

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 GEÇİRMİŞ HASTALARDA ARTERYEL SERTLİĞİN
HASTALIK CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Lütfullah CANDAN

TRABZON-2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 GEÇİRMİŞ HASTALARDA ARTERYEL SERTLİĞİN
HASTALIK CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Lütfullah CANDAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Merih KUTLU

TRABZON-2022

İthaf

Bu uzmanlık tezimi, yetişmemde ve bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, sonsuz sevgileri ve hoşgörülerini ile hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan çok değerli aileme ve her zaman yanımda olan ve varlığıyla huzur bulduğum hayat arkadaşım, sevgili eşime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öncelikle iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan, sadece eğitim sürecinde değil her zaman desteklerini ve bana olan güvenlerini hissettiğim, annelik şefkatleriyle ve candan arkadaşlık hisleriyle her zaman yanımda olduklarını ve olacaklarını bildiğim üzerimde emekleri çok olan değerli hocalarım, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkan'ımız Prof. Dr. Merih KUTLU'ya ve Prof. Dr. Cihan ÖREM'e, yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE'ye, geniş bakış açısı ve imrendiğim mesleki becerisi ile eğitimime büyük katkı sağlayan çok değerli hocam Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ'ye, tez sürecinde beni yalnız bırakmayan Dr. Öğr. Üyesi Mürsel ŞAHİN'e ve çok kısa süreli birlikteliğimizde bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, büyük bir özveri ile eğitimime katkıda bulunan ağabeyim ve çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Ekrem TURAN'a ve ihtisasım süresince birlikte olmaktan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Yusuf Demir OZAN ve Dr. Ayşim DEMİRMAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Dr. Lütfullah CANDAN

ÖZET

COVID-19 Geçirmiş Hastalarda Arteriyel Sertliğin Hastalık Ciddiyeti ile İlişkisi

Amaç: COVID-19 ile ilişkili hedef organ hasarının patogenezinde endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Güçlü inflamatuvar hasara bağlı kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında, hastalığı ayakta geçirenlerle göre daha sık görülmektedir. Bu çalışmada COVID-19 geçirmiş hastalarda enfeksiyon ciddiyeti ile arteriyel sertlik (AS) arasındaki ilişkinin, gelecekteki KV olayların bir öngördürücüsü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Hastalar COVID-19 şiddetine göre yoğun bakımda yatan (ağır grup) ve hastalığı ayakta geçiren (hafif grup) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya kontrol grubu olarak COVID-19 geçirmiş hastalarla cinsiyet ve kardiyak risk faktörleri bakımından benzer hastalar alındı. Tüm grupların AS ve ekokardiyografik ölçümleri COVID-19 enfeksiyonu sonrası ilk 1 ay içinde yapıldı. Hastaların enfekte iken bakılan biyokimyasal parametreleri (glukoz, tam kan sayımı, C-Reaktif Protein, yüksek duyarlılıklı troponin-T) ise retrospektif olarak hastane veri tabanından elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya 27'si kontrol, 32'si hafif ve 25'i ağır hastalık grubunda olmak üzere toplam 84 hasta alındı. Tüm popülasyonun yaş ortalaması 48.68 ± 12.9 olup 58'i (%69) erkekti. Çalışmamızda hipertansiyon %35.7, diyabetes mellitus %11.9, koroner arter hastalığı ve sigara kullanımı %13.1 idi. Bu risk faktörleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. AS ölçümlerinde elde edilen ortalama pulse wave velosite (PWV) değerleri kontrol grubunda 8.02 m/s, hafif hastalık grubunda 8.07 m/s, ağır hastalık grubunda ise 8,75 m/s idi. Bu değerler kontrol ve hafif hastalık grubu, ağır grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.008$). Ancak hafif hastalık geçirenlerle kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.681$).

Sonuç: Çalışmamız ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda güçlü inflamatuvar yanıtın meydana geldiğini, subbklinik miyokardiyal ve vasküler endotel

hasar sonucu AS artışının oluştuğunu göstermiştir. Bu nedenle böyle hastalarda yüksek PWV değerleri, artmış KV olayların bir öngördürücüsü olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Arteriyel Sertlik, Endotel Hasarı, İnflamasyon.



SUMMARY

The Relationship of Arterial Stiffness with Disease Severity in Patients with COVID-19

Aim: Endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of target organ damage associated with COVID-19. Cardiovascular complications (CV) due to strong inflammatory damage are more common in critically severe COVID-19 patients than in mildly severe patients. In this study, we aimed to investigate whether the relationship between infection severity and arterial stiffness (AS) in patients with COVID-19 could be a predictor of future CV events.

Material and Method: According to the severity of COVID-19, the patients were divided into two groups as inpatient (severe group) and outpatient (mild group). The control group that is matched for gender and cardiac risk factors was included in the study. AS and echocardiographic measurements were performed as standard in all groups in the first month of post-COVID period. The biochemical parameters (glucose, complete blood count, C-Reactive Protein, hs-troponin-T) of the patients were obtained retrospectively from the hospital database.

Results: A total of 84 patients, 27 of whom were in the control, 32 in the mild disease and 25 in the severe disease groups, were included in the study. The mean age of the entire population was 48.68 ± 12.9 years, and 58 (69%) were male. In our study, hypertension was detected at a rate of 35.7%, diabetes mellitus at a rate of 11.9%, and coronary artery disease and smoking at a rate of 13.1%, and there was no statistical difference between the groups in terms of these risk factors. The mean pulse wave velocity (PWV) values obtained in AS measurements were 8.02 m/s in the control group, 8.07 m/s in the mild disease group and 8.75 m/s in the severe disease group. These values were found to be statistically significant when the control and mild disease groups were compared with the severe group ($p=0.007$, $p=0.008$, respectively). However, there was no statistical difference between the mild disease and control group ($p=0.681$).

Conclusion: Our study showed that patients admitted to the intensive care unit for COVID-19 infection have severe biochemical abnormalities, subclinical

myocardial damage, and increased AS, as evidenced by high PWV values, due to strong inflammatory damage, and that damage to the vascular endothelium may be a predictor of future increased CV events for these patients.

Key Words: COVID-19, Arterial Stiffness, Endothelial Damage, Inflammation.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. COVID-19 GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2. Bulaştırıcılık ve İnkübasyon Süresi.....	3
2.3. COVID-19 Hastalığı Semptomlarına Göre Evreleri	4
2.4. COVID-19 ve Endotel Disfonksiyonu	5
2.5. COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	7
2.6. Akut Kardiyak Hasar ve Miyokardit	8
2.7. Akut Koroner Sendrom	9
2.8. Kardiyomiyopati ve Kalp Yetmezliği	9
2.9. Kardiyak Aritmiler ve Ani Kardiyak Arrest.....	10
2.10. COVID-19 ve Venöz Tromboembolik Olaylar	11
3. ARTERYEL SERTLİK GENEL BİLGİLER	13
3.1. Tanım	13
3.2. Giriş	13
3.3. Arteriyel Sertliğin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	13
3.4. Arteriyel Sertliğin Klinik Önemi.....	14
3.5. Arteriyel Sertliği Etkileyen Parametreler	15
3.6. Arteriyel Sertlik Oluşum Mekanizmaları	16
3.7. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri	18
3.8. Arteriyel Sertlik Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri.....	19
3.8.1. Arteriyel Sertlik Saptanması	20
3.8.1.1. Arteriyel Sertliğin Sistemik Değerlendirilmesi	20

3.8.1.2. Arteriyel Sertliğin Lokal Değerlendirilmesi.....	21
3.8.1.3. Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi	21
3.8.1.3.1. Pulse Wave Velosite Ölçülmesi	21
3.8.1.3.2. Nabız Dalgası Analizi	24
4. MATERYAL ve METOD.....	28
4.1. Çalışma Popülasyonu	28
4.2. Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Elde Edilmesi	29
4.3. Kan Basıncı Ölçümü	29
4.4. Arteriyel Sertlik Ölçümleri.....	29
4.5. Nabız Dalgası Analizi	29
4.6. Pulse Wave Velosite Ölçümü.....	30
4.7. Ekokardiyografi Ölçümleri	30
4.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	31
5. BULGULAR.....	32
5.1. Sonuçlar.....	33
6. TARTIŞMA	37
7. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	45
8. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
AF	: Atriyal Fibrilasyon
Aix	: Augmentasyon İndeksi
Aix@75	: 75 Kalp Hızına Göre Orantılanmış Augmentasyon İndeksi
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AP	: Augmentasyon Basıncı
ARDS	: Akut Respiratuvar Distress Sendromu
AS	: Arteryel Sertlik
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	: Korona Virüs Hastalığı 2019
CRP	: C-Reaktif Protein
DIK	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitüs
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOH	: Hedef Organ Hasarı
HT	: Hipertansiyon
IVS	: İntervenriküler Septum Kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
KY	: Kalp Yetmezliği
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mİ	: Miyokart İnfarktüsü

MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NB	: Nabız Basıncı
PaCO ₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO ₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Pi	: Augmentasyon Noktası
PW	: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
PWV	: Pulse Wave Velosite (nabız dalga hızı)
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RNA	: Ribonükleit Asit
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile İlgili Koronavirüs
SARS-Cov-2	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile İlgili Koronavirüs2
SEVR	: Subendokardiyal Canlılık Oranı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SoA	: Sol Atriyum
SoAÇ	: Sol Atriyum Çapı
SOFA	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SoV	: Sol Ventrikül
SoV-DD	: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
SoVDSÇ	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
SoV-EF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SoV-GLS	: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain
SoVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
SoV-MPI	: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi
SoVSSÇ	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
TGF-B	: Doku Büyüme Faktörü B
TMPRSS-2	: Konakçı Hücre Transmembran Proteaz Serin 2
Tn	: Troponin
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Demografik veriler	33
Tablo 2. Arteriyel Sertlik sonuçları	33
Tablo 3. 3 Grup Arasındaki Pulse Wave Velosite sonuçlarının 2'li Post-hoc analizleri	34
Tablo 4. Ekokardiyografi sonuçları.....	34
Tablo 5. 3 Grup arasındaki anlamlı çıkan ekokardiyografi sonuçlarının 2'li Post-hoc analizleri.....	35
Tablo 6. Laboratuvar sonuçları	36
Tablo 7. 3 Grup arasındaki anlamlı çıkan laboratuvar sonuçlarının 2'li Post-hoc analizleri	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. COVID-19'un kardiyovasküler komplikasyonları	7
Şekil 2. Arteriyel Sertliği artıran etiyolojik nedenler	16
Şekil 3. Arteriyel Sertliğin Histopatolojik ve Humoral sebepleri	17
Şekil 4. Pulse Wave Velosite hesaplanması.....	22
Şekil 5. Aortik Pulse Wave Velosite ölçümü ve hesaplanması	24
Şekil 6. SphygmoCor cihazından elde edilen Pulse Wave Velosite ölçümü	24
Şekil 7. Arteriyel Tonometri cihazı ile periferik nabız dalgasının elde edilmesi.....	25
Şekil 8. Nabız Dalgasında Augmentasyon basıncının şematik gösterimi.....	26
Şekil 9. SphygmoCor cihazıyla ölçülen nabız dalga analizi ve diğer hemodinamik parametreler	27

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakalarının raporlanması sonucu bir hastadan alınan boğaz kültüründe saptanan patojen, yeni bir koronavirüs salgını ile ilişkilendirilmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus (2019-nCoV), bu virüsün yol açtığı hastalık ise koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiş, etken şiddetli akut solunum yolu yetmezliği sendromu ile ilgili koronavirüs (SARS-CoV)'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (1, 2).

