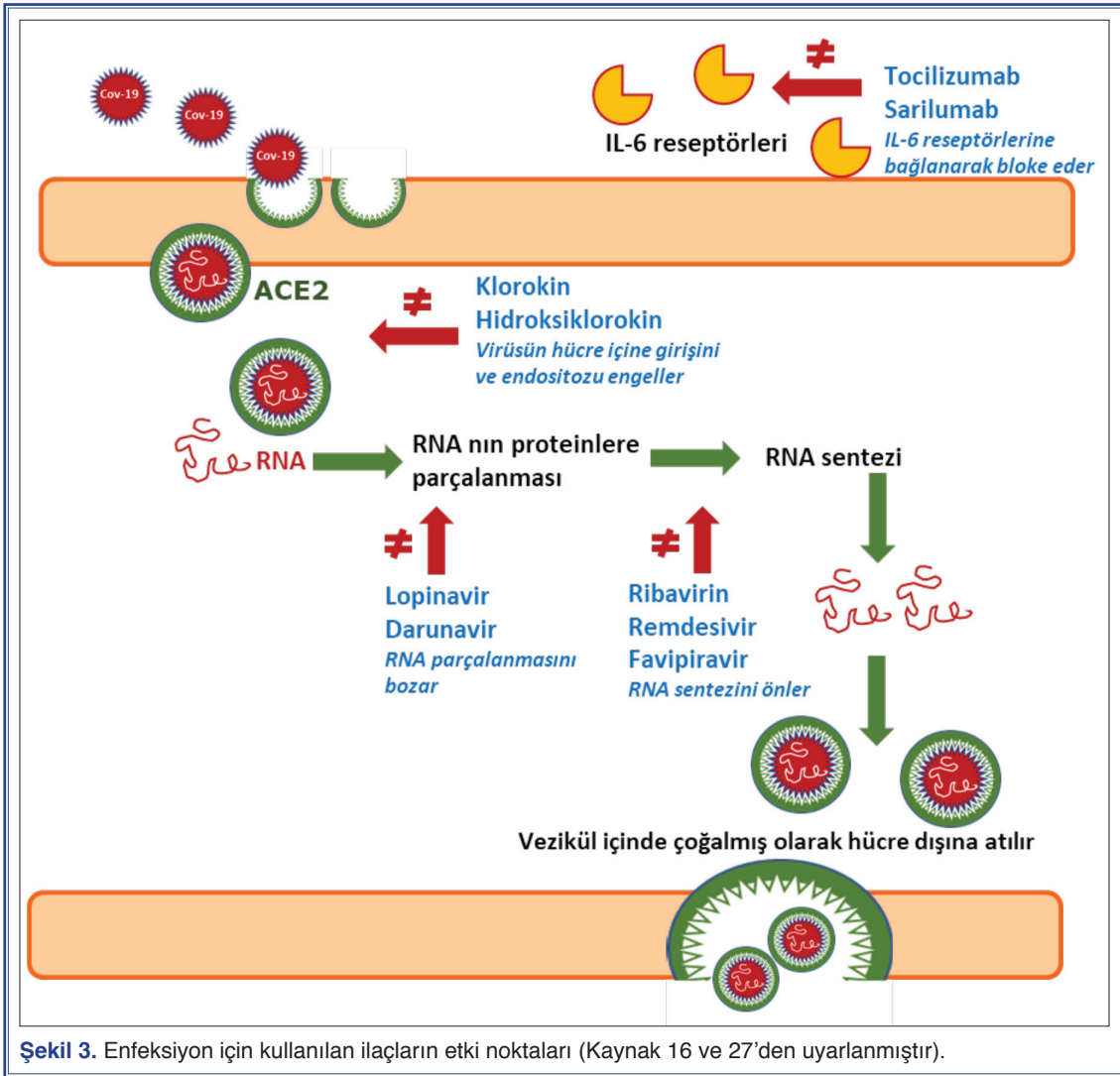
Güncel COVID-19 deneysel tedavi protokollerinin hemen hepsinde tekli veya kombinasyon tedavisi şeklinde önerilen ilaç HKK'dir. HKK, akut veya kronik kullanımında kardiyak ritim anormalliklerine ve hatta torsades de pointes (TdP) ritmine yol açabilen bir sıtma ilacı ürünüdür. Hayvan deneylerinde ve klinik kullanımda QT uzaması, ventriküler erken vurular, TdP/ventrikül fibrilasyonu (VF) ve ileri AV bloklara yol açabildiği gösterilmiştir.^[31] İçeri yönlü

rektifiye edici K kanalı olan IK1 kanalı başta olmak üzere repolarizasyonda rol alan K, depolarizasyonda rol alan Na ve Ca kanalları üzerine de farklı düzeylerde etki edebilmektedir. Doku çalışmalarında iyon kanalı tercihleri IK1 >(IKr) >(INa) >(ICa-L) şeklinde ortaya gösterilmiştir.^[31,32]

Klorokin bu disritmik özellikleri yanında hayli geniş bir ilaç-ilaç etkileşim profiline sahip bir ilaçtır.^[33] Ancak benzer potent çoklu iyon kanalı etkilerine sahip amiodaron ve ülkemizde bulunmayan flekainid dışında sık kullanılan kardiyovasküler ilaçlarla yüksek etkileşim bildirilmemiş olup, propafenon ve digoksin ile kullanımında yakın EKG izlemi yeterli olacak gibi görünmektedir.

COVID-19 pnömonisinde HKK'nin azitromisin^[32] ve lopinavir/ritonavir^[34] gibi repolarizasyon süresini uzatan ilaçlarla birlikte kullanılması, sınırlı olgu bildirisi ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerin değerini düşürmekte ve daha yakın hasta izlemi gerektirmektedir (Şekil 3).

TdP riski dışında, HKK kullanılacak hastaların olasılıkla ileri yaş grubuna mensup olacağı da düşü-

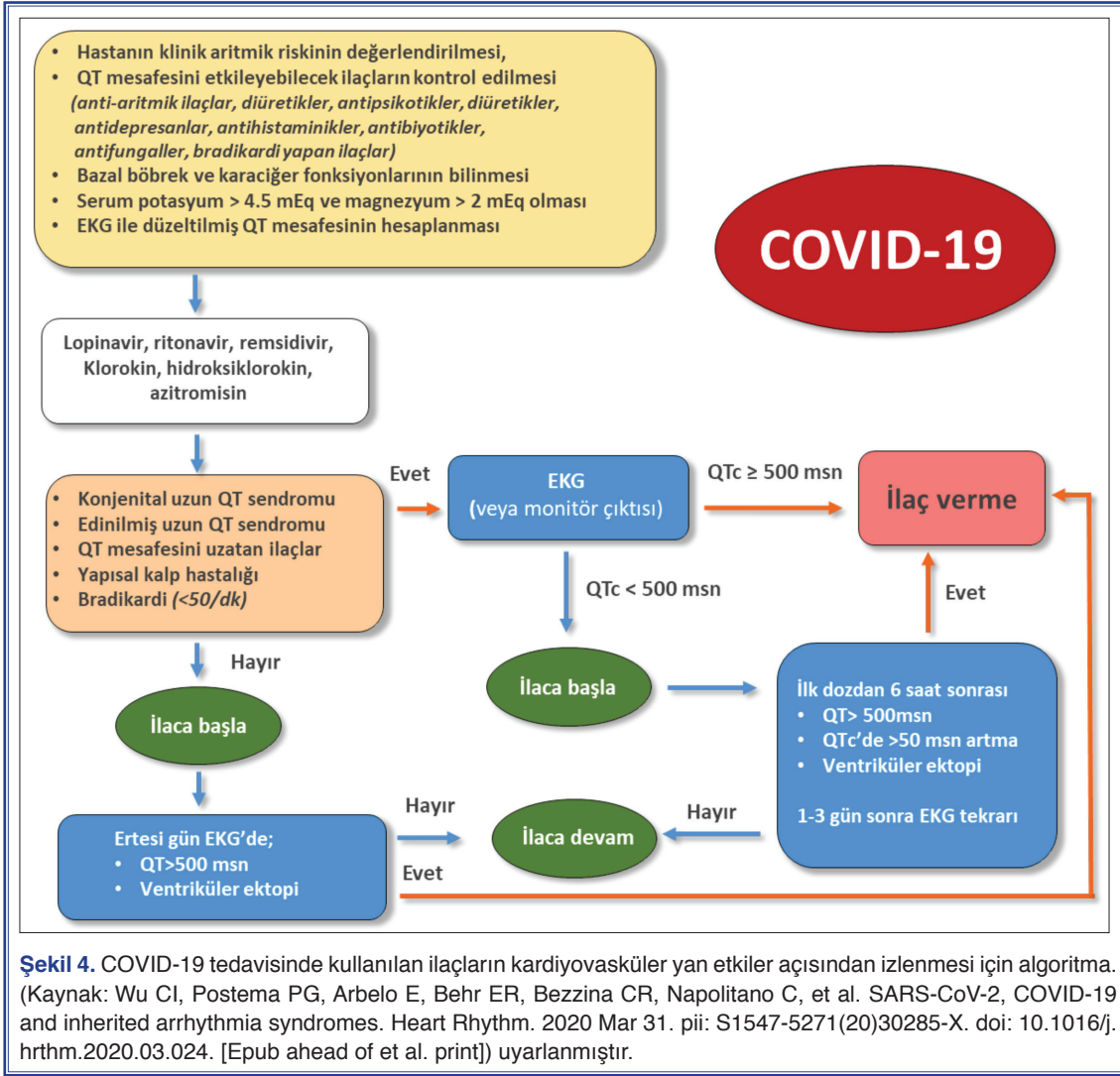


nüldüğünde, bu ilacın Na kanalları üzerine etkilerinin de baskın hale gelip altta yatan hasta sinüs sendromunda kötüleşme, sino-atriyal-bloklar ve sınırlı His-Purkinje sistem fonksiyonlarında ileri AV bloğa ilerleme gibi klinik durumlara hazırlıklı olmak gerekmektedir.^[35-37]

Sık kullanılan bir makrolid antibiyotik olan azitromisin için de bazı epidemiyolojik çalışmalarda, K kanalları üzerindeki bloke edici etkisi tatmin edici şekilde gösterilememiş olsa da, hafif artmış kardiyak ani ölüm (AKÖ) riski (245 AKÖ/1 milyon kullanım) ve QT intervalinde uzama belirtilmiş^[38] ancak daha güncel raporlarda bu etkinin olduğundan daha yüksek yorumlandığı düşünülmüştür. HKK/Azitromisin kombinasyonunun güvenliğini değerlendiren sınırlı güncel klinik veri olsa da,^[39] in vivo hayvan çalışmaları TdP riskinde bir artışı ortaya

koymamıştır.^[40] Yine de bu kombinasyon sırasında disritmik etkinliğin sinerjistik olarak artabileceğine dair mekanistik ve kuramsal veriler her zaman akıldan tutulmalıdır.