Hastalık, SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin sekresyonlarından damlacıkların solunması yoluyla doğrudan ya da kirlenmiş yüzeylere dokunulmasının ardından burun, ağız veya göz mukozası ile temas sonucu dolaylı olarak bulaşmaktadır. SARS-CoV-2 virüsü zarflı bir virüs olmasıyla yüksek sterilizasyon önlemlerine gerek olmadan sabun, alkol ve deterjan ile kolayca yapısı bozulup inaktif hale gelebilmektedir (2). Semptomatik ve asemptomatik kişiler arasında viral yük ve bulaştırıcılık açısından fark olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle salgının yayılmasını önlemek için koruyucu önlemler oldukça önemlidir (77, 78).

Ortak klinik özellikler arasında ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, miyalji ve nefes darlığı bulunmaktadır. Kritik şiddetteki COVID-19 hastalarının baskın klinik tablosu viral pnömoni olmasına rağmen, miyokardiyal hasar, aritmi, akut kalp yetmezliği (KY) ve sistemik tromboembolizm gibi kardiyovasküler (KV) hastalıklar da sıklıkla izlenmektedir (3-5). COVID-19 enfeksiyonunun kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki kısa ve uzun dönem etkileri ya da oluşabilecek komplikasyonlar tam olarak bilinmemektedir. Ancak KV komplikasyonlar güçlü inflamatuvar hasara bağlı olarak kritik şiddetteki COVID-19 hastalarında, asemptomatik ve hafif şiddetteki hastalara göre daha sık görülmektedir (10).

COVID-19 enfeksiyonunun endotel disfonksiyonuna yol açabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. COVID-19, endotelin direk enfeksiyonuna, inflamasyonuna, venöz ve arteriyel dolaşımda mikro ve makrovasküler tromboza neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açabilmektedir (20).

Endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan arteryel sertlik (AS) artışı arteryel duvarın kalınlaşması ve elastik özelliğini kaybetmesi sonucu gelişen, kompleks, inflamatuvar ve ilerleyici bir süreçtir (18). AS artışının böbrek hastalığı, inme, miyokart enfarktüsü (MI), hipertansiyon (HT), KY gibi birçok vasküler hastalıkta hedef organ hasarı (HOH) ile ilişkili olduğu ve artmış KV olayların öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (31).

COVID-19 geçirmiş hastalarda enfeksiyon şiddeti ile AS arasındaki olası ilişkinin gelecekteki KV olayların öngördürücüsü olabileceği düşüncesi ile bu çalışma planlanmıştır. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, COVID-19 enfeksiyonu sonucu gelişen endotel disfonksiyonu ile AS arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. COVID-19 GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

COVID-19 enfeksiyonu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığı olup, etkeni koronavirüs ailesinden bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'dir. İlk olarak 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanmış, tüm dünyada hızlı bir şekilde yayılarak DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir (1).

30 Mart 2022 tarihi itibarıyla dünyada onaylanmış 481.756.671 vaka ve 6.127.981 ölüm bildirilmiştir.

Hastalığı ağır geçirme riski yaşlılarda, komorbidite varlığında ve yaştan bağımsız olarak erkek cinsiyette daha yüksektir. Genel mortalite oranı %2.3 olmakla beraber, kritik olmayan vakalarda mortalite bildirilmemiştir (82). Çin'de 72.314 COVID-19 hastasını içeren bir meta-analizde, tüm olguların %87'si 30–79 yaş olan hastaların toplam olgu-ölüm hızı %2.3 olarak bulunmuş, ölüm oranı 70–79 yaş aralığında %8, 80 yaş ve üzerinde ise %14.8 olarak tespit edilmiştir. Ölüm oranları öncesinde KVB olanlarda %10.5, diyabetiklerde %7.3, kronik akciğer hastalığı olanlarda %6.3, HT'u olanlarda %6, kanser hastalarında %5.6 olarak genel popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (84).

2.2. Bulaştırıcılık ve İnkübasyon Süresi

SARS-CoV2 esas olarak enfekte kişilerden damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bu damlacıkların hem solunum yolu ile doğrudan alınması hem de yüzeyde kalan damlacıklara ellerin temas etmesi ve sonrasında ağız, burun veya göz mukozasına getirilmesi ile dolaylı olarak bulaşabilmektedir. Kan ve dışkıda virüs tespit edilen çalışmalar olmasına rağmen DSÖ'ye göre fekal-oral bulaş olduğuna dair kanıtlar yetersizdir. Transplasental geçiş henüz gösterilmemiştir (77, 78).

Virüsün bulaşmasındaki önemli etkenlerden biri hastaların virüs yükü olup, virüs yükü yüksek hastaların daha yüksek bulaştırıcılığa sahip olduğu bilinmektedir. Temastan sonra COVID-19 için inkübasyon süresinin 2-14 gün olduğu ve çoğu vakanın temastan yaklaşık 4-5 gün sonra semptomatik hale geldiği görülmüştür (80).

Hastaların enfekte olduktan semptom gösterene kadar asemptomatik olduğu ara dönem yayılım ve bulaştıracılık açısından önemlidir.

2.3. COVID-19 Hastalığı Semptomlarına Göre Evreleri

Hastaların %81'i asemptomatik ya da hafif-orta şiddette semptomatik iken, %14'ünde ciddi, %5'inde ise kritik şiddette semptom vardır.

1. Asemptomatik COVID-19: Hastalarda semptom yoktur.

2. Hafif şiddetteki COVID-19: Hastalarda ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, miyalji, halsizlik gibi üst solunum yolu enfeksiyon bulguları vardır. Toraks radyolojisinde pnömoni bulgusu yoktur.

3. Orta şiddetteki COVID-19: Hastalarda ağır pnömoni bulguları olmaksızın solunum sayısı $< 30/\text{dakika}$, oda havasında O_2 satürasyonunun (SpO_2) düzeyi

$> \%90$ üzerinde, dirençli ateş, nefes darlığı gibi solunumsal semptomlar ve radyolojik pnömoni bulguları vardır.

4. Ciddi şiddetteki COVID-19: Hastalarda nefes darlığı, takipne (solunum sayısı $>30/\text{dk}$), istirahatte oksijen satürasyonunun (SpO_2) düşük olması ($<\%94$), anormal arter kan gazı bulguları: (Parsiyel O_2 basıncı (PaO_2) $< 60 \text{ mmHg}$, Parsiyel CO_2 basıncı (PaCO_2) $> 50 \text{ mmHg}$), $\text{PaO}_2 / \text{inspire edilen havada } \text{O}_2 \text{ fraksiyonu}$ ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq 300 \text{ mmHg}$ ve radyolojik olarak $>\%50$ akciğer tutulumu olması gibi ağır pnömoni bulguları mevcuttur.

5. Kritik şiddetteki COVID-19: Dispne ve solunum sıkıntısı veya takipte oksijen ihtiyacında artış, dehidratasyon ile açıklanamayan hipotansiyon (sistolik kan basıncı (SKB) $< 90 \text{ mmHg}$, olağan SKB'de $> 40 \text{ mmHg}$ düşüş , ortalama arter basıncı $< 65 \text{ mmHg}$ azalma) ve vazopressör ihtiyacı bulunması,

- Solunum sayısı $\geq 30/\text{dakika}$, $5 \text{ L}/\text{dakika}$ oksijen tedavisine rağmen $\text{SpO}_2 < \%90$ veya $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ olması,

- Klinik kötüleşme ile birlikte akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografide bilateral infiltrasyon, multilober tutulum veya önceki görüntüleme yöntemine göre infiltrasyonlarda artış gözlenmesi,

- Klinik bulgularla birlikte taşikardi, konfüzyon, cilt perfüzyon bozukluğu, kapiller geri doluş zamanı > 2 saniye, oligüri, Laktat > 4 mmol/L bulunması,
- Sepsis ilişkili organ yetmezliği skoru (SOFA) ≥ 2 olması,
- Troponin (Tn) yüksekliği ve ciddi aritmi bulunması,
- •Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu ve immünsüpresyonu olan hastalarda solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği gelişmesi olarak tanımlanır (84, 85).

2.4. COVID-19 ve Endotel Disfonksiyonu

COVID-19 ile ilişkili HOH'nın patogeneğinde endotel disfonksiyonunun önemli bir rolü vardır (20,86). SARS-CoV-2, ilk adım olarak konakçı hücrelerin hücre zarı üzerinde bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne bağlanır ve reseptörün ekspresyonunu azaltır. SARS-CoV-2, ACE2 reseptörünü eksprese eden hava yolu ve alveoler epitel hücrelerini, vasküler endotel hücrelerini ve makrofajları hedefler. COVID-19'un hücre içine girişi esas olarak endositoz yoluyla, viral diken (S) proteinlerinin konak hücresel reseptörlerine bağlanması ACE2 reseptörü ve konakçı hücre transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS-2) proteazları aracılığıyla olur (21-24).

SARS-CoV-2, yüzey reseptörlerini (ACE2 ve TMPRSS2) eksprese eden hücreleri enfekte ettiğinde, virüsün aktif replikasyonu ve salınması konakçı hücrenin piroptozu girmesine ve adenosin trifosfat (ATP), nükleik asitler ve antijen sunan hücre (ASC) oligomerleri gibi hasarla ilişkili moleküler paternlerin salınımına neden olur. Bunlar komşu epitel hücreleri, endotel hücreleri ve alveoler makrofajlar tarafından tanınır. Bunun sonucunda proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler (interlökin (IL)-6, makrofaj inflamatuvar protein-la) oluşur. Bu proteinler, monositleri, makrofajları ve T hücrelerini enfeksiyon bölgesine bir feed-back döngüsü ile çekerek daha fazla inflamasyona sebep olur. Ortaya çıkan sitokin fırtınası, diğer organları dolaşarak çoklu organ hasarına yol açar (21-25).

Dokulardaki monosit, makrofaj, dendritik, epitel, endotel ve B hücreleri viral peptitleri fagosit ederek, HLA I ve II molekülleri ile sitotoksik T hücreleri ya da yardımcı T hücrelerine sunar. Bağışıklık hücrelerinin kandan akciğere alınması ve lenfositlerin hava yollarına infiltrasyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 80’inde görülen lenfopeni ve artmış nötrofil-lenfosit oranını açıklar (21-25).

SARS-CoV-2 akciğerde CD32a reseptörleri ile alveoler makrofajların yüzeylerinde eksprese edilerek, sinyal ilişkili tirozin bazlı aktivasyon yoluyla IFN- γ , TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Akciğerler yüksek seviyelerde CD32a üretirken, sindirim sistemi dokuları neredeyse hiç CD32a proteini eksprese etmez. Bu nedenle COVID-19’da akciğerlerde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmesine rağmen, bağırsak hasarı daha az görülür (21-25).