Bu nedenlerle; COVID-19 için kombinasyon tedavisi planlanan hastaların bazal 12 derivasyonlu EKG'lerinin ve ritim, PR, QRS ve düzeltilmiş QT intervallerinin (QTd) tedavinin başında kayıt altına alınması hayli önemli bir emniyet önlemidir. Tedavi sürecinde QTd'deki her 10 ms'lik artış, TdP riskinde yaklaşık %5-7 risk artışına neden olmaktadır.^[41,42] TdP'nin meydana geleceği kesin olan QTd uzaması eşiği bildirilmemiştir.^[41] Bununla birlikte, olgu bildirimleri ve ilaca bağlı TdP'li küçük hasta serileri, QTd >500 msn eşiğinin aşması veya son EKG'ye göre QTd'de >60 ms uzama saptanmasının risk artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.^[42] Doğumsal



uzun QT sendromu öyküsü, akut koroner iskemi, bazal QTd >500 ms (dal bloğu ve pacemaker ritiminde >550 ms), PR mesafesinde ileri uzama ve hasta sinüs sendromu öyküsü ile birlikte trifasiküler blok ve derin bradikardiye/global hipoperfüzyona bağlı oldukları düşünülen yakın zamanlı disritmik semptomlar/senkop gibi bulgular ikincil nedenlerin sorgulanmasını ve tedavi alternatiflerinin değerlendirilmesini gerektirebilir.^[32,41-43]

Tedavi başlanmış hastada ilk QTd ölçümünün güncel T.C. Sağlık Bakanlığı Kılavuzunda yer alan HKK yükleme dozunun (2x400 mg) ikinci dozundan 2-3 saat sonra yapılması erken farkındalık açısından faydalı olabilir ve ilk dozdan sonraki bir EKG çekimi ile henüz etkin plazma konsantrasyonuna ulaşmadan^[44] alınacak bir kayıtla yanlış güvenlik duygusunun önüne geçilebilir.

Tedavi süresince de günlük ritim, QTd, PR intervali ve QRS genişliği izlemi önerilir. Ancak kişisel ve cihaz koruma önlemleri ile ilgili riski, EKG cihazı kökenli bulaşları azaltmak adına bu izlemin akış hızı (25 mm/sn) ve derivasyonu standardize edilmiş (tercihen DII derivasyonu) yoğun bakım ve telemetrik monitörlerden ritim trase/kayıt çıktıları alınarak yapılması daha akılcı, güvenli ve maliyet etkin görünmektedir.^[45]

Bu izlem önlemi dışında; uzun QT intervali kliniğinde alınacak diğer önlemlerin, tedavideki diğer potansiyel QT intervali uzatan ilaçların ve izlenmesi gereken laboratuvar parametrelerinin unutulmaması önemlidir. Magnezyum ve K düzeylerinin yüksek-normal düzeylerde tutulması ve ilaç dozlarının EKG intervallerindeki değişimlere göre ayarlanması önerilir (Şekil 4).^[41-43]

Güncel literatür ışığında çok-disiplinli yaklaşım önerileri:

1) Hidroksiklorokin/Azitromisin tedavileri sırasında görülen en sık disritmik yan etki QTd mesafesinde uzamadır. Bu nedenle HKK ve diğer QTd uzatan deneysel COVID-19 ilaçları ile tedavi öncesi ve tedavi sırasında EKG ile QTd mesafesi izlenmelidir.

2) Mümkünse, tüm diğer hayati olmayan QTd uzatan ilaçların [anti aritmikler (amiodarone, sotalol), anti depresan ve SSRI grubu ilaçlar, makrolid/kinolon grubu antibiyotikler ve antifungaller (eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimethoprim/sulfametaksazol, moksifloksasin, levofloksasin, flukanazol, ketakanazol), migren ilaçları, antineoplastik (tamoksifen), nöroleptikler] kesilmesi önerilir.

3) İzlemede tüm hastaların elektrolitleri K 4.5–5

mEq/L ve Mg >3 mg/dL düzeylerinde tutulmalıdır. Na ve iyonize Ca düzeyleri de normal sınırdadır.

4) Tedaviler sırasında malign disritmi riskine karşı Şekil 1'deki akış şemasının izlenmesi önerilir.

5) İzlemede EKG ölçümlerinin normal (12 derivasyonlu) EKG cihazları ile yapılması şart değildir. Monitör çıktıkları veya telemetri ekranından imleç/pergel ile akış şemasında önerilen sıklıkta veya en az günlük yapılması da yeterli olabilir. Bu öneri personel ve cihaz kontaminasyonu ile malzeme tasarrufu açısından önemlidir. Yoğun Bakım ve Servis monitör yazıcılarının doldurulması, çıktı alınır halde tutulması ve monitörde hep aynı okunaklı derivasyonun (mümkünse derivasyon II ve hız 25 mm/sn) kullanılması önerilir.

Kaynaklar

- Hu, X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low Serum Cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China (February 21, 2020). Available at: <https://ssrn.com/abstract=3544826>. Accessed Apr 28, 2020.
- Ravnskov, U. Cholesterol-lowering treatment may worsen the outcome of a Covid-19 infection. *BMJ* 2020;368:m1182.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020 Apr 20. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Hill RD, Vaidya PN. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB, ARb). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537027/>. Accessed Apr 28, 2020.
- Gomar FS, Lavie CJ, Quilis CP, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Anti-Hypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings* Mar 30, 2020. [Epub ahead of print], doi:<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>
- Iaccarino G, Borghi C, Cicero AFG, Ferri C, Minuz P, Muiesan ML, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Cardiovascular Patients at the Time of COVID19: Much Ado for Nothing? A Statement of Activity from the Directors of the Board and the Scientific Directors of the Italian Society of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:105–8.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259–60.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–9.
- COVID-19 Clinical Guidance For the Cardiovascular Care Team. ACC CLINICAL BULLETIN COVID-19. Available at: <https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/2020/02/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf>. Accessed Apr 28, 2020.
- Grudzinska FS, Dosanjh DP, Parekh D, Dancer RC, Patel J, Nightingale P, et al. Statin therapy in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond)* 2017;17:403–7.
- Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012;205:13–9.
- Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int* 2014;2014:872370.
- Mehrbod P, Ideris A, Omar AR, Hair-Bejo M. Evaluation of antiviral effect of atorvastatin on H1N1 infection in MDCK cells. *Afr J Microbiol Res* 2012;6:5715–9.
- Liberale L, Carbone F, Montecucco F, Sahebkar A. Statins reduce vascular inflammation in atherosclerosis: A review of underlying molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol* 2020;122:105735.
- 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.

16. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020;24:91–8.
17. Mehrbod P, El Zowalaty M, Omar AR, Hair-Bejo M, Ideris A. Statins reduce the expression of proinflammatory cytokines in influenza A virus infected CrFK cells. *Acta Virol* 2012;56:353–5.
18. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002;39:929–34.
19. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep* 2017;7:9110.
20. Freeman ML, Sheridan BS, Bonneau RH, Hendricks RL. Psychological stress compromises CD8+ T cell control of latent herpes simplex virus type 1 infections. *J Immunol* 2007;179:322–8.
21. Gebhardt BM, Kaufman HE. Propranolol suppresses reactivation of herpesvirus. *Antiviral Res* 1995;27:255–61.
22. Segerstrom SC, Hardy JK, Evans DR, Greenberg RN. Vulnerability, distress, and immune response to vaccination in older adults. *Brain Behav Immun* 2012;26:747–53.
23. Sanders V, Kasprovicz D, Kohm A, Swanson M. Neurotransmitter receptors on lymphocytes and other lymphoid cells. In: Ader R, Felton DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001. p. 161–96.
24. Reed RG, Greenberg RN, Segerstrom SC. Cytomegalovirus serostatus, inflammation, and antibody response to influenza vaccination in older adults: The moderating effect of beta blockade. *Brain Behav Immun* 2017;61:14–20.
25. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020 Mar 18. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
26. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis* 2018;9:143–50.
27. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020 Apr 13. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.6019.
28. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002867.
29. Shapiro M, Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget* 2017;9:6615–22.
30. Mathieu S, Pereira B, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular effects of hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:e80.
31. Khobragade SB, Gupta P, Gurav P, Chaudhari G, Gatne MM, Shingatgeri VM. Assessment of proarrhythmic activity of chloroquine in in vivo and ex vivo rabbit models. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:116–24.
32. Arunachalam K, Lakshmanan S, Maan A, Kumar N, Dominic P. Impact of Drug Induced Long QT Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med Res* 2018;10:384–90.
33. Lewis J, Gregorian T, Portillo I, Goad J. Drug interactions with antimalarial medications in older travelers: a clinical guide. *J Travel Med* 2020;27:taz089.
34. Charbit B, Rosier A, Bollens D, Boccara F, Boelle PY, Koubaa A, et al. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:76–82.
35. Lee JH, Chung WB, Kang JH, Kim HW, Kim JJ, Kim JH, et al. A case of chloroquine-induced cardiomyopathy that presented as sick sinus syndrome. *Korean Circ J* 2010;40:604–8.
36. Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srairi JE, el Hassani S, Fellat R, Benomar M. Third-degree atrioventricular block in a patient under chloroquine therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:58–62.
37. Aslanger E, Altun I. Sudden cardiac arrest in a patient taking chloroquine. *Resuscitation* 2009;80:285–6.
38. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881–90.
39. 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 Mar 20. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
40. Fossa AA, Wisialowski T, Duncan JN, Deng S, Dunne M. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:929–38.
41. Ayad RF, Assar MD, Simpson L, Garner JB, Schussler JM. Causes and management of drug-induced long QT syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2010;23:250–5.
42. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a

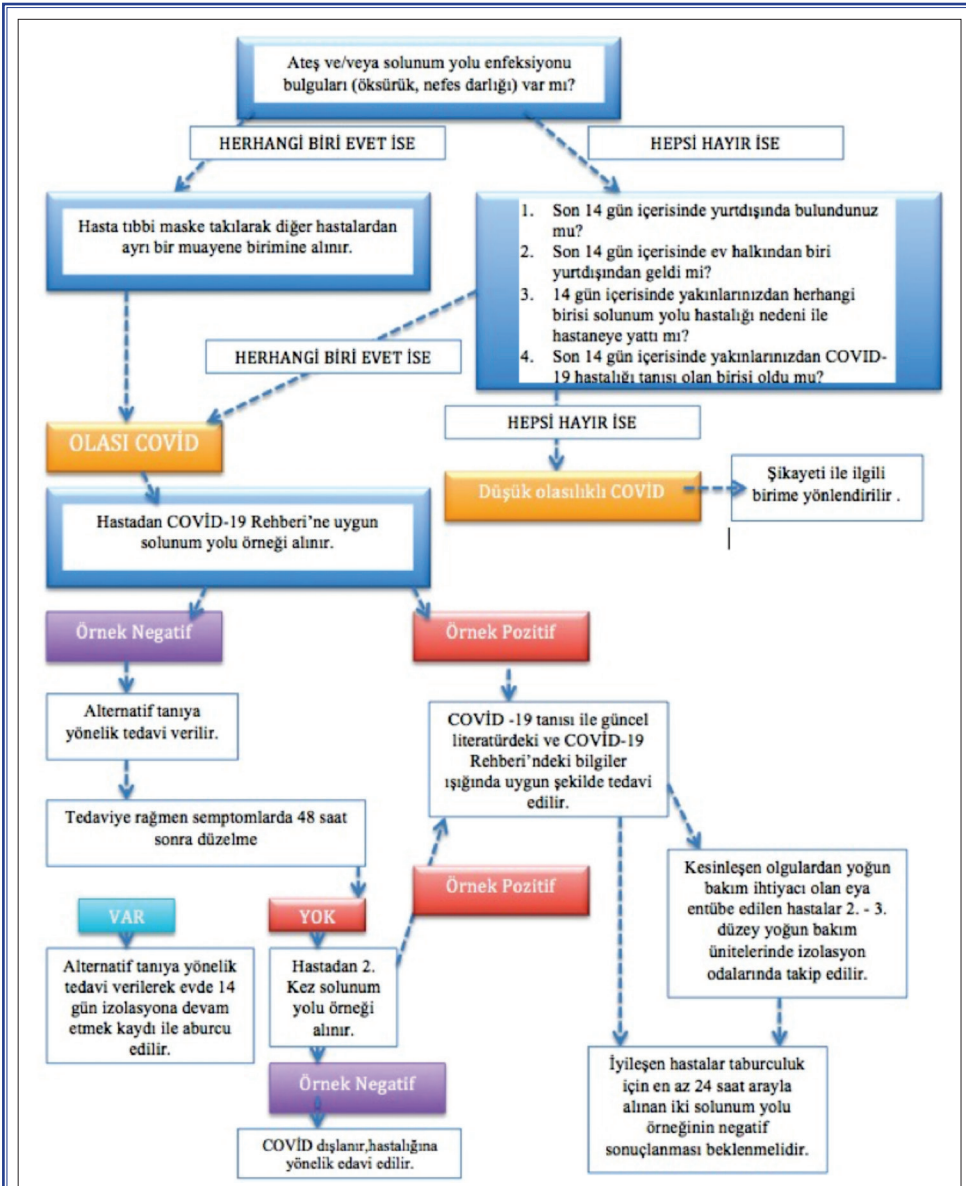
- scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:934–47.
43. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:479–87.
 44. Hydroxychloroquine – DrugBank. Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01611>. Accessed Apr 28, 2020.
 45. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 - American College of Cardiology. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxy-chloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>. Accessed Apr 28, 2020.

COVID-19 şüphesi veya kanıtlanmış enfeksiyonu olan hastayı değerlendirirken nelere dikkat edilmelidir?

Bu bölümde, COVID-19 pandemisinden bugüne dek öğrendiklerimiz ışığında, kardiyoloji hekimlerinin şüpheli hastayla karşılaştıklarında yaklaşımın nasıl olması gerektiği ve tanı konmuş hastalarda acil servis, yataklı servis veya yoğun bakım şartlarında non-kardiyak/kardiyak değerlendirmenin nasıl olması gerektiği ile ilgili konulara açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

Şüpheli hastaya yaklaşım

Öncelikle olası olgular, ilk temas formu doldurulduktan sonra tıbbi maske ile standart, damlacık ve temas izolasyon kurallarına uygun şekilde yakınmaları ve öyküsü sonucu elde edilen veriler ışığında Sağlık Bakanlığınca önerilen akış şeması takip edilerek değerlendirilir (Şekil 1).



Şekil 1. Şüpheli COVID-19 vakasına yaklaşım. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019-nCoV Hastalığı, Sağlık Çalışanları Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması), 2 Nisan 2020.



Şekil 2. Şüpheli COVID-19 olgusu ilk temasta vital bulgular, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme.

Şüpheli olgularda; 2.–3. basamak hastanelerde izolasyon kuralları gözetilerek, vital bulguları kaydedilir, laboratuvar testleri alınır, görüntüleme tetkikleri istenir ve solunum yolundan örneklemeleri yapılır (Şekil 2). Numuneleri alan, şüpheli hasta ile yakın temas (1 m'den daha yakın) içinde olan sağlık personelinin koruyucu önlemler alması ve kişisel koruyucu ekipman kullanılması elzemdir (Tablo 1). Örneklemeye sonucunda pozitif gelen hastalar İl Sağlık Müdürlüğü'ne haber verilir ve olgu yönetim şemasına göre hareket edilir. Ağır solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalarda tıbbi maske altında nazal veya standart yüz maskesi ile $SpO_2 > \%90$ olması hedeflenerek 5L/dk'dan oksijen tedavisi başlanarak hedefe ulaşana kadar titre edilir. Sepsis düşünülen hastalarda hastaneye başvurudan sonraki

ilk 1 saat içerisinde test sonuçları belli oluncaya kadar ampirik antimikrobiyal tedaviye başlanmalıdır.

Kanıtlanmış hastalığı olan olgulara non-kardiyak / kardiyak yaklaşım

Riskli kliniğe sahip hastalar karşımıza; ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi veya altta yatan komorbid hastalıkların alevlenmesi (dekompanse kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, vb.), kardiyojenik şok, çoklu organ yetersizliği tabloları ile başvurabilir (Tablo 2). Yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonları Tablo 3'te belirtilmiştir. Tablo 3'te yer alan kriterlere sahip hastalar, yoğun bakım sorumlu uzmanları ile değerlendirilerek üniteye yatırılır.

Kardiyoloji hekimleri olarak bu süreçte COVID-19 ile ilişkili görülmesi olası aritmi, miyokardit, akut koroner sendrom (AKS), venöz tromboemboli (VTE), kardiyojenik şok, kalp yetersizliği (KY) gibi senaryolara karşı hazırlıklı olunması gerekir.^[1] Miyokart hasarı, miyokart iskemisi veya non-iskemik miyokart hasarı (miyokardit) sonucu kardiyak tropoinlerde (Tn) artışla seyreden tablo olarak tanımlanır.^[2,3] Uzlaş raporunun farklı bölümlerinde patofizyolojisi ve klinik yaklaşımın ayrıntılı anlatıldığı Tip 1 ve Tip 2 miyokart enfarktüsü (ME) de Tn artışının diğer nedenleridir. Dört farklı çalışmanın meta-analizinde 341 hastanın değerlendirmesi sonucunda, ölümcül seyreden ağır olgularda, hafif seyredenlere göre Tn seviyeleri yüksek ölçülmüş ve artan Tn düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[4] COVID-19 hastalarının ~%23'ünde gelişebilen

	ELDİVEN	ÖNLÜK	CERRAHİ MASKE	N95 MASKE	GÖZLÜK	TULUM
Hastaya bakım veren hekim, hemşire ve yardımcı personel	+	+	+	+	+	Kohort yoğun bakımda, 4 saat kullanım 1 saat mola
Hastayı opere eden ekip, operasyon odasının içinde	+	+	+	+	+	
Hastayı karşılayan, transfer eden ekip	+	+	+			
Radyolojik görüntüleme	+	+	+			
Hasta odasının temizliği	+	+	+		+	
Poliklinik odaları			+			
Poliklinik veri giriş			+			
Hastanın ziyaretçisi	+	+	+			
İdari birimler, koridorlar						

Şekil 3. COVID-19 ilişkili olgularda görev alanlarına göre koruyucu ekipman kullanımı.

Tablo 1. COVID-19 ile ilişkili klinik sendromlar

Komplike olmamış	Hastalar non-spesifik üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları tarifler, yaşlı ve immünsuprese hastalar atipik semptomlara sahip olabilir. Dehidratasyon, sepsis veya solunum sıkıntısı izlenmez.
Hafif pnömoni	Ağır pnömoni bulguları olmayan pnömoni formu
Ciddi pnömoni	Ateş, solunum yolu enfeksiyonu bulguları olup aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi: - SpO ₂ <%90 - Solunum sıkıntısı - Solunum sayısı >30/dk
Akut respiratuar distres sendromu (ARDS)	Başlangıç: Son 1 hafta içinde kötüleşen nefes darlığı Görüntüleme: Bilateral opasite (efüzyon ile açıklanamayan), lobar veya akciğer kollapsı veya noduler görünüm Ödem orijini: Kalp yetersizliği veya sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan solunum yetersizliği tablosu (ekokardiyografi ile altta yatan nedene yönelik objektif değerlendirme yapılarak kardiyak neden ekarte edilmelidir) Oksijenasyon: Hafif ARDS: 200 mmHg <PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 mmHg, (PEEP/CPAP ≥5 cmH ₂ O, ya da ventile edilmemiş Orta ARDS: 100 mmHg <PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 mmHg, PEEP ≥5 cmH ₂ O, ya da ventile edilmemiş Ciddi ARDS: PaO ₂ /FiO ₂ ≤100 mmHg, PEEP ≥5 cmH ₂ O, ya da ventile edilmemiş
Sepsis	Enfeksiyona karşı kontrolsüz immün yanıt neticesinde ortaya çıkan, hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu; değişken metal durum, solunum sıkıntısı/taşıpne, düşük oksijen satürasyonu, düşük idrar çıkışı, kalp hızında artış, nabızda zayıflama, soğuk ekstremiteler, düşük kan basıncı, koagülopati laboratuvar bulguları, trombositopeni, asidozis, laktat artışı, hiperbilirubinemi
Septik şok	mPAB ≥65 mmHg düzeyinde tutabilmek adına vazopressör kullanma gerekliliği oluşturan ve volüm resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon, serum laktat >2 mmol

*Inpatient Guidance for Treatment of COVID-19 in Adults and Children, Michigan Medicine University of Michigan, 2020.

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesi yatış endikasyonları

Solunum sayısı ≥30/dk
Solunum sıkıntısı
SpO ₂ <%90 (oda havası)
PaO ₂ <80 mmHg
PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg
Laktat >4 mmol/L
Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, olağan SKB'dan >40 mmHg düşüş, ortalama arter basıncı <65 mmHg)
Akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografide bilateral veya multilobar tutulum
Böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, konfüzyon gibi organ disfonksiyonu
İmmünsupresif hastalık varlığı
Birden fazla özellikte kontrolsüz komorbidite varlığı
Troponin yüksekliği, aritmi bulguları

	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)
KVH Öyküsü (-)	Genel Önlemler - El yıkama - Uygun dezenfeksiyon - Yakın temastan kaçınma - Hastalık durumunda ev istirahati - Sosyal mesafe	KV sekeli göz önünde bulundurulur - Miyokardit - Kalp yetersizliği - Kardiyojenik şok - Akut koroner sendrom - Venöz tromboemboli - Stres kardiyomyopati
KVH Öyküsü (+)	KV Risk Sınıflandırması - Teletıp ve e-visit - Self/uzaktan monitorizasyon - Yüksek riskli hastaların ziyaretlerine öncelik verme - Kişisel koruyucu ekipman	Farkındalığı artırma - KV risklerin farkında olma - Yakın monitorizasyon KV ilaç etkileşimleri ve toksisitelere karşı temkinli olma

Şekil 4. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan/olmayan hastaların COVID-19(+) olma durumunda alınması gereken önlemler.

kalp yetersizliği (KY), ölen hastaların %51.9'unda gözlenmiştir.^[5] Hastalığın seyri esnasında gelişen

KY'nin olası nedenleri; mevcut KY'nin enfeksiyonla beraber kötüleşmesi, yeni geçirilen miyokardit, stres kardiyomyopatisi, kritik parankimal akciğer hastalığı, ARDS'ye bağlı pulmoner hipertansiyon ve devamında sağ KY'dir.^[6] KY'ye bağlı yüklenme kliniği ve viral pnömonilere bağlı akciğer tutulumunda ayırıcı tanıya BNP ve ekokardiyografi yardımı ile gidilebilir.

Sonuç

Hastalığın tanı aşamasından tedaviye kadar geçen

süreçte rol oynayan tüm sağlık çalışanları yüksek bulaştırıcılığa sahip bu hastalık karşısında mücadelede ön saflarda yer almaktadır. Hastaların tedavi sürecinin aksamadan işlemesini sağlamak için yapılması gereken en başta kişisel koruyucu ekipmanlarının düzgün ve eksiksiz kullanımınıdır. Bu sayede sağlık çalışanları gerekli korunma önlemlerini alarak hem kendilerine bulaşı engellemiş olur hem de yakın çevrelerine, sevdiklerine ve diğer hastalara portörlük etmemiş olur (Şekil 3).

Kaynaklar

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology* 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
2. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med* 2016;129:446.e5–446.e21.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64.
4. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Mar 10. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
5. 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 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
6. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* 2015;54:2017–9.