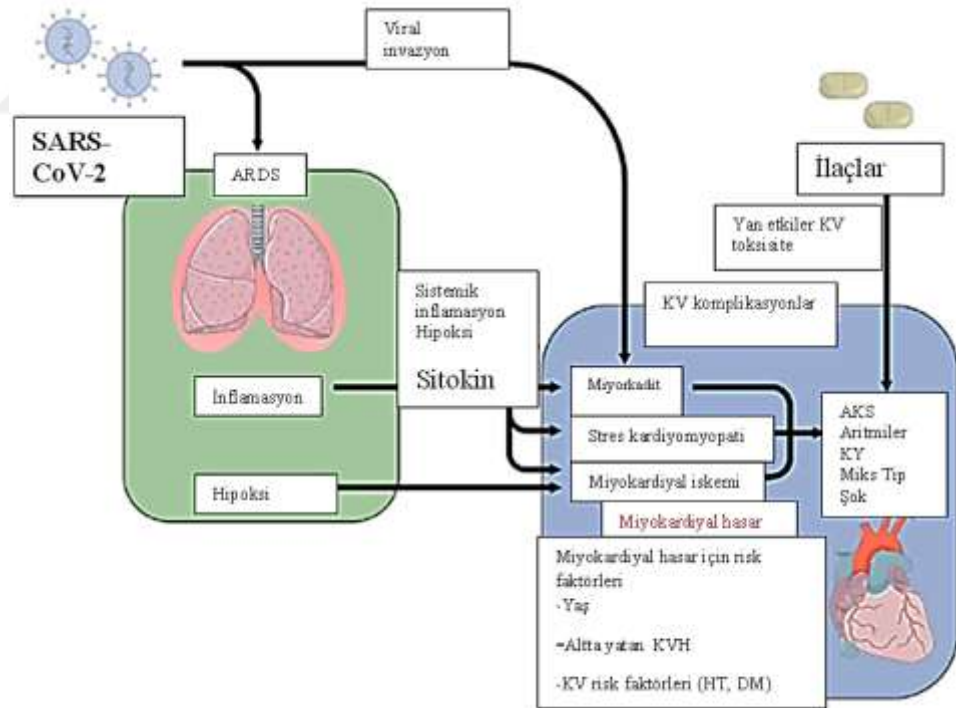
COVID-19 hastalarındaki histopatolojik çalışmalarda, endotel hücrelerinin doğrudan viral invazyonla endotelit geliştiği, yaygın subintimal inflamasyon, ödem, hemoraji, venöz ve arteriyel dolaşımda tromboza neden olarak fonksiyonel ve yapısal remodellinge yol açtığı, bu yüzden farklı organlarda bozulmuş mikro dolaşıma neden olduğu gösterilmiştir (20, 86).

COVID-19 hastalarında artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, Renin-Anjiotensin-Aldesteron sistemi (RAAS)’nin düzensizliği, artmış ACE-2 ekspresyonu, hemodinamik değişkenlik, kötü glisemik kontrol, böbrek hasarı, bozulan lipid metabolizması, artmış IL-6, IL-2 reseptörü, tümör nekroz faktörü-a seviyelerine sahip pro-inflamatuvar sitokin fırtınasının neden olduğu vasküler endotelial sistemin yapısal ve fonksiyonel remodellinginin, aterosklerozu, vasküler yaşlanmayı hızlandırabileceği ve/veya önceden var olan AS’yi artırabileceği tahmin edilmektedir. COVID-19 hastalarında yüksek D-dimer düzeyleri ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte venöz tromboembolik olaylar ve özellikle pulmoner emboli oldukça yaygındır (20-24, 86).

2.5. COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Primer olarak akciğerleri hedefleyen bir hastalık olan COVID-19, KVS’i de etkileyebilmektedir. Bazı hastalarda solunum sistemi etkilenmeden sadece kardiyak tutulum görülebilmektedir. İleri yaş ve eşlik eden HT, DM, KVH gibi komorbiditeler COVID-19’a yatkınlığı, hastaneye yatışı ve mortaliteyi artırmaktadır.

Virüsün hücrelere giriş yeri endotel ve miyokart hücrelerinde bolca bulunan ACE-2 olduğundan virüs tarafından miyositlerin ve endotel hücrelerinin invazyonu ile direkt kardiyak tutulum görülebilir. SARS-CoV-2 abartılı bir inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir, dolaylı olarak miyokardiyal hasara neden olabilir. COVID-19 hastalığı akut koroner sendrom (AKS), stent trombozu, miyokart hasarı, miyokardit, perikardit, KY, aritmi, venöz tromboembolizm gibi bir çok KV komplikasyona neden olabilir (6, 79). SARS-CoV-2’nin neden olabileceği KV komplikasyonlar Şekil 1’de şematik olarak gösterilmiştir.



ARDS: Akut Respiratuvar Distress Sendromu, AKS: Akut Koroner Sendrom,
HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus KY: Kalp Yetmezliği,
KV: Kardiyovasküler, KVH: Kardiyovasküler Hastalık

Şekil 1. COVID-19’ un Kardiyovasküler Komplikeasyonları (Kaynak 111’den uyarlanmıştır)

1099 COVID-19'lu hastadan oluşan bir kohortta hastanede yatarak tedavi gören hastalar ayaktan takip edilen hastalarla kıyaslandığında DM (%16.2'ye karşı %5.7), HT (%23.7'ye karşı %13.4), koroner arter hastalığı (KAH) (%5.8'e karşı %1.8) ve serebrovasküler hastalık (%2.3'e karşı %1.2) insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (87). COVID-19 ile hastaneye yatırılan 191 hastadan oluşan bir kohortta COVID-19 nedeniyle ölen hastalar hayatta kalan hastalarla kıyaslandığında, DM (%31'e karşı %14), HT (%48'e karşı %23) ve KAH (%24'e karşı %1) insidansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (7).

2.6. Akut Kardiyak Hasar ve Miyokardit

Akut miyokart hasarı, yüksek duyarlıklı troponin (hs-Tn)'in referans aralığının üst sınırından yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Akut kardiyak hasar gelişen hastalarda malign aritmi, akut böbrek hasarı, ARDS insidansı ve mortalite oranları, kardiyak hasarı olmayan hastalardan daha yüksektir (27). Bir çalışmada akut kardiyak hasar ile ilişkili mortalite oranları, ileri yaş, diyabetes mellitus ve kronik pulmoner hastalıkla ilişkili mortaliteden daha yüksek bulunmuştur (6).

1527 COVID-19 hastasıyla yapılan altı çalışmanın bir meta-analizinde, hastaların %8'inde akut miyokart hasarı tespit edilmiş, bu riskin ciddi gruptaki hastalarda hastalığı hafif geçirenlerle göre 13 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26).

SARS-CoV-2'e bağlı akut miyokart hasarı gelişen bir COVID-19 hastasından alınan endomiyokardiyal biyopsi örneğinde, interstisyel sitopatik makrofajlarda ve çevresinde, düşük dereceli miyokardiyal inflamasyon ve kardiyomiyositlerde viral partiküller izlenmiştir. Ancak yapılan çalışmalar izole fulminan miyokardit insidansının düşük olduğunu göstermiştir (28, 29).

Çin'de yapılan COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybeden hastaların alındığı bir çalışmada, hs-TnT (hastalığın başlangıcından 16 gün sonra), D-dimer, ferritin, IL-6, C-reaktif protein, lökosit, laktat dehidrojenaz ve prokalsitonin düzeylerinde artış, lenfosit sayılarında düşüş tespit edilmiştir. Bu durumun, akut miyokart hasarı için olası bir mekanizma olan sitokin fırtınası ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (79, 88).

Koroner arter hastalığı, HT, DM, KY gibi komorbiditesi olan COVID-19 hastaları miyokardiyal hasara daha duyarlıdır. Elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin natriüretik peptid (BNP) gibi kardiyak biyobelirteçlerle yapılan değerlendirmeler, miyokardiyal hasarı erken dönemde tespit etmeye ve klinik karar verme sürecini iyileştirmeye yardımcı olabilir. COVID-19'lu hastalarda akut miyokart hasarı için özel bir tedavi önerilmemiştir. Ancak miyokart hasarı kanıtlarına göre bu hastalara öncelikli ve daha agresif tedavi yaklaşımları belirlemek gerekebilir.

2.7. Akut Koroner Sendrom

COVID-19 enfeksiyonu esnasında inflamasyona bağlı aterom plağı içerisinde gelişen endotel, düz kas hücresi, makrofaj aktivasyonu, doku faktörü ekspresyonu; tromboza yatkınlık ve AKS gelişme riskini artıran faktörlerdir. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı AKS insidansı belirsizdir (79, 86).

Kritik COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, pıhtılaşma artışı, güçlü inflamatuvar yanıt ve hemodinamik değişiklikler, duyarlı hastalarda aterosklerotik plak rüptürü ve tip 1 Mİ riskini artırır. Ayrıca bu hastalarda sempatik aktivasyon ile miyokardın oksijen ve sistemik metabolik ihtiyacının artması, yoğun sistemik inflamasyon ile birlikte hipoksemi ve/veya hipotansiyon gibi durumlar kalpte oksijen arz/talep dengesizliğine ve tip 2 Mİ'ne neden olabilir (79, 88).

2.8. Kardiyomiyopati ve Kalp Yetmezliği

İnflamatuvar kardiyomiyopati kardiyak disfonksiyon ve ventriküler yeniden şekillenme ile ilişkili miyokardit olarak tanımlanır. İnflamatuvar kardiyomiyopatiye çoğunlukla viral enfeksiyonlar sebep olmakla birlikte bakteriyel, protozoal veya mantar enfeksiyonları, toksik maddeler, ilaçlar ve sistemik immün aracılı hastalıklar da inflamatuvar kardiyomiyopati yapabilir. Bazı hastalar rezidüel miyokart hasarı olmadan iyileşirken, bazılarında dilate kardiyomiyopati gelişebilir (8,9).

İnflamatuvar kardiyomiyopati, KY semptomları olan hastaların ilk başvurusu ve/veya gecikmiş bir akut miyokardit tanısının sonucu olabilir. Kardiyak

semptomların başlangıç zamanını belirlemek bu nedenle çok önemlidir. Başvuru sırasında dilate bir sol ventrikül (SoV) disfonksiyonunun ciddiyeti ile orantısız plazmadaki hafif artmış Tn seviyeleri, akut miyokarditten ziyade inflamatuvar kardiyomiyopatiyi düşündürür. Akut miyokarditli hastalarda başvuru sırasındaki tipik semptom ve bulgular göğüs ağrısı, dispne, yorgunluk, çarpıntı, senkop ve kardiyojenik şoktur. İnotropik ilaçlara ve/veya mekanik dolaşım desteğine ihtiyaç duyan kardiyojenik şok durumunda ya da ani kardiyak ölüm ile başvuran akut fulminan miyokardit hastalarında mortalite yüksektir. Virüsün kalbe doğrudan ya da sitokin fırtınası veya otoimmüniteye bağlı dolaylı olarak miyokardiyal hasarlanmaya yol açtığı inflamatuvar kardiyomiyopati, SoV disfonksiyonu, KY veya aritmiye neden olabilir (8, 9).