COVID-19 tanısı almış veya şüphesi olan hastalarda kardiyovasküler görüntüleme: Endikasyonlar ve korunma yöntemleri

Kardiyovasküler hastalıklar, COVID-19 hastalarında, hem risk faktörü, hem de sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla bu hastaların yönetiminde kardiyak görüntüleme hem ayırıcı tanıda hem kardiyak komplikasyonların saptanmasında hem de özellikle yoğun bakımdaki hastalarda, tedavinin düzenlenmesinde gerekli olabilmektedir. Her ne kadar kardiyak görüntüleme bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), sintigrafi gibi yöntemlerin hepsi kullanılabilir olsa da ekokardiyografi kolay uygulanabilir, hızlı ve yatak başı yapılabilir olması nedeniyle COVID-19 hastalarında en çok tercih edilen kardiyak görüntüleme yöntemidir. Ancak tetkik sırasında hastayla yakın temas olması nedeniyle hem sağlık çalışanları için önemli risk oluşturmakta, hem de direkt ve indirekt yollarla hastalığın yayılımına sebep olabilmektedir. Görüntüleme sırasında, işlemi yapan doktor ve işlemin gerçekleştirildiği cihaz kontaminasyon riski altındadır. Ayrıca işlem için hastanın transferi de yaygın kontaminasyon riski taşır. Bu nedenle ekokardiyografi işleminin mümkünse taşınabilir cihazlar ile hasta başında yapılması önerilmektedir. İşlem süresi uzadıkça kontaminasyon riski de artacağı için mümkün olan en kısa sürede, en az temas ve uygun korunma yöntemleri ile işlemin yapılması önerilmektedir. Acil olmayan, elektif tetkiklerin hepsinin bu hastalarda ertelenmesi önerilmektedir. Başta ekokardiyografi olmak üzere tüm kardiyak görüntüleme testlerinin sınırlı endikasyonlarla ve ancak hastanın yönetimini değiştirecek ise kullanılması önerilmektedir. Dolayısıyla COVID-19 tanısı konmuş ya da COVID-19 şüphesi olan hastalarda kardiyak görüntüleme istenecekse hekimin şu 2 soruyu gözden geçirmesi önerilmektedir;

1- Bu tetkikin sonucuna göre hastanın yönetimi değişir mi?

2- Hastadaki ihtiyacı karşılayacak, ardıl tetkik kullanımını azaltacak ve kontaminasyon riskinin en az olduğu kardiyak görüntüleme yöntemi hangisidir?

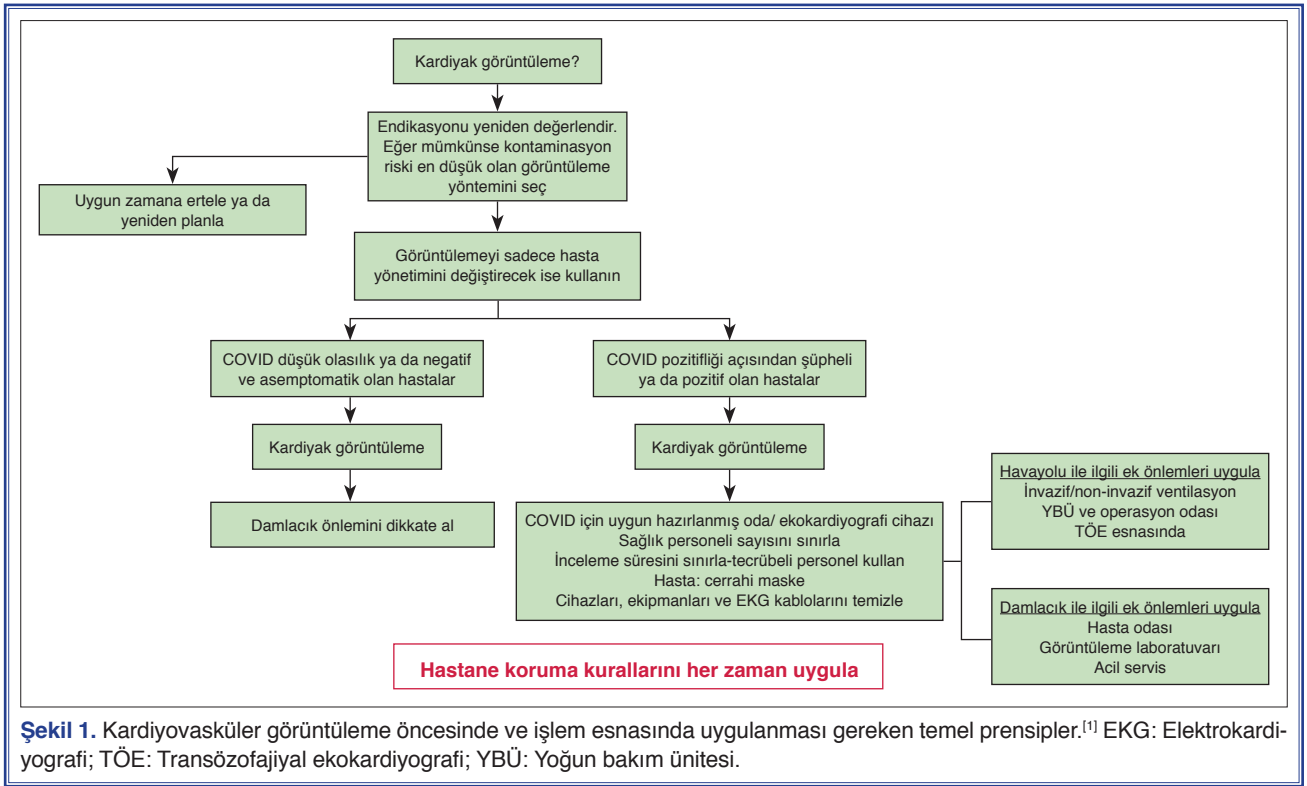
COVID-19 şüphesi ya da tanısı olan hastaya uygulanacak olan kardiyovasküler görüntüleme yöntemleri için öncesi, sırası ve sonrasında uyulması gereken

kurallar ve temel prensipler Şekil 1'deki algoritmada özetlenmiştir.^[1]

Endikasyonların özeti

COVID-19 hastalarında, tanısız amaçlı kullanılan öncelikli görüntüleme yöntemleri akciğer grafisi ve toraks BT'dir. Her ne kadar bu tetkikler akciğer lezyonlarının saptanmasında kullanılsa da özellikle BT kardiyovasküler pek çok sorunun da cevabını verebilir. Ancak kardiyovasküler ön tanıya göre BT protokolünün değiştirilmesi gerekebilmektedir. COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında yüksek troponin düzeyleri bildirilmiştir. Akut koroner sendrom olasılığı olan COVID-19 hastalarında standart BT yerine, koroner BT anjiyografi çekilmesi, gereksiz konvansiyonel anjiyografi ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Yine COVID-19 hastalarında son dönemde en çok üzerinde durulan konulardan birisi de eşlik eden pulmoner embolilerdir.^[2] Pulmoner emboli şüphesinin yüksek olduğu hastalarda (çok yüksek D-dimer düzeyi olanlar, hipotansif hastalar, venöz tromboemboli riski olanlar, eşlik eden göğüs ağrısı olanlar, dispnenin çok ağır olduğu hastalar, senkop ile başvuranlar gibi...) düşük doz kontrastsız BT'nin ardından pulmoner BT anjiyografi çekilmesi gereklidir. Bu amaçla ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin kullanılması, ventilasyon fazındaki damlacık kaynaklı bulaş riski nedeniyle çok önerilmemektedir. Sintigrafi, sadece pulmoner BT anjiyografinin kontrendike olduğu hastalarda, ventilasyon fazı olmaksızın, tek başına perfüzyon sintigrafisi şeklinde önerilmektedir.2 COVID-19 hastalarında BT'nin bir diğer kardiyak kullanım alanı, atriyal fibrilasyonu olup kardiyoversiyon planlanan ya da tromboembolik olay ile başvuran hastalarda kardiyak emboli kaynaklarının araştırılmasıdır. Uygun fazda kontrast kullanarak yapılacak olan BT ile, sol atriyal apendiks trombüsleri yada diğer intrakardiyak trombüsler görüntülenebilir ve bu sayede damlacık kaynaklı bulaş riskinin yüksek olduğu transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE) tetkikine gerek kalmayabilir.

Ekokardiyografi, COVID-19 şüpheli ya da tanılı hastalar için rutin bir tetkik değildir. Ekokardiyografik işlemlerin hepsinin (transtorasik ekokardiyografi



[TTE], stres, TÖE) net klinik faydalar sağlayacağı öngörülürse yapılması önerilir. Önemli klinik endikasyonlar dahilinde bir kez ekokardiyografi yapılan hastalarda klinik gidişatta belirgin değişiklik yoksa ekokardiyografinin tekrarından kaçınılması önerilir.

Dispne ile başvuran, fizik muayene ve BT bulguları ile kalp yetmezliğinin ayırt edilemediği hastalarda ekokardiyografiye ihtiyaç duyulabilir. Ancak bu hastalarda dahi, BNP ya da pro-BNP düzeyleri normal ise ekokardiyografinin gerekliliği sorgulanmalıdır. COVID-19 tanısı konmuş, elektrokardiyografi bulgusu olan ve troponin düzeyleri yüksek olan hastalarda miyokard tutulumu yönünden ekokardiyografi gerekli bir tetkiktir. Ancak tek başına ekokardiyografi ile miyokardit kesin tanısının mümkün olamayacağı akılda tutulmalıdır. Miyokardit tanısını desteklemek amacıyla kardiyak MR planlanabilir. Ancak uzun çekim süresi ve solunum kooperasyonu gerekliliği nedenleri ile, hastanın tetkiki tolere edebilir olması göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda MR'a alternatif olarak, kardiyak BT'nin de miyokard tutulumunu göstermede kullanılabileceği bildirilmektedir. Arteriyel fazın geç döneminde elde edilen görüntüler ile miyokard hasarının varlığı, lokalizasyonu ve miktarı, BT ile de saptanabilmektedir. Yüksek MINOCA sık-

lığı bildirilen COVID-19'lu olgularda, bu şekilde uygulanacak BT ile, AKS-miyokardit-sekonder MI gibi tanıların ayırımını, tek bir tetkik ile yapmak mümkün olabilmektedir.^[1] Akut koroner sendrom ön tanısı ile invaziv koroner anjiyografi yapılan hastalarda ventrikülografi yapılması, sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından ardıl ekokardiyografi ihtiyacını ortadan kaldıracığı için bu hastalarda öncelikli olarak düşünülmelidir.

Yoğun bakımda yatan hastaların hemodinamik açıdan ekokardiyografi ile rutin takibi önerilmemektedir. Ancak hemodinamik yönden stabil olmayan ve/veya sağ kalp yetmezliği bulguları olan hastalarda, tercihen rutin takip eden hekim tarafından, probleme odaklanmış şekilde, kısa ve yatakbaşı ekokardiyografik takip yapılabilir.

Salgınla birlikte son dönemde önemli bir gündem oluşturan bir diğer görüntüleme tetkiki de akciğer ultrasonudur. Akciğer ultrasonu, hem tanısal amaçlı hem de akciğer bulgularının takibi amacıyla kullanılabilir.^[3] Ancak bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından yapılmasının tetkikin verimliliğini ve güvenilirliğini belirleyen temel faktör olduğu unutulmamalıdır. Akciğer ultrasonu için ekokardiyografi cihazları ve kardiyak problemler kullanılabilir. Görüntü elde ederken ka-

zanç ve derinlik ayarlarının optimize edilmesi, yüksek kazanç ve harmonik görüntülemenin kullanılmaması gerekmektedir. Plevraya dik kesitler alınmalıdır; görüntünün yorumlanabilmesi için pleural hattın net seçilebilir olması gereklidir. Her iki akciğerin toplam 14 ayrı segmentte, her segmente yaklaşık 10 saniye ayrı ayrı değerlendirilmesi önerilmektedir.^[4] COVID-19 enfeksiyonlarında, düzensiz pleural kalınlaşmalar ve akciğer konsolidasyon bulgusu olan B çizgileri yaygın olarak görülmektedir. Farklı segmentlerde, uygun görüntüyü elde edebilmek için, hastayı sırt üstü- yan yatırarak ve oturarak değerlendirmek gereklidir. Özellikle COVID-19 enfeksiyonunda posterior ve bazal segment tutulumu sık olduğu için bu segmentlerin ideal olarak oturur pozisyonda görüntülenebildiği unutulmamalıdır.^[3]

COVID-19 şüpheli ya da tanılı hastalarda TÖE en riskli işlemler kategorisindedir. TÖE, diğer endoskopik işlemlerde olduğu gibi aerosol oluşumuna neden olur ve hava yoluyla büyük miktarda virüs yayılım riskine sahiptir. Bu nedenle TÖE endikasyonları çok iyi değerlendirilmeli ve çok gerekli olmadıkça ertelenmeli veya iptal edilmelidir. Daha net bilgi verebilecek alternatif inceleme modaliteleri (off-axis TTE vb.) akıldaki tutulmalıdır.

COVID-19 tanılı hastalarda kardiyak görüntüleme endikasyonlarındaki temel prensipler Tablo 1’de özetlenmiştir.^[1,5,6]

Ekokardiyografi nerede yapılmalıdır?

Hastane içi viral yayılımın engellenmesi açısından, ekokardiyografinin tercihen taşınabilir ekokardiyografi cihazları ile hastanın özel odasında, hasta başında yapılması önerilmektedir.^[1,5] Ancak yoğun bakım üniteleri ve acil servislerdeki kritik hastalarda sıklıkla ekokardiyografi yapılmaktadır ve bu ortamlarda hasta izolasyonunu sağlamak mümkün değildir. Bu hastalar için özel bir ekokardiyografi cihazının ayrılması, ekokardiyografi cihazının üzerindeki, EKG kabloları ve kullanılmayan, 3B prob, TÖE probu ya da lineer prob gibi diğer ünitelerin kontaminasyon riskini minimize etmek için kaldırılması önerilmektedir.

Ekokardiyografik görüntüleme nasıl yapılmalıdır?

I-Protokol

Şüpheli veya kesin tanı almış COVID-19 hastalarına, mutlak ihtiyaç halinde ekokardiyografi uygulan-

Tablo 1. COVID-19 tanılı hastalarda kardiyak görüntüleme endikasyonlarındaki temel prensipler^[1,5,6]

- TTE, COVID-19 hastalarında rutin olarak yapılmamalıdır.
- Yatakbashi ultrason/point of care kardiyak ultrason (POCUS) şu durumların varlığında önceliklidir:
 - Troponin düzeyinde, belirgin değişiklik
 - Şok tablosu
 - Yeni tanı kalp yetersizliği (daha önce kalp yetersizliği olmaksızın)
 - Yeni ısrarcı aritmi
 - Önemli elektrokardiyografik değişiklikler
- Anormal bulgular saptanırsa (yeni gelişen sol ventrikül disfonksiyonu gibi) detaylı geleneksel ekokardiyografi önerilebilir.
- Hastanın kliniğinde değişiklik yoksa tekrar ekokardiyografi yapılması önerilmez.
- Yoğun bakım hastalarında ekokardiyografik takip sadece hemodinamik instabilite ya da sağ kalp yetmezliği bulguları varsa yapılabilir. Primer takip eden hekimi tarafından yapılması tercih edilir.
- Ekokardiyografi, COVID-19’lu hastalarda akciğer bulgularının takibinde akciğer ultrasonu amacıyla kullanılabilir.
- TÖE, aerosol oluşumuna bağlı yüksek bulaş riski nedeniyle, çok gerekli durumlar dışında yapılmamalıdır.
- Kardiyovasküler hastalık şüphesi yüksek olan hastalarda tanısal amaçlı çekilecek toraks BT’nin kardiyak ön tanıya uygun protokolle çekilmesi halinde mükerrer görüntüleme ihtiyaçlarını ortadan kaldıracak göz önünde bulundurulmalıdır. Merkezlerin kendi teknik şartları ve deneyimleri dahilinde uygun stratejiyi belirlemeleri önerilir.
- Konvansiyonel koroner anjiyografi yapılan hastalarda sol ventrikülografinin yapılması mükerrer TTE ihtiyacını azaltacağı için önerilmektedir.
- Kardiyak MR salgın ortamında öncelikli bir tetkik değildir; hastanın tolere edebiliyor olması şartıyla, COVID-19 miyokard tutulumunda tanıyı kesinleştirmek amacıyla uygulanabilir.

BT: Bilgisayarlı tomografi; MR: Manyetik rezonans; TÖE: Transözofajiyal ekokardiyografi; TTE: Transtorasik ekokardiyografi.

cak ise ilk aşamada önerilen yöntem, hastanın birincil doktoru tarafından (örneğin: yoğun bakım uzmanı)

yatak başında soruna odaklanmış ekokardiyografik inceleme yapılmasıdır (POCUS: point of care cardiac ultrasound veya FOCUS: Focused cardiac ultrasound).^[7] Bu inceleme, önemli kardiyovasküler bulguların değerlendirilmesi, hastanın semptomlarına kardiyak kaynaklı patolojilerin katkısının incelenmesi ve ayrıntılı TTE ihtiyacı olan hastaların belirlenmesi içindir. İnceleme sırasında mümkün olan en kısa sürede tanısal tüm pencerelerden görüntü alınmaya çalışılmalı, ekokardiyografinin tekrarlanmasına ihtiyaç vermeyecek şekilde uygun görüntüler elde edilmelidir. Gerekebilecek her ajan ve malzeme, tetkikin yapılacağı odada hazır bulundurulmalıdır. Uzayan işlemlerin uygulayıcıyı ek riske maruz bırakacağı unutmamalıdır. Bu sürenin uzamaması ve tekrarlayan tetkiklerden kaçınılması için incelemenin eğitim gören kişiler veya deneyimsiz uygulayıcılar tarafından yapılmaması gereklidir.

Bir diğer konu da ideal ekokardiyografi pozisyonunun ne olduğudur. Hastanın sol yana yattığı ve doktorun hastanın sağında olduğu pozisyonlar tercih edilmelidir. Bu şekilde, hastanın ekokardiyografisi uygulayan kişi ile yüz yüze solunması engellenmiş olacaktır için bulaş riski daha az olacaktır.^[1]

II-Korunma

Personel

Görüntüleme, virüs yayılımının önlenmesinde kullanılan kurallara uyularak yapılmalıdır. Çok dikkatli ve sık el yıkanması hayatidir. Kişisel korunma ekipmanlarının (KKE) kullanım ilkeleri hastaların risk kategorisine ve yapılacak işleme göre farklılık göstermektedir. Hastaların risk kategorisi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

Düşük risk, semptomu ve riskli teması olmayan, negatif virüs testi olan ve COVID-19 riski düşük bölgelerde bulunan hastaları,

Orta derecede risk spesifik olmayan/belirsiz semptomları olan hastaları veya COVID-19 riski orta veya yüksek olan bölgelerde bulunan semptomsuz hastaları,

Yüksek derecede risk ise tipik semptomları olan veya COVID-19 testi konfirme edilen hastaları içermektedir.^[8]

KKE tipleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

Standart önemler: El yıkama, el dezenfeksiyonu ve eldiven kullanımı.

Damlacık önlemleri: Tek kullanımlık önlük, eldiven, bone, maske, göz koruma (siperlik).

Partikül (Aerosol) önlemleri: Damlacık önlemlerine ek olarak özel maskeler (N-95 veya N-99) ve galoş.

COVID-19 şüphesi veya tanısı olmayan hastalara uygulanacak olan TÖE işlemi sırasında standart önlemlere ek olarak damlacık önlemlerini de uygulamak düşünülmelidir. COVID-19 şüphesi/tanısı olan, serviste yatmakta olan veya ayaktan izlenen hastalarda, TTE sırasında damlacık önlemleri alınmalı, yoğun bakımda yatmakta olan, invazif veya non-invazif ventilasyon uygulanan hastalarda damlacık önlemlerine ek olarak özel maskeler de (N-95/N-99/FFP2/FFP3) kullanılmalıdır. COVID-19 tanısı/şüphesi olan hastalarda tüm TÖE işlemlerinde özel maskeler dahil tüm KKE kullanılmalıdır (partikül önlemleri).

Ekipman

Yayılmının önlenmesinde, kullanılan ekipman hayati öneme sahiptir. Prob ve cihaz konsolunu tek kullanımlık plastik kaplamak, hastanın bulunduğu alanı, saydam bir plastik ile ayırmak, şüpheli veya kesin tanı olgularda kullanılmak üzere cihazları ayırmak, cihaz kontaminasyonunu azaltmada uygulanabilecek yöntemlerdir. Hangi yöntemin uygulanacağı, merkezin alt yapısına, hasta sıklığına ve erişim şartlarına göre değişmektedir. Ekokardiyografi cihazının üzerindeki, EKG kabloları ve kullanılmayan, 3B prob, TÖE probu ya da lineer prob gibi diğer ünitelerin kontaminasyon riskini minimize etmek için kaldırılması önerilmektedir.^[1]

Ekokardiyografi cihazları ve problemler önerilen dezenfektanlarla özenle temizlenmelidir. İdeal olarak temizlik işlemi hasta odasında yapıldıktan sonra, koridorda tekrarlanmalıdır. Küçük ve taşınabilir cihazların temizlenmesi daha kolay olmakla birlikte, uygun kalitede görüntü sağlamayacak cihazlar tercih edilmemelidir. TÖE problemleri da hasta odasında temizlenmeli, daha sonra kapalı bir sistem içerisinde cihazın firmasının önerdiği dezenfeksiyon işlemi için uygun mekana taşınmalıdır.^[5] Problemlerin dezenfeksiyonunda alkol içermeyen dezenfektanlar tercih edilmelidir.

Ekokardiyografi uygulama ve yorumlama esnasında ortamda bulunacak kişiler, sadece gerekli personel ile sınırlandırılmalıdır. TÖE için uygulamada değişiklikler olabilmekle birlikte probu yönetecek en fazla

Tablo 2. Transtorasik ekokardiyografi ve transözofajiyal ekokardiyografi sırasında alınması gereken önlemler^[1]

Kontaminasyon riski	EI yıkama	Cerrahi maske, eldiven	Koruyucu önlük, gözlük	Koruyucu başlık	Görüntülemenin kapsamı	Ekipmanın korunması
Düşük risk	Zorunlu	Zorunlu	Gerekli olmayabilir (TTE) Tercihen (TÖE)	Yok (TTE) Tercihen (TÖE)	Tam	Yok (TTE) Yok, hastaya yakın olan parçalar korunabilir (TÖE)
Orta risk	Zorunlu	Zorunlu	Tercihen (TTE) Zorunlu (TÖE)	Yok (TTE) Zorunlu (TÖE)	Tercihen tam*	Orta seviyede, hastaya yakın olan parçalar korunmalıdır
Yüksek risk / COVID-19 konfirme	Zorunlu	Zorunlu yüksek korumalı maskeler (FFP2/FFP3/N95/N99)/ çift eldiven (TÖE)	Zorunlu	Zorunlu	Problem odaklı**	Tam koruma

* Altta yatan kardiyak hastalığın ciddiyet derecesine bağlı olarak karar verilmelidir. ** Altta yatan kardiyak hastalığın klinik önemi belirlenmeli ve problem odaklı bakılmalıdır. Düşük risk, semptomu ve riskli teması olmayan, negatif virüs testi olan ve COVID-19 riski düşük bölgelerde bulunan hastaları, orta derecede risk spesifik olmayan/belirsiz semptomları olan hastaları veya COVID-19 riski orta veya yüksek olan bölgelerde bulunan semptomsuz hastaları, yüksek derecede risk ise tipik semptomları olan veya COVID-19 testi konfirme edilen hastaları içermektedir. (FFP2, Filtering Facepiece Particulate Sınıf 2 (FFP2 N95'e, FFP3 ise N99'e karşılık gelmektedir). TTE: Transtorasik ekokardiyografi; TÖE: Transözofajiyal ekokardiyografi.