COVID-19 enfeksiyonu, altta yatan KVH olduğunda akut dekompanse KY'e ve miks tip şoka yol açabilir. Aynı zamanda, şiddetli parankimal akciğer hastalığı ve ARDS'ye bağlı fibrozis ile pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir (19, 22, 25).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hastalık şiddeti ilerledikçe miyokardit, sistemik inflamasyon, sitokin fırtınası ve stres ilişkili kardiyomiyopati gibi non-iskemik veya AKS gibi iskemik sebeplerle akut miyokart hasarı ve buna bağlı akut KY gelişebilir (10, 79, 88).

Çin'de Zhou ve ark. çalışmasında, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili hastaneye yatış sırasında yeni başlayan KY prevalansı %23 olarak izlenmiştir (81). 138 hastadan oluşan bir başka çalışmada KY, hayatını kaybeden hastalarda %52 iken hayatta kalanlarda %12 olarak tespit edilmiştir (89).

2.9. Kardiyak Aritmiler ve Ani Kardiyak Arrest

Kritik COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda artmış aritmi prevalansının altta yatan metabolik-elektrolit bozukluklarına, hipoksiye, nörohormonal-inflamatuvar strese ve miyokardiyal hasara bağlı olduğu düşünülmektedir (79, 88). COVID-19 enfeksiyonu ile birlikte en sık görülen aritmi sinüs taşikardisidir. Bu hastalardaki ateş yüksekliği, Brugada sendromu ve uzun QT sendromu gibi kanülopatisi olan hastaları ortaya çıkarabilir. Septik veya kardiyojenik şok görülen

hastalarda aritmi görülebilir, QT uzamasına neden olan ilaçları kullanan hastalarda polimorfik ventriküler taşikardi (VT) gelişebilir (25).

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı hastanede yatan 138 hastadan oluşan bir çalışmada, %16.7 oranında kardiyak aritmi gözlenmiş, yoğun bakımda izlenen hastalarda bu oran %44 iken, yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda %6.9 olarak saptanmıştır (90). 393 hastanın alındığı iki merkezli retrospektif vaka serisinde mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda ventriküler aritmi sıklığı %17.7 iken, mekanik ventilasyon desteği gerekmeyenlerde bu oran %1.9 olarak tespit edilmiştir (91,92). Çin'deki bir çalışmada ise hastaneye yattıkları dönemde takip edilen 187 hastanın 11'inde (%5,9) VT izlenmiştir (93).

2.10. COVID-19 ve Venöz Tromboembolik Olaylar

Ciddi COVID-19 enfeksiyonunda klinik tablo solunum yetmezliği ile başlayarak çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir. Ciddi COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda aşırı inflamasyon, hipoksi, uzun süre immobilizasyon nedeniyle hem venöz hem de arteriyel tromboembolik olaylara yatkınlık olabilir. Yapılan çalışmalarda ciddi şiddetteki COVID-19 hastalarında ölümlerin çoğunda dissemine intravasküler koagülopati (DIK) olduğu gösterilmiştir. Ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda DIK gelişebilir, bu da yaygın mikrovasküler tromboz ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesine neden olabilir. Bunun sonucunda akut pulmoner emboli, derin ven trombozu, iskemik inme, Mİ veya sistemik arteriyel emboli gelişebilir (11-13, 16).

Kritik COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda sepsis sırasında patojene bağlı moleküler paternlere (PAMP) ek olarak, hasara bağlı moleküler paternler (DAMP) olarak bilinen proinflamatuvar maddeler de salınır. Hem PAMP'lar hem de DAMP'lar, konakçı bağışıklık tepkisi ile birlikte koagülasyon sistemini aktive ederek DIK'e yol açabilir. Sepsiste görülen kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı yanında inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu da tromboza yatkınlık oluşturabilir. Enfeksiyon nedeniyle indüklenen endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğu aşırı trombin üretimi ve fibrinolizin engellenmesi ile hiperkoagülabilitateye neden olabilir. Bununla birlikte, ciddi COVID-19 enfeksiyonunda gözlenen hipoksi,

sadece kan viskozitesini artırmakla kalmaz, hipoksi-uyarılmış transkripsiyon faktörlerine bağlı bir sinyalleşme yolu ile de trombozu uyarır. COVID-19 hastalığında görülen laktat dehidrojenaz, ferritin, C-reaktif protein, D-Dimer ve interlökin artışları hastalığın proinflamatuvar ve hiperkoagülabileiteye yatkın bir durum olduğunun göstergesidir (14, 15, 17, 83, 86, 122).



3. ARTERYEL SERTLİK GENEL BİLGİLER

3.1. Tanım

Arteriyel sertlik damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. KVS'deki büyük damarların yapısı, sertleşme ve esneklik fonksiyonları ile değerlendirilebilir. AS, damar duvarında sertleşme ve genişleme kabiliyetinde azalma olarak tanımlanır. AS esneklik, genişleyebilirlik ya da elastisitede azalma şeklinde de ifade edilebilir. Genişleyebilirlik basınç artışına göre çaptaki oransal değişimi, kompliyans (uyum) ise basınç artışına göre çaptaki mutlak değişimi ifade eder. Artmış aortik sertlik ya da azalmış esneklik, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun bir göstergesidir (32).

3.2. Giriş

Ateroskleroz hayatın erken döneminde başlayan, esas olarak arterlerin intima tabakasında patolojik değişikliklerin görüldüğü, HT, DM, hiperlipidemi, obezite ve sigara gibi risk faktörlerinin tetiklediği, media ve adventisya tabakasında da reaktif değişikliklerin izlendiği kompleks, inflamatuvar ve ilerleyici bir süreçtir. Ateroskleroz, dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (35).

Aterosklerozun bir göstergesi olan AS, arteriyel duvarın kalınlaşması ve elastik özelliğinin kaybolması sonucu gelişmektedir (56). Ateroskleroz varlığı ve yaygınlığının noninvaziv olarak belirlenmesi için birçok yöntem geliştirilmiş olup, intima-media kalınlığı ve AS ölçümü bu yöntemlerin en yaygın kullanılanlarındandır (38). AS artışının tek başına mortalite ve morbiditenin bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (81).

,

3.3. Arteriyel Sertliğin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Kanın SoV'den çıkan aortaya atılması aortu dilate ederek arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı

AS'nin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır. Hız ne kadar yüksekse AS o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti o kadar zayıftır. Arterlerin duvar yapısında elastik özelliğin azaldığı AS artışında, özellikle büyük arterlerin tamponlama yeteneği bozulur. Aorta ve büyük dallarında sertlik artışı, santral ve periferik arterler arasındaki elastik gradiyentin ortadan kalkması ve santral arterlerdeki basınç artışının periferik arterlere yansması ile organların perfüzyonu bozulur (72).

Arteriyel sertlik artışı santral kan basıncı değerlerinde değişikliğe neden olur. AS'de artışa bağlı olarak sistolik kan basıncı (SKB) ve nabız basıncı (NB) artarken, diyastolik kan basıncı (DKB) azalır. SKB artışı sol ventrikül hipertrofisi (SoVH) ve kalbin oksijen ihtiyacında artışa, DKB düşüşü ise koroner kan akımının bozulmasına ve iskemiye neden olur. Dolayısıyla AS'nin kalp için en önemli hemodinamik etkisi, oksijen ihtiyacında artış ve sunumunda azalmadır (56, 59).

Artmış NB'nin arteriyel remodellinge, plak oluşumuna, plağın progresyonuna ve plak üzerindeki değişen hemodinamik etkenlere bağlı olarak plak rüptürüne neden olduğu gösterilmiştir (58). Framingham kalp çalışmasında KVH olmayan orta yaşlı ve yaşlı popülasyonda NB artışının KAH'nın bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (76). Ayrıca NB'daki artış, kalpteki pulsatil yükü artırarak ventriküler hipertrofi, diyastolik disfonksiyon ve sol atriyum (SoA) boyutunda artışa neden olabilir. Artan SoA boyutu ve ventriküler diyastolik disfonksiyon fibrozise yol açarak yeniden elektriksel şekillenme ve dolayısıyla AF oluşumu için risk oluşturabilir (57). Ayrıca, ortalama arteriyel basınç artışı inme riskinde de artışa neden olabilir (33). AS yaşlı veya sağlıklı bireylerde KAH, inme ve total mortalite ile ilişkili olup, AS'nin özellikle 70 yaş üzerinde total mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (60).

3.4. Arteriyel Sertliğin Klinik Önemi

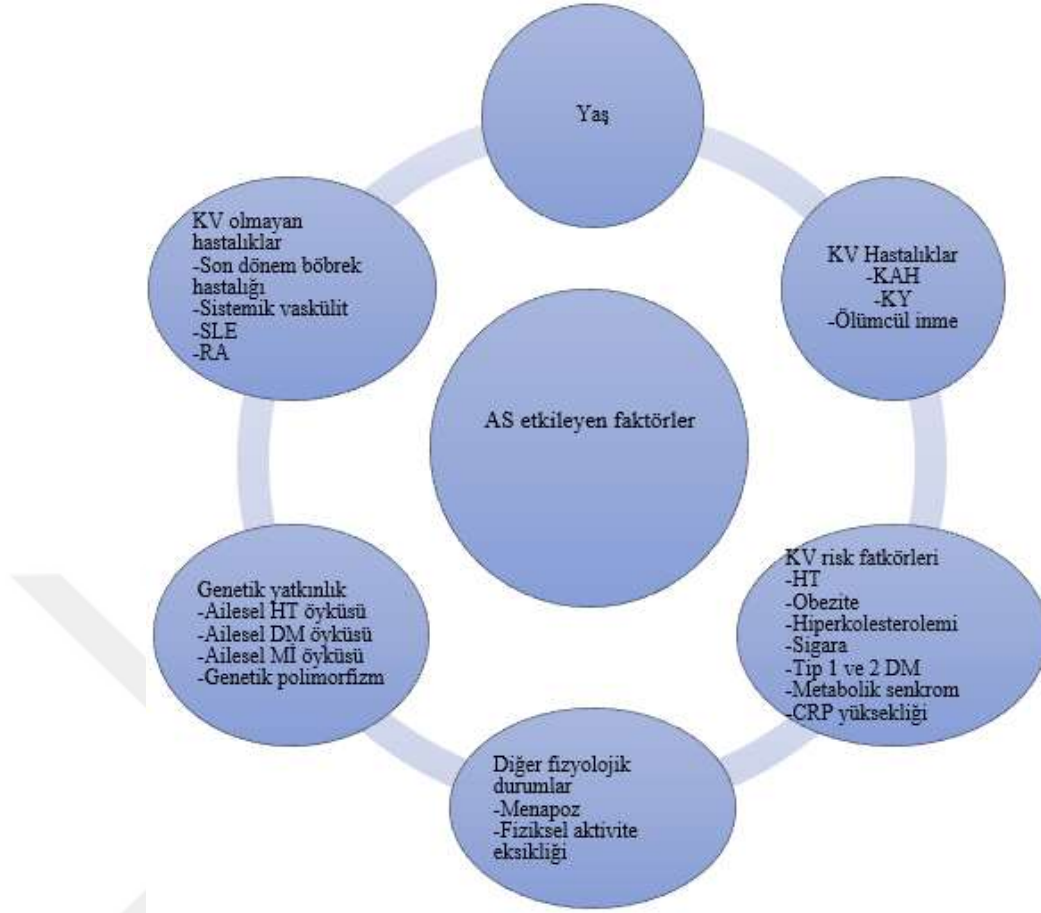
Yapılan araştırmalarda, yaşlanma gibi fizyolojik süreçte, HT ve DM gibi KV risk faktörü oluşturan birçok durumda, bağ dokusu ve böbrek hastalıklarında AS artışı tespit edilmiştir (33). AS artışının sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmadığı böbrek hastalığı, inme, MI ve KY gibi hastalıklarda HOH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

Birçok KV patolojik sürecin ortak noktası ateroskleroz olup, ateroskleroz ve AS ilişkisinin ortaya konması AS'ye bakışı değiştirmiştir. Aterosklerozun özellikle subklinik asemptomatik dönemde saptanması, birçok hastalık için erken önlem alınmasını ve olumsuz son noktaların önlenmesini sağlayabilir. Bu nedenle aterosklerotik yükün belirlenmesi önemlidir (61, 62).