Tablo 3. COVID-19 pandemisi döneminde kardiyovasküler görüntüleme uygulamaları-özet

Hastanın COVID-19 statüsü/riski belirlenmeli
Görüntüleme gerekliliği değerlendirilmeli
Hastanın prognozunu/tedavisini değiştirecek mi? Değiştirmeyecek işlemler ertelenmeli/iptal edilmeli
Daha düşük kontaminasyon riski ile yeterli bilgi sağlayabilecek alternatif görüntüleme yöntemi varsa tercih edilmeli
Hastanın riskine, işlemin riskine ve uygulama yerine uygun KKE belirlenmeli, titizlikle uygulanmalı
TÖE yüksek riskli bir işlemdir, mümkünse ertelenmeli, mutlaka gerekiyorsa hava kaynaklı bulaş (partikül) önlemleri alınmalı
Mümkün olduğunca hasta transfer edilmemeli
Temas süresini azaltmak için problem odaklı değerlendirme yapılmalı, detaylı ölçümler hasta başında yapılmamalı
Mümkünse COVID-19 servisinde kullanılan cihazlar ayrı olmalı, taşınabilir cihazlar tercih edilmeli
Cihazlar işlem sonrasında uygun şekilde temizlenmeli
Özel risk taşıyan personel (>60 yaş, immünsüprese, kronik hastalığı/kardiyopulmoner hastalığı olanlar, gebeler vb) belirlenmeli ve uygun şekilde görev alanları değiştirilmeli

KKE: Kişisel korunma ekipmanları; TÖE: Transözofajiyal ekokardiyografi.

1 kişi, cihaz konsolunu yönetecek 1 kişi ile işlemin uygulanması, sedasyon için de 1 kişinin bulunması önerilmektedir.^[5] Tıp eğitimi çok önemli olmakla be-

raber, içinde bulunduğumuz koşullarda öğrencilere, araştırma görevlilerine bu hasta grubunda uygulamalı eğitim verilmemelidir.

Kardiyak BT ve MR tetkiklerinde, mümkün ise, COVID-19 tanılı hastalar için farklı cihazların ayrılması önerilmektedir.

COVID-19 komplikasyonlarından en fazla etkilenecek olan 60 yaş üstü, kronik hastalığı olan, immünsuprese veya gebe personelin mümkün olduğunca hastayla doğrudan temasının sınırlandırılması önerilir.

Ekokardiyografi yapılacak tüm hastaların, risk düzeyi ne olursa olsun, işleme cerrahi maske ile alınması önerilmektedir.

TTE ve TÖE’de uygulanması gereken korunma yöntemleri Tablo 2’de özetlenmiştir.^[1]

Kaynaklar

1. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020 Apr 3. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ehjci/jeaa072.
2. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman L. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med* 2020 Apr 1. [Epub ahead of print], doi: 10.2967/jnumed.120.245571.
3. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med* 2020 Mar 30. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/jum.15285.
4. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:25.
5. Kirkpatrick J, MD, Kort S, MD, Hung J, Taub C, Swaminathan M, MD. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. Available at: <https://www.asecho.org/ase-statement-covid-19/>. Accessed Apr 28, 2020.
6. Brigham and Women’s Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. Available at: <https://covidprotocols.org/>. Accessed Apr 28, 2020.
7. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, Kimura BJ, Kort S, Labovitz AJ, et al. Recommendations for Echocardiography Laboratories Participating in Cardiac Point of Care Cardiac Ultrasound (POCUS) and Critical Care Echocardiography Training: Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:409–22.e4.
8. Razai MS, Doerholt K, Ladhani S, Oakeshott P. Coronavirus disease 2019 (covid-19): a guide for UK GPs. *BMJ* 2020;368:m800.
9. Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc* 2020 Mar 14. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.gie.2020.03.019.

Sonuç

COVID-19 salgını yaşadığımız bu zor günlerde, sağlık personeli ve hastalarımız için riskleri en aza indirmek hayatidir. Yayılımı önlemek için kardiyak görüntülemenin gerekliliği ve hangi yöntemin en avantajlı olduğu, duyarlılıkla gözden geçirilmelidir. Elektif veya hastanın tedavisini değiştirmeyecek işlemler mümkün olduğunca ertelenmelidir. TTE’nin kime, nerede ve nasıl yapılması gerektiği her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Özellikle TÖE, yayılım yönünden yüksek risk taşır. Mümkünse TÖE’nin endoskopi için önerildiği şekilde negatif basınçlı odalarda yapılması daha uygun olabilir.^[9] Her koşulda, sağlık personeli, kişisel korunma ekipmanlarının kullanımına en üst düzeyde özen göstermelidir.

COVID-19 pandemisinde teletıp uygulaması, eğitim faaliyetleri, klinik araştırmalar ve etik

Bir pandemi ile karşılaşan tıp dnyası, bir yandan COVID-19 hastalığı ile uğraşırken diğer taraftan hastalığın yayılmaması için her türlü önlemi almaya çalışmaktadır. 21/04/2020 itibariyle pandemi tüm dnyaya yayılmış 200'ün üzerinde ülkede 2.314.621 kişi enfekte olmuş ve 157.847 kişi COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir.^[1] Olgu sayısının yoğunluğu nedeniyle, hastanelerde mümkün olduğunca acil olanlar dışındaki olguların kabul edilmesi durdurulmuş durumdadır. Öte yandan, normal (non-COVID) hastaların sağlık hizmetlerinin, mezuniyet öncesi ve sonrası eğitimin ve bilimsel araştırma faaliyetlerinin de devam etmesi gerekmektedir. Teletıp uygulamaları bu bağlamda, hem 'online' olarak hasta bakımının sürdürülmesini, hem de eğitimlerin özellikle hastane içi tıbbi toplantıların, olgu tartışmalarının yapılmasını olanaklı hale getirerek enfeksiyonun yayılmadan hizmetlerin devam etmesini sağlamaktadır. Halihazırda hastanelerin çoğunda böylesine bir sisteme 1–2 günde geçmek mümkün olmasa da, mevcut altyapı hızla değerlendirilerek basit çözümlerle acilen sistemi başlatmak gerekmektedir.

COVID-19 pandemisinde teletıp uygulamaları

Ülkemizde ve dnyada hızla yayılan COVID-19 enfeksiyonunun başlıca bulaşma kaynaklarından biri hastane ve diğer sağlık kuruluşlarıdır. Bu nedenle, hem bulaşıcılığı azaltmak, hem de sağlık personelinin daha etkin kullanımını sağlamak amacıyla klasik yüz yüze hasta–hekim ilişkisinin yerine uzaktan triyaj ve hastalık yönetiminin yapılabileceği teletıp uygulamaları gündeme gelmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmamış ve mevcut kronik hastalıkları nedeniyle sağlık hizmeti almakta olan hastaların hem COVID-19 riskini en aza indirmek, hem de tedavilerini optimal şekilde devam ettirebilmek için teletıp teknolojilerinden yararlanılabilir.

Teletıp uygulamalarının sağlık sistemine entegrasyonu gerek acil koşulların gerekse kronik hastalıkların yönetiminde bazı ülkelerde denenmiştir. Örneğin 2003 yılındaki SARS pandemisinde Çin, teletıp uygulamalarını kullanmaya çalışmış ve sonraki yıllarda bu alandaki yatırımlarını hızlandırmıştır.^[2] COVID-19 pandemisi sırasında Singapur, teletıp uygulamalarını kullanarak triyaj sistemini kolaylaştırmış ve çeşit-

li "chatbot" yazılımları geliştirerek enfeksiyonunun yayılmasını engellemeye çalışmıştır.^[3] Pandemi ve epidemiyönetim dönemleri dışında kronik hastalıkların izleminde denenilen teletıp stratejileri hem hasta uyumu ve memnuniyeti açısından iyi sonuçlar vermiş, hem de etkililik açısından klasik yönetim stratejilerinin etkililiği ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuşlardır.^[4]

Çalışmalar ve klinik deneyimlerden gelen olumlu verilere rağmen teletıp uygulamaları, COVID-19 pandemisi gibi acil durumlarda kullanılmak üzere hazır hale getirilememiştir. Yakın zamanda Birleşik Devletler'de yapılan bir araştırmaya göre COVID-19 pandemisi sırasında toplumun teletıp uygulamalarına olan ilgisi ciddi anlamda artarken, bu uygulamaları sistemlerine entegre eden hastane sayısı aynı oranda artış göstermemiştir.^[5] Bu durumun nedenleri arasında; i) teletıp uygulamalarının klasik hasta–hekim ilişkisini tamamen yıkararak yepyeni bir sistem oluşturacak olması ve bu değişikliğe sağlık otoritelerinin, hekimlerin ve hastaların direnci, ii) uzun dönemde sağlık harcamalarını ciddi anlamda azaltabilecek potansiyeli olmasına rağmen, teletıp sistemlerinin yazılım ve sağlık sistemine entegrasyonu sırasındaki maliyetlerinin fazla görülmesi ve gerekli yatırımların yapılmaması, iii) sağlık sistemlerinde teletıp ile ilgili gerekli yasal düzenlemelerin ve kodlamaların tanımlı olmaması ve iv) sağlık personelinin teletıp uygulamaları konusunda farkındalıklarının ve eğitimlerinin yetersiz olması yer almaktadır.^[6]

COVID-19 pandemisini henüz teletıp teknolojilerini ulusal sağlık sistemlerine entegre etmemiş ülkeler bir uyarı olarak görmeli, gerekli teknoloji altyapısını oluşturmalı, teletıp eğitimini gerekli kişi ve kuruluşlara sağlamalı ve yasal düzenlemeleri bir an önce hayata geçirmelidirler. Teletıp uygulamasının kullanılabilirliğini artırmak için halkın da bu konuda sosyal medya üzerinden farkındalığının ve eğitiminin sağlanması gerekmektedir.

COVID-19 pandemisi sırasında teletıp uygulanabilecek hasta grupları

1. Kesin COVID-19 tanısı ya da şüphesi bulunan olgular

Enfeksiyöz pandemileri sonlandırmada en etkili

strateji, bulaşıcılığı olabildiğince azaltmaktır. Teletıp uygulamalarının bu konuda sağlık sistemine potansiyel yararı büyüktür. Öncelikle yaşlı ve/veya komorbid hastalıkları bulunan bireylerin kendilerini sıkı bir şekilde izole etmeleri, SARS-CoV-2 virüsünün bulaşmasının engellenmesi ve mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. Evde izolasyon sırasında COVID-19 düşündürülen semptomların gelişmesi durumunda teletıp uygulamaları yardımıyla ilk triyajın uygulanması sağlık kuruluşlarında bu kişilere SARS-CoV-2 bulaşma riskini azaltacaktır. Ayrıca, ilk triyaj sırasında COVID-19 riskinin yüksek belirlenmesi ya da enfeksiyonun doğrulanması durumunda bu hastalar doğrudan sağlık kuruluşlarındaki izolasyon alanlarına alınabilecek böylece acil serviste diğer hastalara olası SARS-CoV-2 bulaşması engellenmiş olacaktır.

2. Kesin COVID-19 tanısı ya da şüphesi bulunan sağlık çalışanları

Teletıp uygulamalarının COVID-19 pandemisi sırasında bir başka kullanım alanı, komorbid durumları veya yaşları nedeniyle yüksek risk grubunda bulunan ya da COVID-19 test sonucu pozitif saptanıp semptomu olmaması ya da hafif olması nedeniyle evde izole durumda olan hekimlerin sağlık hizmeti vermeye devam etmesidir. Birçok ülkede SARS-CoV-2 virüsü saptanan kişi sayısı on binlerle ifade edilmektedir ve birçok sağlık sistemi hem ekipman hem de insan kaynağı açısından bu yükün altından kalkamamaktadır. Bu nedenle hastalığı hafif geçiren sağlık çalışanlarının karantina altında teletıp aracılığıyla sağlık hizmeti vermeye devam etmesi gerekmektedir.