3.5. Arteriyel Sertliği Etkileyen Parametreler

Arteriyel sertliği etkileyen parametreler; demografik, klinik ve yaşam tarzı özellikleri olmak üzere üç gruba ayrılır (72). Önceleri yaşlanma ve HT AS artışı için sebep gösterilmişken, daha sonraları DM, kronik böbrek hastalığı, obezite, sigara kullanımı, fiziksel aktivite eksikliği, metabolik sendrom gibi birçok KV risk faktörünün, romatoid artrit, vaskülit gibi vasküler endotelyal disfonksiyona sebep olan bazı sistemik hastalıkların AS artışına sebep olabileceği tespit edilmiştir (64,75).

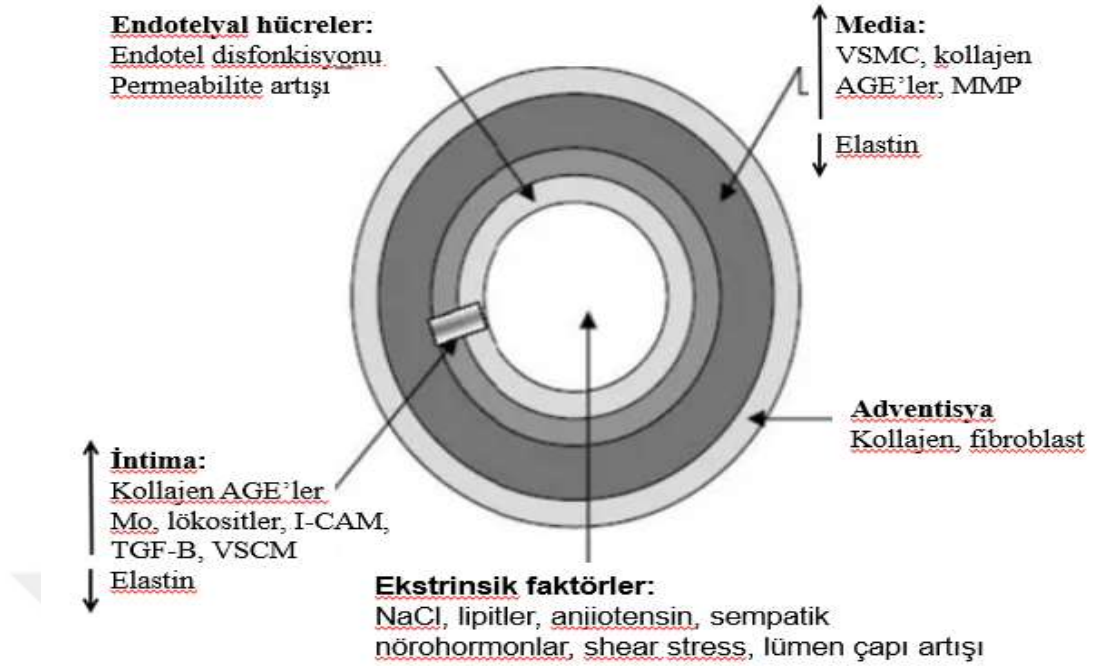
Demografik faktörler içerisinde en önemlisi olan yaş (özellikle 55 yaş sonrası), KV risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin sertliğini belirleyen temel unsurdur. Yaş ilerledikçe arteriyel duvarda elastik komponentlerin remodellingi ve dejenerasyonu artmaktadır (63). Yaş ile birlikte kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha az sertlik artışı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisiyle olduğu düşünülmektedir (74,75). AS'yi etkileyen parametreler Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Arteriyel Sertliği artıran etiyolojik parametreler (Kaynak 103'ten uyarlanmıştır.) AS: Arteriyel sertlik, KV: Kardiyovasküler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetmezliği, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, Mİ: Miyokart infarktüsü CRP: C reaktif protein, SLE: Sistemik lupus eritematozus, RA: Romatoid artrit

3.6. Arteriyel Sertlik Oluşum Mekanizmaları

Arteriyel sertlik oluşumunda patolojik olarak temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. AS'yi oluşturan 3 farklı temel mekanizma; hemodinamik kuvvetler, hormonlar, tuz regülasyonu gibi "ekstrensik faktörler", arter duvarındaki elastik yapının, endotel ile düz kas etkileşim mekanizmasının bozulması ve ortalama arteriyel basınç artışıdır (57). AS gelişimine etki eden damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerin ekstrensik faktörlerle ve birbirleriyle etkileşimi Şekil 3'te gösterilmiştir.



AGE: Glikasyon ürünleri, Mo: Monosit, I-CAM: İntrasellüler adezyon molekülü, MMP: Matriks metalloproteinaz, TGF- β = Doku büyüme faktörü β , VSMC: Vasküler düz kas hücreleri, NaCl: Sodyum Klorür

Şekil 3. Arteriyel Sertliğin histopatolojik ve hümorale sebepleri (Kaynak 41'den uyarlanmıştır)

Ekstrasellüler matriks kollajen, elastin, glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. Arteriyel yapıda bulunan kollajen ve elastin stabilite, esneklik ve kompliancesta önemli rol oynar. Bu dengenin bozulmasıyla elastin miktarı azalırken, anormal kollajen birikimi artar. Ek olarak HT ve lümen içi basınç artışı da kollajen yapımını uyarır (101). Yaşlanmaya bağlı AS artışının temel mekanizması bu dengenin kollajen lehine dönmesidir (64).

Arteriyel sertliği artmış damarların histolojik incelemesinde intima tabakası içinde sitokinler, intrasellüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılabilir elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri gösterilmiştir (100). Kollajen ve elastinde bozulma yapan mediyatörler aynı zamanda endotel hücrelerini de etkileyerek endotelial disfonksiyon gelişimine sebep olabilir. Bu da düz kas tonus artışına, damar endotelinde hasarla akım aracılığıyla dilatasyonda bozulmaya, angiogenezde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açabilir (102, 103).

Arteriyel sertlik yapısal değişikliklere ek olarak endotelial hücre mediyatörlerinden ve vasküler düz kas hücrelerinin tonusundan etkilenebilir. Düz kas hücre tonusu hücre gerilimi, kalsiyum sinyalindeki değişimler ve anjiyotensin-II ve endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlar AS’de etkili olan diğer faktörlerdir. Anjiyotensin-II, kollajen oluşumunu uyarırken, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit üretimini baskılar. Nitrik oksit yapımının azalması ile nitrik oksit sentaz inhibitörünün yapımındaki artış AS ile ilişkili bulunmuştur. Endotelin-1 ise güçlü vazokonstriksiyon yapar ve damarlarda fibrozise neden olur (10).

Diyetle alınan tuz, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, kollajen ve elastin üretimini uyarır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon ile AS’yi artırır (105). Metabolik sendromlu ve diyabetik hastalarda görülen AS artışı insülin direnci ile AS arasında doğrudan bir ilişki varlığını düşündürmektedir (106,107,108). Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip-I reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak RAAS aktivasyonunu uyarır. Bunun sonucunda fibrozis ve hipertrofi ile AS artışı görülür (109).

3.7. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri

Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olduğundan KVVH’nın geri döndürülebilir safhada tanınması önemlidir. Bu nedenle, arteriyel nabız dalgası şeklinin farklı hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir. Nabız dalgasının şeklini, kalp ve arteriyel sistem arasındaki etkileşim ile arteriyel sistemin elastik ve geometrik özellikleri belirler (109,110). İnvaziv yöntemler KV sistem hakkında detaylı bilgiler verse de, uygulama zorluğu, maliyeti, yol açabileceği komplikasyonlar ve radyasyon gibi bir takım dezavantajlarından dolayı rutin olarak uygulanamamaktadır. Bu nedenle basit, güvenilir, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir ve invaziv olmayan bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulmuştur. Bu analiz için kullanılan “Sphygmocardiography” cihazı ile nabız dalga şekli yorumlanarak, SoV ve arteriyel sistemin dinamik etkileşimi değerlendirilmektedir (110).

Geleneksel brakiyal arter kan basıncı ölçümlerinde elde edilen benzer SKB ve DKB değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir. Kalp ve arteryel sistem arasındaki etkileşim ile arterlerin elastik ve geometrik özellikleri nabız dalgasının şeklini belirler. Ancak arteryel segmentlerin viskoelastik özellikleri farklı olduğundan bir segmentteki arteryel viskoelastik özellik tüm arteriyel yapıya genellenemez. Proksimalden distale gidildikçe arteryel yapıların elastik özelliği azalır. Arteryel yapıdaki bu heterojenitenin fizyolojik ve fizyopatolojik önemli sonuçları vardır. Örneğin gençlerde brakiyal arter basıncını, santral aortik ya da karotid arter basıncı eşdeğeri olarak kullanmak, santral ve periferik arterlerdeki basınç amplifikasyonu nedeniyle doğru değildir. Arteryel sistem boyunca değişen moleküler, hücresel ya da histolojik özelliklere bağlı olarak asendan aortada PWV 4–5 m/s iken, abdominal aortada 5–6 m /s, iliak ve femoral arterlerde 8–9 m /s olabilmektedir (34, 111).

Sol ventrikül ejeksiyonu ile tüm arteryel sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur. İleri yönlü bu dalga periferden yansıyarak diyastolde geri döner ve sekonder dalgalanmalar oluşturur. Bunun sonucunda diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutularak koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Böylece küçük ve büyük arteryel yapılar, erken sistolde arteryel sistemde ilerleyen dalga üzerine eklenecek şekilde erken yansıyan dalga oluşumuna katkı sağlar. Yansıyan dalga kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla üst üste binerek sistolik basınç artışına, diyastolik dalgalanmaların azalmasına ve diyastolik basınçta keskin bir düşüşe neden olur. AS arttığı zaman arteryel sistem boyunca yayılan PWV artar. Sonuç olarak, AS artışı santral aort basıncının geç sistolde artışına, diyastolde azalmasına ve ortalama arteryel basıncın artmasına sebep olur (33).

3.8. Arteryel Sertlik Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri

Arteryel nabız dalgası analizi gündeme geldiği ilk yıllarda invaziv olarak yapılmıştır. Non-invaziv değerlendirme için önceleri EKO, tonometri, Doppler ve MRG temelli cihazlar geliştirilmiştir. Daha sonra, kalem tipi probun kullanıldığı

Doppler tabanlı tonometrik cihaz olan ‘Sphygmocardiography cihazı’ AS’yi belirlemek için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (33).

Arteriyel sertlik değerlendirilmesinde kullanılan iki ana yöntem karotis-femoral PWV ölçümü ve augmentasyon indeksi (AIX)’dir (42). Karotis-femoral PWV yöntemi; uygulama kolaylığı, güvenilirliği ve geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak AS’nin değerlendirildiği farklı metodlar arasında altın standart bir yöntem olarak kabul edilmektedir (112). Karotis-femoral PWV >10 m/sn olması sistemik aterosklerotik yükün bir göstergesi olarak subklinik organ hasarı, inme, Mİ gibi birçok KVH için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (113).

Arteriyel sertlik analizi AS’nin saptanması ve nabız dalga analizi olmak üzere iki farklı yöntemi içerir. Sistemik sertlik, lokal sertlik ve bölgesel sertlik olarak 3 farklı şekilde AS saptanabilir. Sistemik AS sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilirken, bölgesel ve lokal AS arteriyel sistem boyunca farklı yerlerde direk ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Nabız dalga analizi ise periferik bir arterden (genellikle radyal arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı alınmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde basınç, distansiyon, Doppler gibi nabız dalgasının farklı özelliklerini ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır (33,114).

3.8.1. Arteriyel Sertlik Saptanması

3.8.1.1. Arteriyel Sertliğin Sistemik Değerlendirilmesi

Sistemik AS ölçümü, bir periferik parametre ölçümünü takiben çok sayıda teorik tahminlere dayanan çeşitli dolaşım modellerinin kullanıldığı zor ve kullanışsız bir yöntemdir. Ayrıca sistemik AS ve sistemik arteriyel kompliyansın, KV olaylar için bağımsız öngördürücü olduğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Ancak PWV’nin majör KV olayları öngördüğüne dair birçok çalışma mevcuttur (33).

3.8.1.2. Arteriyel Sertliğin Lokal Değerlendirilmesi

Lokal AS için ilgilenilen arterdeki çap değişimi ultrason yöntemiyle saptanır. Lokal AS ölçümünde ultrason cihazları kullanıldığından öncelikli olarak yüzeysel arterlerde ölçüm yapılabilir. Lokal AS ölçümünün en önemli avantajı herhangi bir dolaşım modeli kullanma zorunluluğunun olmamasıdır. Ancak ölçümün daha fazla zaman alması ve kullanımı için uzmanlık gerektirmesi olumsuz yönleridir. Klasik cihazlarda ölçümler videoimage analiziyle yapılırken, ekotraking cihazları ölçümlerin yüksek hassasiyetle yapılabilmesini sağlamaktadır. Geliştirilen ilk cihazlar Wall Track System ve NIUSO2'dir. Bu cihazlar radyofrekans sinyallerini kullanırlar ve video-imaj sistemlerinden 6–10 kat daha kesin görüntü sağlarlar.

3.8.1.3. Arteriyel Sertliğin Bölgesel Değerlendirilmesi

Bölgesel sertlik için kullanılan yöntem PWV ölçümüdür. Bölgesel AS'nin değerlendirilmesinde tüm arteriyel sistem kullanılabilirse de çoğunlukla aortadan ölçüm yapılır. Arteriyel tampon görevine en fazla katkıda bulunan bölge torasik ve abdominal aortadır. Değişik hasta gruplarında aortik PWV'nin, KV olaylar için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (31).

3.8.1.3.1. Pulse Wave Velosite Ölçülmesi

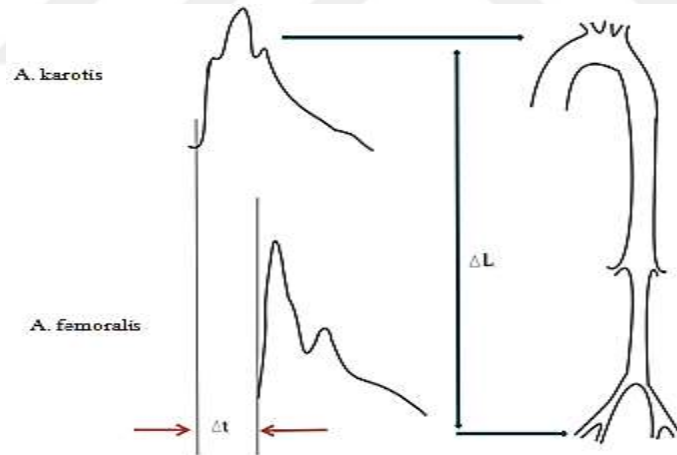
Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan PWV ölçümü basit, güvenilir, tekrarlanabilir, noninvaziv ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Aort ve onun ilk dalları aorta-iliak yol boyunca yapılan PWV ölçümü klinik açıdan en uygun olanıdır ve AS'nin patofizyolojik etkilerinin çoğundan sorumludur (72). Epidemiyolojik çalışmalarda direkt bir ölçüm yöntemi olan karotis-femoral PWV'nin majör KV olayların bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (33). Bunun tersine, aorta dışındaki brakial veya femoro-tibiyal PWV gibi ölçümlerinin öngördürücü değeri kısıtlıdır (55).

Aortik PWV artışıyla beklenen KVH risk artışının birkaç nedeni vardır. AS artışı mikrovasküler yapı ve fonksiyonlarda anormal değişikliklerle birlikte doku

iskemisi ve organ hasarına yatkınlığı artırmaktadır. Sağlıklı bireylerde kalpten periferik vasküler yapılara giderken artan basınç gradiyenti dalga refleksiyonu, NB dalgalanmasının periferik dokulara kadar gidişine engel olmaktadır. Ancak özellikle orta yaşlardan sonra aortik sertliğin artmasıyla bu dalga refleksiyonu kaybolarak mikrovasküler disfonksiyon ve organ hasarına yol açabilir. AS, bu şekilde aterogenez patofizyolojisine, ventriküler yeniden şekillenmeye ve klinik vasküler olaylara zemin hazırlayabilir.

Genellikle ölçüm için sırasıyla sağ kommon karotid arter ve sağ femoral arter kullanılır. Çünkü sağlıklı bireylerde sol taraf ölçümlerine göre sağ taraf karotid arter ölçümlerinde daha yüksek PWV değerlerinin olduğu gösterilmiştir (66). PWV'nin hesaplanması ise kayıt alınan noktalar arasındaki ölçülen mesafenin (ΔL), bu noktalardan transkutan elde edilen iki nabız dalgasının ayakları arasındaki zaman farkına bölünmesi (Δt veya transit zamanı) ile elde edilir. PWV ölçümü ve hesaplanması Şekil 4'te gösterilmiştir.

$$PWV = \Delta L \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)}$$



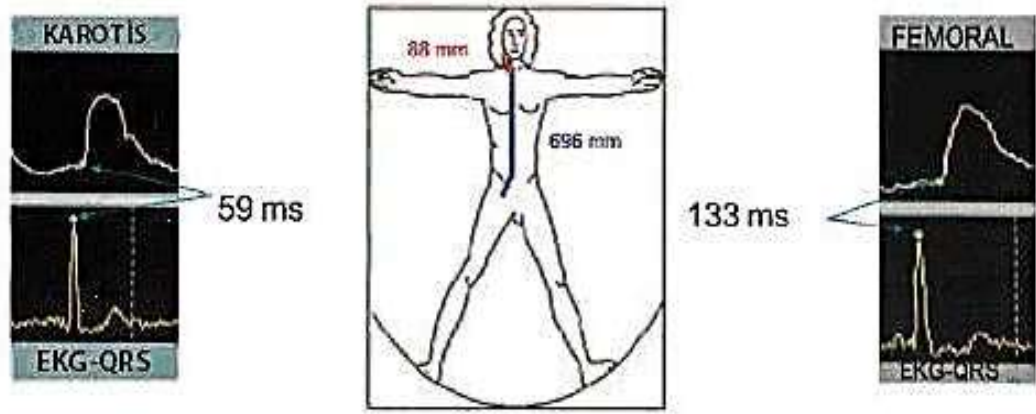
Şekil 4. Pulse Wave Velosite'nin hesaplanması $\Delta L(m)$, Δt (sn) (Kaynak 100'den uyarlanmıştır)

Karotis-femoral arter arasındaki yüzeyel mesafe ölçümü klinisyen tarafından yapıp cihaza girilirken, transit zamanı ve PWV cihaz tarafından otomatik olarak foot-to-foot yöntemi ile hesaplanır. Yüzeyel mesafe ölçümündeki küçük hatalar PWV değerinde büyük değişikliklere yol açabileceğinden oldukça dikkatli ölçüm yapılması gerekmektedir. Özellikle abdominal obezite ve kalça yapısının büyük

olması gibi durumlarda karotis-femoral arter arasındaki mesafenin ölçümünde zorluklar oluşabilmektedir. Kısa boyunlu hastalarda karotis arter; metabolik sendrom, obezite, diyabet ve periferik arter hastalığı olanlarda ise femoral arter kayıtlarının ölçümü zor ve hatalı olabilir (67).

SphygmoCor ve Complior sistem basınç dalgalarını kullanan cihazlar arasında en bilinenleridir. Complior sistem (Colson, Les Lilas, France)'de mekanotransduser ile proksimal ve distal alanlardan eş zamanlı nabız kaydı alınarak bu dalgalar arasındaki korelasyon algoritmi ile transit zaman belirlenir. Hem yüksek hassasiyetli tonometri hem de mekanotransduser kullanılarak karotid-femoral PWV ölçümleri yapılabilir (74).