Çin'den gelen verilere göre COVID-19 pozitif hastaların %3.8'i sağlık çalışanıdır ve bu 1716 hastanın 5'i hayatını kaybetmiştir.^[7] COVID-19 ile mücadelede ön cephede sağlık çalışanları yer almaktadır ve bu mücadelenin en az birkaç ay sürmesi beklenmektedir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2 bulaşmasından korunması için bütün önlemler alınmalıdır. Bilindiği üzere SARS-CoV-2 en sık damlacık ve temas yoluyla bulaşmaktadır. COVID-19 şüpheli ya da kesin tanı olguların günlük ziyaretlerinin teletıp yardımıyla yapılması diğer klasik korunma stratejilerine ek olarak bulaşma riskini azaltmakta kullanılabilir.

3. Kronik hastalıkları nedeniyle rutin takipte olan hastalar

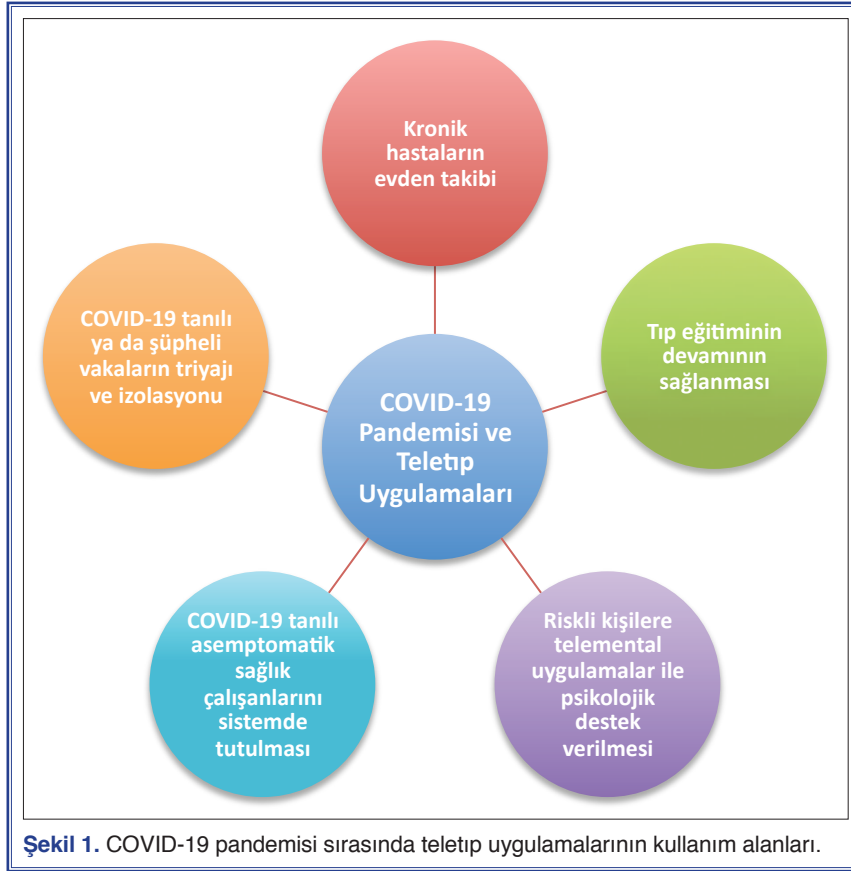
Hipertansiyon, kalp yetersizliği ve atriyal fibrilas-

yon gibi kronik hastalıkları nedeniyle sürekli izlem ihtiyacı olan hastaların pandemi sırasındaki ziyaretleri teletıp uygulamaları ile yapılabilir. Kronik komorbid durumu bulunan hastalar hem COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlık, hem de COVID-19 prognozu açısından en riskli grupta yer alırlar. Bu hastaların hem mevcut tedavilerinin aksamaması hem de COVID-19 bulaşma riskinin en aza indirilmesi için teletıp uygulamaları kullanılabilir. Pandeminin en şiddetli yaşandığı ülkelerden biri olan Fransa'da Sağlık Bakanlığı 9 Mart 2020 tarihi itibarıyla teletıp uygulamalarının geri ödeme kapsamına alınacağını duyurmuştur. Bu kararın ardından ulusal sokağa çıkma yasağının 2. haftasına gelen 23–29 Mart 2020 tarihleri arasında 486.369 adet video konsültasyon işlemi gerçekleşmiş, bu sayı o hafta yapılan konsültasyonların yaklaşık %11'ine denk gelmiştir.^[8] Varfarin polikliniklerinde de sonuçlar benzer şekilde web üzerinden veya telefonla gerçekleştirilebilir.

Teletıp uygulamasının en kısıtlayıcı yönü, sadece öykü ve laboratuvar sonuçlarına dayalı olması, fizik bakı içermemesidir. Fizik bakısı yapılmadan hastanın yönlendirilmesi her koşulda olası olmadığından etik sorunlarla karşılaşmamak için hekimlerin hastalara veya sisteme verdikleri beyanatlarda dikkatli olmaları gerekmektedir. Ayrıca, teletıp uygulaması sırasında vizitin ayrıntıları elektronik hasta dosyasına ayrıntılı olarak kaydedilmelidir. Ülkemizde de pandeminin ilk günlerinden itibaren pek çok sağlık merkezinde gerek web tabanlı programlarla gerekse telefonla teletıp vizit uygulamaları başlamıştır.

4. Pandemi sırasında hastalara, hasta yakınlarına ve sağlık çalışanlarına psikolojik destek verilmesi

COVID-19 hastalığına yönelik aşı ya da ilaç gibi özgün bir tedavinin henüz olmaması nedeniyle, hastalıktan korunmanın ve tedavinin halen en etkili yolu kişisel-izolasyon ve sosyal mesafenin korunması olarak görünmektedir. Ancak, bu durum hem sosyal ilişkilerin zayıflamasına hem de aile ve arkadaşlardan alınan desteğin azalmasına neden olarak kişileri yalnızlığa itmekte ve bunun sonucunda anksiyete ve depresyon semptomlarında artışa neden olabilmektedir. Ayrıca, artan iş yükü nedeniyle sağlık çalışanlarında "burnout" denilen tükenmişlik sendromu riski de artmaktadır. Bu semptom ve bulguların uzun dönemde sağlık sorunlarına yol açmaması için risk grubundaki kişilere telemental sağlık hizmeti verilmesi sağlanabilir.^[9]



5. COVID-19 pandemisi sırasında tıp eğitiminin devamı

Pandeminin başlaması ile pek çok uzmanlık derneği kongrelerini sanal ortama taşıırken, tıp fakülteleri de öğrenci ve akademisyen eğitimlerini online platformlarda gerçekleştirmeye başlamıştır. Salgın süresince teması ve bulaşmayı engellemek için zorunluluk olarak başlayan bu sürece ülkemiz de hızla adapte olmuş ve bütün toplantı ve eğitimler video-konferans uygulamaları kullanılarak sanal ortamda gerçekleştirilmiştir. Bu uygulama, COVID-19 hasta deneyimlerinin tartışılmasına ve kitlesel eğitimlere de olanak sağlamıştır. Sanal ortamda eğitim amacıyla kullanılacak ücretsiz programlar ve uygulamalar mevcuttur. Bu uygulamaların kullanımları oldukça kolay olup, gerektiğinde 50 kişilik gruplarda toplantı yapmak ve ekranı paylaşmak mümkündür. Aşağıda kullanılacak uygulamaların indirilebileceği linkler bulunmaktadır.

- 1) Zoom.us : <https://zoom.us/download>
- 2) Microsoft Teams: <https://teams.microsoft.com/downloads>
- 3) Cisco Webex: [loads.html/](https://www.webex.com/down-

</div>
<div data-bbox=)

- 4) Microsoft Skype: <https://www.skype.com/tr/get-skype/>
- 5) GoToMeeting: <https://www.gotomeeting.com/en-tr/try>
- 6) GoogleHangouts: <https://hangouts.google.com/>

COVID-19 pandemisi sırasında klinik araştırmalar ve etik

Tüm dünya ile birlikte ülkemizde de etkileri görülen COVID-19 pandemisinin ülkemizde yürütülen klinik araştırmalar üzerine etkisi olabileceği ve bu konuda önlemlerin alınması gerekeceği öngörülmektedir. Bu bağlamda ilk olarak Mart 2020'de FDA, COVID-19 pandemisi sürecinde randomize kontrollü çalışmalara (RKÇ) yönelik bir kılavuz yayınlamıştır.^[10] Sağlık Bakanlığı TITCK da 20 Mart 2020 tarihinde COVID-19 pandemisi nedeniyle klinik araştırmalarda alınacak tedbirlere ilişkin bir genelge yayınlamıştır.^[11] 6 Nisan 2020'de UNESCO'nun Biyoetik Komitesi (IBC) ve COMEST (World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology) Komisyonu Etik değerlendirme raporunu yayınlamış-

tır. Pandemi koşullarında ortaya çıkan etik sorunlara ilişkin bir açıklama niteliğindeki bu raporda ana tema, etik ilkelerin taviz verilmeden uygulanmasının son derece önemli olduğudur.^[12] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 6 Nisan 2020’de etik kurullarla ilgili bir videokonferans yapılmış ve pandemi sürecinde nasıl önlemler alınmasına gerek olduğuna dair bir taslak metin tartışılmıştır.^[13] Son olarak, yine Sağlık Bakanlığı TITCK 16 04 2020’de COVID-19 Hastalarında Tedavi Yaklaşımları ve Bilimsel Araştırmalar konulu genelgeyi yayınlanmıştır.^[14] Bunu takiben, gelen sorulara yanıt olarak 20.04.2020’de “COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler” ve etik kurulların bu süreçte işleyişlerine ilişkin “Sıkça Sorulan Sorular” başlığı altında iki belge oluşturmuştur.^[15]

1) Halihazırda devam eden klinik araştırmalarda nasıl bir yol izlenmeli?

Aktif olarak devam eden RKÇ’lerde, özellikle nadir hastalıklar vb. açısından, ilaca erişimin hastalar için hayati önem taşıyabileceği aşıkardır. Yoğun şekilde COVID-19 hastalarına odaklanmış hastanelere çalışma hastalarının gelmesi yine COVID-19 bulaşma riskini artıracaktır. Bu nedenle, teletıp veya telefon kullanılarak vizitlerin gerçekleştirilmesi öncelikli olarak değerlendirilmelidir. İlaçların hastalara ulaşması için özel kurye aracılığı ile doğrudan hastaların adreslerine gönderilmesi de en akılcı çözüm olarak görünmektedir. Nitekim gerek FDA kılavuzu gerekse Sağlık Bakanlığı TITCK 20 Mart 2020 tarihli genelgesi, mümkün olduğunca RKÇ’lerin devamının sağlanması, insan temasının azaltılarak bulaşmanın engellenmesi ve teletıp vb. altyapıların kullanılmasını önermektedir. Her teletıp görüşmesi hasta dosyasında ayrıntılı olarak kayıt altına alınmalı, etik kurullara uyulmalı ve kişisel verilerin gizliliği hususunda gerekli önlemler alınmalıdır.