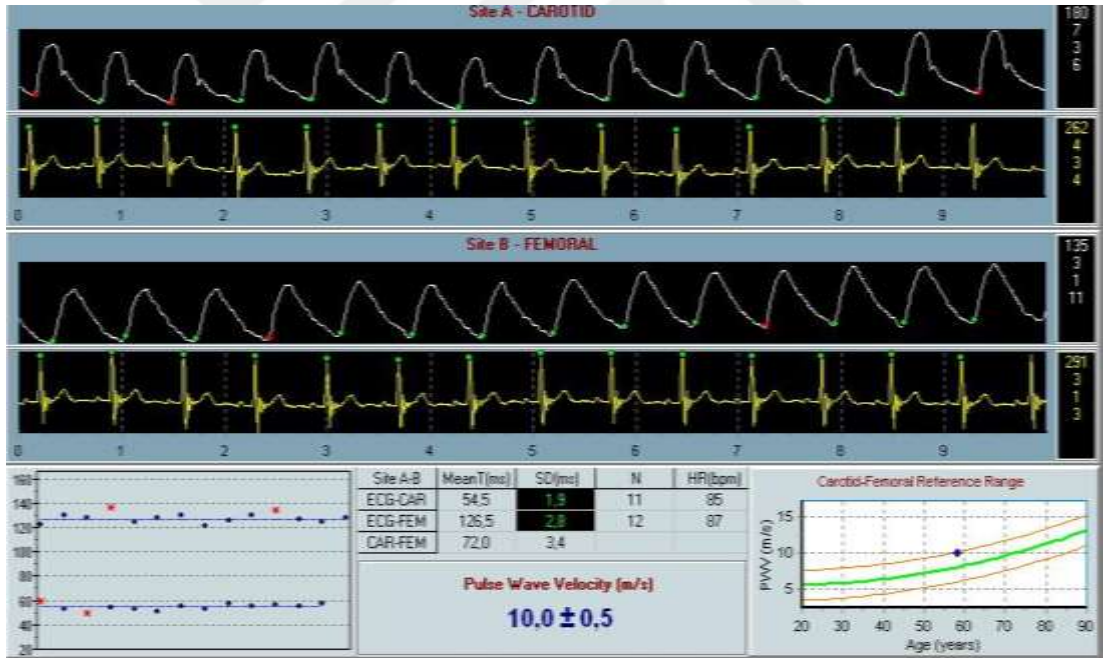
SpygmoCor system (ArtCor, Sydney, Australia)'de ise EKG kaydındaki R dalgasıyla ilişkisine göre transit zamanı belirlenerek eş zamanlı yapılan iki farklı alandaki (proksimal ve distal) nabız dalgaları, yüksek hassasiyetli tek bir aplanasyon tonometresi ile kısa süre içinde ayrı ayrı ölçülür. EKG ve proksimal nabız arasındaki zaman, EKG ve distal nabız arasındaki nabızdan çıkarılır. Transit zamanı ölçümleri kısa bir zaman aralığı içinde yapıldığından kalp hızı veya izovolemik periyot gibi değişkenler transit zamanı ölçümünü etkilemez. SKB ve DKB değerleri ile birlikte iki alan arasındaki mesafe yüzeysel olarak saptanır ve ölçüm öncesi cihaza girilir. Ardından transit zamanı ve PWV ölçümleri otomatik olarak cihaz tarafından hesaplanır. Şekil 5'te aortik PWW ölçüm yöntemi ve hesaplanması, Şekil 6'de ise Spymocor cihazı ile elde edilen verilerle aortik PWV ölçümü ve hesaplanması gösterilmiştir.



$$\text{Velosite} = \frac{\text{Uzaklık}}{\text{Zaman}}$$

QRS-Karotis	QRS-Femoral	Δ Zaman	Çentik-Karotis	Çentik-Femoral	Δ Uzaklık	Aortik PWV $\Delta \text{uzaklık} / \Delta \text{Zaman}$
59 ms	133 ms	74 ms	88 mm	696 mm	608 mm	8.2 m/s

Şekil 5. Aortik Pulse Wave Velosite ölçümü ve hesaplanması (Kaynak 102'den uyarlanmıştır)



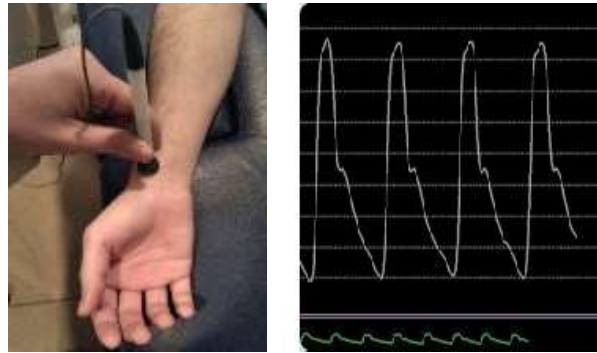
Şekil 6. SphygmoCor cihazından elde edilen pulse wave velosite ölçümü

3.8.1.3.2. Nabız Dalgası Analizi

Dalga refleksiyonu analizinde, AS ölçüm cihazları noninvaziv olarak periferik bir arterden elde edilen nabız dalgasından santral NB türeterek analiz yapar

ve böylece çok sayıda santral hemodinamik parametre elde edilir. Günümüzde kullanımda olan farklı cihazlarla bu işlem otomatik olarak ve kısa sürede yapılabilmektedir.

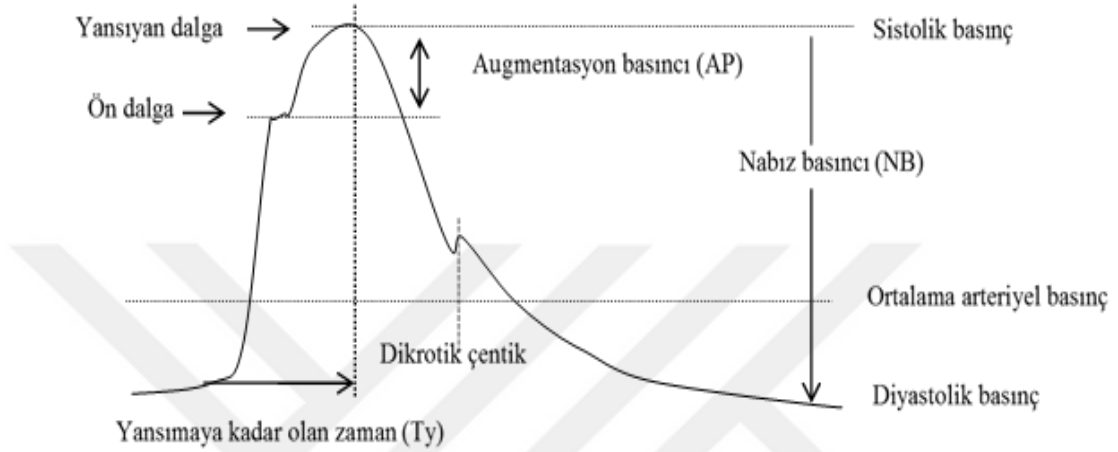
Arteriyel dalga, ventrikül kontraksiyonuna bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansıyan refleksiyon dalgalarından oluşmaktadır. Sertliğin artmış olduğu durumlarda PWV yüksek olduğu için refleksiyon dalgası diyastolde daha erken aort köküne ulaşır, ileriye doğru olan dalgaya süperempoze olarak dalganın amplitütünde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu fenomen AIX kullanılarak hesaplanabilir (115). AIX, yüksek PWV dışında refleksiyon noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik çalışmalarda yalnızca DKB'nın değil aynı zamanda yaş ve PWV'nin de AIX'in önemli belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir (68). Aort basınç dalgaları, radyal arter ya da kommon karotid arter dalgalarından analiz edilebilir (69, 116). Karotid arterin tersine radyal arter kemik doku tarafından desteklendiği için optimal kayıt kolayca elde edilebilir. Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kurşun kalem boyutundaki problarla ölçülebilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arteriyel tonometri olup SphygmoCor aleti ile kolaylıkla hesaplanabilir. Şekil 7'de radyal arterden periferik nabız dalgasının elde edilmesi gösterilmiştir.



Şekil 7. Arteriyel Tonometri (SphygmoCor) ile Periferik Nabız Dalgasının elde edilmesi

Kalbin kanı aortaya pompalaması ile asendan aorta basınç trasesinin çıkan ayağında genellikle bir omuz oluşur (ön dalga). Bu omuz pik akım ile karşılaşmayı gösterir. Sonrasında basınçta bir artma ve sistolik pik gerçekleşir (yansıyan dalga). Basınçtaki bu artma augmentasyon basıncı (AP) olarak tanımlanır. Yansıyan dalga

ile ön dalga arasındaki fark ise AP'yi gösterir. AP'nin ölçümü AIx ile yapılır. AIx, üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde değer olarak ifade edilir. Wilkinson ve ark. AIx'nin kalp hızından etkilenebileceğinden 75/dk hıza göre normalize edilmiş AIx@75 kullanımını önermişlerdir (73). Şekil 8'de nabız dalgasından AP'nin elde edilmesi şematik olarak gösterilmiştir.

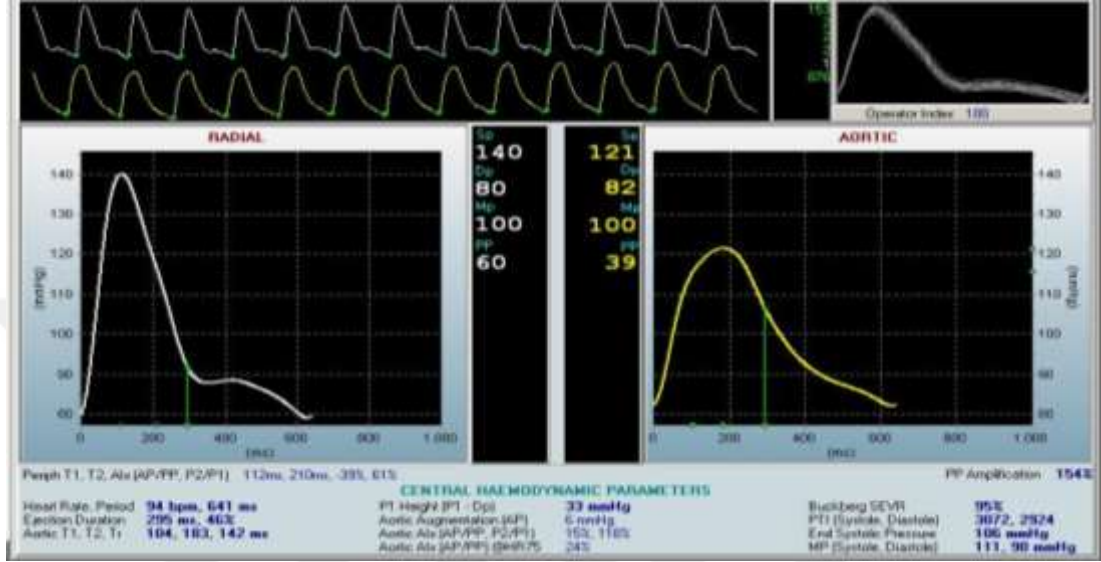


Şekil 8. Nabız Dalgasında Augmentasyon Basıncının şematik gösterimi (Kaynak 96'dan uyarlanmıştır.)

Santral nabız analizinde 3 temel parametre vardır: Bunlar santral NB, santral sistolik basınç ve AIx'dir. AP'nin belirlenmesi AIx ile yapılır. Subendokardiyal canlılık oranı ise sistol ve diyastolde santral nabız eğrisinin altında kalan alanın oranı olup, normal şartlarda yüksektir (~ %130-200). Bu oranın %100'ün (veya 1) altında olması subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğunu ifade eder. Sistolik alan, kalbin çalışmasını ve oksijen tüketimini gösterir, gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) olarak bilinir. Diyastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını, dolayısıyla da enerji desteğini gösterir (117).