COVID-19 pandemisine istinaden RKÇ’de yaşanabilecek olası diğer bir sorun da kullanılacak etken maddelerin immüsupresif etkili olması veya COVID-19’a karşı verilen ilaçlarla etkileşimde bulunabilme riskidir. TITCK, bu süreçte öncelikli olarak destekleyicilerin devamlı olarak bir risk değerlendirmesi yapmasını ve araştırma organizasyonlarını buna göre yapmaları ve güncellemelerinin gerektiğini vurgulamaktadır. Bu risk değerlendirmesi COVID-19 kaynaklı öncelikler ve aciliyet göz önünde bulundurularak yapılmalı; araştırma merkezlerinin yükü azaltılmalı ve sosyal izolasyon kurallarına uyulması

sağlanmalıdır. Bu aşamada TITCK’ya göre ilk göz önünde bulundurulması gereken konu her zaman olduğu gibi gönüllülerin güvenliliğidir. COVID-19 nedeniyle alınan genel tedbirlere uyulmalı ve araştırma ekibinin iş yükünü azaltmaya yönelik tedbirler de alınmalıdır. Risk değerlendirilmesine göre de gerekli görülmesi durumunda (immüsupresif ürünlerin kullanıldığı araştırmalar gibi) araştırmacının geçici olarak durdurulması (yeni gönüllülerin araştırmaya alınmasının durdurulması veya araştırmacının uygulama safhasında olan gönüllülerin tedavisinin kesilmesi gibi) veya araştırmacının erken sonlandırılması gündeme gelmelidir. Ayrıca TITCK, devam edilen klinik araştırmalara yeni gönüllü alınmasını salgın bitene dek önermemektedir.

Bu güvenlik önlemleri, etik kuruldan onay ve araştırmacının kurumundan izin alınmadan uygulanabilir. Ancak, acil duruma istinaden alınan güvenlik önlemleri, sonuçları ile birlikte etik kurula ve kuruma “önemli değişiklik başvurusu” olarak sunulmalıdır. Ayrıca, süreçte alınacak önlemler nedeni ile normalden daha fazla protokol sapması/ihlali gerçekleşmesi olasıdır. Sapma/ihlallerin COVID-19 önlemleri nedeni ile olması durumunda bu sapma/ihlallerin etik kurula ve TITCK’ya bildirilmesine gerek yoktur. Ancak koşullar düzeldikten sonra bu acil değişikliklerin bildirimini mutlaka yapılmalıdır.

2) Pandemi ortamında etik kurulların toplanması ve alınan kararlar

COVID-19 salgını kaynaklı öncelikler, alınan tedbirler ve çeşitli gereklilikler nedeniyle etik kurula yapılacak araştırma başvuruları ve etik kurul işleyişine yönelik olarak içerisinde bulunduğumuz dönemi kapsayacak şekilde çeşitli düzenlemeler yapılması zorunlu bir hal almıştır. TITCK, bu süreçte etik kurul üyelerinin güvenliğinin sağlanması ve özellikle hekimlerin olası COVID-19 salgını kaynaklı iş yükü artışını göz önünde bulundurulmak kaydıyla, mümkün olduğunca araştırma süreçlerinin sekteye uğramasına yönelik planlamalar yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu süreçte araştırma başvuruları etik kurul tarafından elektronik imzalı olarak e-posta yoluyla alınabilir. Genel güvenlik ve sosyal izolasyon kuralları göz önünde bulundurularak ıslak imzalı belgeler kargo/kurye ile kabul edilebilir. COVID-19 salgını nedeniyle alınan genel tedbirlere uyulabilmesi için, etik kurul toplantıları yüz yüze toplantılar yerine online

olarak gerçekleştirilebilir. Online gerçekleştirilen toplantılarda, mümkün olan durumlarda, etik kurul karar formları üyeler tarafından ayrı ayrı ya da tek formda tüm üyelerin imzası olacak şekilde elektronik olarak imzalanabilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, online toplantının karar formu üyeler arasında dolaştırılarak ıslak imzalar tamamlanmalıdır. ‘Aslı gibidir’ onayı bir üst yazı ile etik kurul başkanı tarafından elektronik imza ile onaylanabilir ve başvuru sahiplerine e-posta ile iletilebilir. Son genelgede tüm imzaların elektronik kabul edilmesi önerilmiştir.

3) COVID-19 olgularına yönelik paylaşım ve çalışmalar (denemeler)

COVID-19 salgını ile ilk karşılaşan Çin başta olmak üzere ülkeler hızla verilerini paylaşmaya başladılar; hatta 10–20 veya daha az sayıda olgudan oluşan RKÇ’ler dahi yayımlandı. Bu paylaşımları dergiler en hızlı şekilde yayımlayarak insanlığa yardım etmeye çalışıyorlar. Ülkemizde de verilerin, deneyimlerin paylaşımı çok önemli olup pek çok hekime ve hastaya yardımcı olacaktır. Zira, virüs farklı genetik yapıya sahip etnik gruplarda veya hasta gruplarında farklı davranabileceği gibi tedavilerin etkinliği de farklı olabilir.

Doğal olarak pandemi ortamında yapılacak çalışma ve olgu sunumlarına dair yanıtlanması gereken önemli konular da söz konusudur.

COVID-19 hastalarına ait verilerin paylaşımı için hasta onamı gerekiyor mu?

7 Nisan 2016 tarihli Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu, hastayı tanımlayacak bilgilerin gizlenmesi (anonimleştirilmesi) koşulu ile tıbbi bilgilerin paylaşımına engel değildir. Yani, hastadan onay alınmayacak koşullarda, hasta adı ve tanınmasını kolaylaştıracak bilgiler saklanarak veri paylaşımı yapılmasında sakınca yoktur.

COVID-19 hastalarına uygulanacak ama etkinliği bilinmeyen ilaçlar için hasta onamı alınmalı mıdır?

COVID-19’a karşı bilinen etkin tedavi olmaması nedeniyle olası etki mekanizmaları göz önüne alınarak uygulanan ilaçlar, bir araştırma olarak değil ‘deneme’ olarak kabul edilmelidir. COVID-19’a karşı denenen bu ilaçlar, hali hazırda başka endikasyonlar için onaylanmış ve rutin kullanımda olduklarından pandemi sürecinde uygulanmalarında ilave onam ge-

rekmemektedir. (Bu alanda etik kurallar üzerine daha fazla bilgi için: <https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>).

COVID-19 hastalarında denenen ilaçlara ait sonuçların yayınlanması için etik kurul onayı gerekli midir?

Tedavisi olmayan ölümcül tabloya yol açan bir virüse karşı mücadelede denenen ilaçların olumlu veya olumsuz sonuçlarının en hızlı şekilde dünya ile paylaşılması gerekmektedir. DSÖ de 2016’da yayınladığı ‘Bulaşıcı hastalık salgınlarında etik sorunların yönetimine dair kılavuzda’^[16] akut bir halk sağlığı durumunda herhangi bir bilgi üretimi yapan her araştırmacının, yeterli kalite kontrolü yapılmak koşulu ile ön sonuçlarını paylaşmakla yükümlü olduğunu vurgulamaktadır. Bu nedenle, yine hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına izin vermeyecek şekilde bilgiler çalışma, olgu sunumu veya olgu serileri olarak hasta onamı almadan paylaşılabilir. Deneme sonuçları geriye dönük olarak elde edileceğinden bunların yayınlanması için etik kurul şartı pandemi sürecinde askıya alınabilir. Ancak burada da etik kurallar ihlal edilmemeli, yeterli veri kalite kontrolü yapıldıktan sonra yayınlanmalıdır. Son dönemde COVID-19’a yönelik yaşanan yayın patlaması etik ihlal kaygılarını artırmıştır. Bu nedenle de özellikle COVID-19’da kullanılacak tedavilere yönelik yapılacak çalışmalara TUTCK önemli kısıtlamalar ve önlemler getirmiştir. Bu alanda çalışma yapacakların TITCK 16.04.20 durusunu dikkatle okumaları önerilir.^[14]

Sonuç

COVID-19 gibi pandemi ve sağlık açısından global krizlerin ne zaman meydana geleceğini saptayabilmek mümkün değildir. İnsanlık tarihinde COVID-19 ne ilk ne de son pandemi olacaktır. Sağlık sistemi mensupları olarak hem küresel çapta hem de ülke olarak krizlerle mücadele stratejimizi belirlemek ve ona göre tedbirler almak zorundayız. Teletıp gibi dijital teknolojilerin sağlık sistemine entegrasyonunu bir an önce gerçekleştirmek için gerekli teknoloji altyapısı oluşturmalı, sağlık çalışanlarına bu konuda eğitimler vermeli, toplum ile sağlık çalışanlarında farkındalığı artırmalı ve en önemlisi sağlık otoriteleri, teknoloji şirketleri ve fikir liderlerinin bir araya gelmesini sağlayarak dijital teknolojilerinin entegre edildiği uzun süreli bir sağlık sistemi yeniden yapılanmasının hazırlığını yapmalıyız. Tüm bunları gerçekleştirirken de etik kurallara uyum asla göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed Apr 24, 2020.
2. Zhao J, Zhang Z, Guo H, Li Y, Xue W, Ren L, et al. E-health in China: challenges, initial directions, and experience. *Telemed J E Health* 2010;16:344–9.
3. Priya S. Singapore government launches COVID-19 chatbot. Available at: <https://www.opengovasia.com/singapore-government-launches-covid-19-chatbot/>. Accessed Apr 24, 2020.
4. Ignatowicz A, Atherton H, Bernstein CJ, Bryce C, Court R, Sturt J, et al. Internet videoconferencing for patient-clinician consultations in long-term conditions: A review of reviews and applications in line with guidelines and recommendations. *Digit Health* 2019;5:2055207619845831.
5. Hong YR, Lawrence J, Williams D Jr, Mainous Iii A. Population-Level Interest and Telehealth Capacity of US Hospitals in Response to COVID-19: Cross-Sectional Analysis of Google Search and National Hospital Survey Data. *JMIR Public Health Surveill* 2020;6:e18961.
6. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMp2003539.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2648.
8. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill* 2020;6:e18810.
9. Zhou X, Snoswell CL, Harding LE, Bambling M, Edirippulige S, Bai X, et al. The Role of Telehealth in Reducing the Mental Health Burden from COVID-19. *Telemed J E Health* 2020;26:377–79.
10. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic. Available at: <http://www.klinikarastirmalar.org/upload/documents/Clinical-Trial-Conduct-during-COVID-19-Direct-to-Final-3-17-20.pdf>. Accessed Apr 24, 2020.
11. COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler. Available at: <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/8ca5ea8c-4933-446c-acd5-de9384385f03.pdf>. Accessed Apr 24, 2020.
12. UNESCO. Statement on COVID-19: ethical considerations from a global perspective. Available at: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000373115>. Accessed Apr 24, 2020.
13. Orer HS, WHO Etik Kurul Çalışmalarına İlişkin Uzman Grup Taslak Açıklaması. Available at: <https://vprd.ku.edu.tr/wp-content/uploads/2020/04/WHO-Etik-Kurul-%C3%87al%C4%B1%C5%9Fmalar%C4%B1na-%C4%B0li%C5%9Fkin-Uzman-Grup-A%C3%A7%C4%B1klamas%C4%B1-1.pdf>. Accessed Apr 24, 2020.
14. Covid-19 Hastalarında Tedavi Yaklaşımları ve Bilimsel Araştırmalar. Available at: https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/contentFile/COVID-19%20Hastalar%C4%B1nda%20Tedavi%20Yakla%C5%9F%C4%B1mlar%C4%B1%20ve%20Bilimsel%20Ara%C5%9F%C4%B1mlar_f7fa018d-0672-4711-bbbb-4df573090573.pdf. Accessed Apr 24, 2020.
15. COVID-19 Pandemisi Nedeniyle Klinik Araştırmalarda Alınacak Tedbirler Sıkça Sorulan Sorular. Available at: https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/COVID19KATedbirlerSSS_1cf892e0-737f-42a5-b6ba-06949429be3e.pdf. Accessed Apr 24, 2020.
16. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>. Accessed Apr 24, 2020.