Yaş, diyabet, HT ve hiperkolesterolemi ile birlikte santral sistolik basınç, NB ve dolayısıyla AIx artar. Bunun sonucunda SoVH, mikroalbüminüri ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarı gelişebilir. Klinik sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle santral basınç ve AIx, AS'nin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (70). AIx, PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (17, 118). Santral basınçlar ve AIx ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın amplitütüne, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızına ve kontraktilitesine bağlıken, PWV intrinsek olarak

AS'nin bir göstergesidir. Ayrıca bunlara ek olarak patofizyolojik durumlar ve ilaçlar PWV'yi değiştirmeden santral basınçları ve AIx'i değiştirebilir (123). Şekil 9'da SphygmoCor cihazıyla elde edilen PWV ve diğer hemodinamik parametreler gösterilmiştir.



Şekil 9. SphygmoCor Cihazıyla Ölçülen Nabız Dalga Analizi ve Diğer Hemodinami Parametreleri

4. MATERYAL ve METOD

Çalışma Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu “Lütfullah CANDAN-2020-12-11T14_02_44 formunun onayı sonrası Karadeniz Teknik Üniversitesi (K.T.Ü.) Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu’nun 2020/372 protokol numarası ile onayını takiben 21.12.2020 - 01.03.2021 tarihleri arasında tez araştırması Helsinki deklarasyonu’na uygun olacak şekilde yapıldı. Çalışmaya dahil olan tüm hastalara çalışmanın amacı ve detayları hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

4.1. Çalışma Popülasyonu

Prospektif gözlemsel çalışmamıza, dünyada aşı çalışmalarının başlamadığı dönemde tedavilerini ve izolasyon günlerini tamamladıktan sonraki ilk 1 ay içinde kontrol amaçlı veya herhangi bir sebeple K.T.Ü Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve SARS-Cov-2 PCR sonucuna göre çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ardışık 93 hasta alındı. 18 yaş altında ve 70 yaş üstünde olan, malignitesi, emzirme ve gebelik durumu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ekojenitesi iyi olmayan, kalıcı atriyal fibrilasyonu, kronik KY (SoV-EF< %50), konjenital kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı (eGFR< 30 ml/min/1.73m²) ve geçirilmiş Mİ ya da aortakoronar by-pass operasyon öyküsü olan 9 hasta çalışma dışı bırakılarak, çalışmaya 84 hasta ile devam edildi.

COVID-19 PCR (+) olup COVID-19 enfeksiyonu geçiren, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 hastalığı semptomlarına göre hastaneye yatış gerektirmeyen asemptomatik/hafif şiddetteki 32 hasta Grup 1, yoğun bakım yatış öyküsü olan orta/ciddi/kritik şiddetteki 25 hasta Grup 2, COVID-19 PCR (-) ve hiç karşılaşmamış olan 27 hasta ise kontrol grubu (Grup 3) olarak çalışmaya alındı. Her üç grupta biyokimyasal tetkikler, ayrıntılı ekokardiyografik incelemeler ve AS ölçümleri yapılarak gruplar birbiriyle karşılaştırıldı.

4.2. Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Elde Edilmesi

Hastaların taburculuk sonrası ortalama 1. ayda yapılan kontrollerinde demografik verileri alındı. Boy ve kilo değerleri ölçülerek, VKİ hesaplandı. Mevcut kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar ile sigara kullanımı hastalardan edinilen bilgiler doğrultusunda kaydedildi. Hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili ayrıntılı veriler COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışları sırasında çalışılan biyokimya sonuçlarının geriye dönük incelenmesi ile elde edildi. Hastaneye yatışları sırasında çalışılan testlerden glukoz, tam kan analizi, böbrek fonksiyon testleri, CRP, hs-TnT değerleri ve lipid panelleri kaydedildi.

4.3. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümü en az 15 dakika oturur pozisyonda istirahat sonrası, sağ koldan, civalı manometre ile 2 dakika aralıkla 2 kez yapıldı. Korotkof faz 1. ve 5. sesleri SKB ve DKB olarak belirlendi. İki ölçümün ortalaması alınarak cihaz kalibrasyonunda kullanıldı.

4.4. Arteriyel Sertlik Ölçümleri

Arteriyel sertlik ölçümünde SphygmoCor sistem (ArtCor, Sydney, Australia) cihazı kullanıldı. Son 12 saat içinde alkol, çay, kahve veya sigara içmemiş olan hastalara ölçüm yapıldı. Cihazın kalibrasyonu için brakial kan basıncı, boy ve kilo ölçümü alındı.

4.5. Nabız Dalgası Analizi

Yaklaşık 23-24 C° oda ısısında ve hasta en az 5-10 dakika yatar pozisyonda bekletildikten sonra ölçüm yapıldı. Cihaz kalibrasyon ayarları yapıldıktan sonra sağ bilekten kalem tipi aplanasyon tonometrisi ile radyal arter nabız dalgası kaydı yapıldı ve ardışık 10 nabız dalgası elde edildi. Cihaz otomatik olarak 10 nabız dalgasının ortalamasını alarak transfer fonksiyonu ile santral aortik NB dalgasını

oluşturdu. Sonrasında bu dalga üzerinden analiz yapılarak sistolik basınç, diyastolik basınç, AP, AIx, AIx@75, SEVR, TTI, ejeksiyon zamanı ve diğer santral hemodinamik parametreler ölçüldü.

Ölçüm ile elde edilen değerlerin doğruluğu cihaz tarafından belirli bir yüzde ile verilmekte, %80'nin üzerindeki (yüksek kaliteli kayıt) doğruluk cihaz tarafından kabul edilmektedir.

4.6. Pulse Wave Velosite Ölçümü

Radiyal arterden nabız dalgası analizi yapıldıktan hemen sonra PWV ölçümü için hastalara cihazın EKG leadleri bağlandı. Cihaz ölçüm ayarları için önceki hasta bilgilerine ek olarak karotis ve femoral arter ölçüm yerleri arası mesafe elastik bir metre yardımı ile saptanarak elde edilen değer milimetre olarak cihaza girildi. Karotis-femoral PWV ölçümü için önce karotis, hemen sonrasında da femoral arterden EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı alındı. PWV, EKG'deki R dalgası ile nabız ayağı arası transit zamanının, total mesafeye bölünmesiyle hesaplandı. Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması otomatik olarak alındı.

4.7. Ekokardiyografi Ölçümleri

Tüm hastalara Philips Epiq7 (Andover, MA, ABD) X5 dönüştürücü EKO cihazı ile hastaneden taburcu olduktan ortalama 1 ay sonra EKO incelemesi yapıldı. EKO görüntüleri, standart transdüser pozisyonları ile parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, üç ve dört boşluk görüntülerden kaydedildi. SoVSSÇ, SoVDSC, SoAÇ, SoV arka duvar kalınlığı (PW) ve interventriküler septum (IVS) kalınlığı Amerikan Ekokardiyografi Derneği Kılavuzu'nun önerilerine uygun olarak ölçüldü. SoV-EF, SoV sistol sonu hacmi ve SoV diyastol sonu hacmi modifiye Simpson kuralı uygulanılarak ölçüldü (117). Ortalama SoV global longitudinal strain (SoV-GLS) ölçümünde diyastol sonu EKG'nin tepe R dalgası, sistol sonu ise aort kapagın kapanması olarak kabul edildi ve apikal 2, 3 ve 4 boşluk görüntülerinin tepe GLS değerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı. Sistol sonunda otomatik endokardiyal

sınırlar izlendi. Doğru izleme sağlamak ve SoV duvar kalınlığını dahil etmek için gerekli durumlarda manuel ayarlamalar yapıldı (120).

4.8. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada elde edilen verilerin analizi SPSS 23.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler niteliksel değişkenler için sayı (n), yüzde (%), ölçümsel değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız üç grup arasında ölçümsel değişkenler için normal dağılıma uyan verilerde One-Way ANOVA testi, normal dağılıma uymayan verilerde ise Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırma yapıldı. Post-hoc analizler Mann-Whitney U testi ile elde edilerek Bonferroni düzetmeli p değeri kullanıldı. Bağımsız gruplarda niteliksel değişkenler ki-kare testi karşılaştırıldı. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 48.68 ± 12.9 olan toplam 84 hasta alındı. Tüm popülasyonun 58'i (%69) erkek, 26'sı (%40.6) kadındı. 30 (%5,7) hastada HT, 10 (%11.9) hastada DM, 11 (%13.1) hastada KAH mevcut olup, 11 (%13.1) hasta sigara içmekteydi. Hastaların ortalama boyu 169.8 ± 9.2 cm, ortalama kilosu 79.0 ± 13.15 ve ortalama VKİ 27.17 ± 4.06 idi. Hastaların ortalama PWV değerleri ise 8.25 ± 1.21 olarak tespit edildi.

Çalışmamıza alınan hastalar yaş açısından grup 2 ve grup 3'te benzer iken, 1. grubun yaş ortalaması görece olarak daha düşüktü. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar benzer olup, erkek cinsiyet daha fazla idi. Gruplar arasında boy, kilo, VKİ ve eşlik eden hastalıklar açısından farklılık yoktu. Grupların demografik ve klinik özellikleri tablo 1' de özetlenmiştir.

COVID-19 PCR (+) olup, hastaneye yatış gerektirmeyen asemptomatik, hafif ve orta şiddetteki gruba (Grup 1) 32 (%38.1) hasta alındı. Alınan hastaların yaş ortalaması 42.94 ± 9.35 idi. 19 (%59.4) hasta erkek, 13 (%40.6) hasta kadındı. 7 (%21.9) hastada HT, 1 (%3.1) hastada DM, 1 (%3.1) hastada KAH mevcut olup, 1 (%3.1) hasta sigara içmekteydi.

COVID-19 PCR (+) tanısı ile hastanede yoğun bakım yatışı olan ciddi ve kritik şiddetteki gruba 25 (Grup 2) (%29.8) hasta alındı. Alınan hastaların yaş ortalaması 52.00 ± 13.09 idi. 21 (%84) hasta erkek, 4 (%16) hasta kadındı. 12 (%48) hastada HT, 6 (%24) hastada DM, 4 (%16) hastada KAH mevcut olup, 1 (%4) hasta sigara içmekteydi. Hasta sayısındaki yetersizlikten dolayı gruplar arasında komorbiditelerin istatistiksel analizi yapılamasa da Grup 2'deki popülasyonda grup 1'e göre daha sık HT, DM ve KAH vardı.

Çalışmaya alınan COVID-19 PCR (-) ve hiç karşılaşmamış olan kontrol grubundaki 27 (Grup 3) (%32.1) hastanın yaş ortalaması 52.41 ± 13.90 idi. Kontrol grubu 9 (%33.3) kadın ve 18 (%66.7) erkek hastadan oluşmaktaydı. 11 (%40.7) hastada HT mevcut iken, 3 (%11.1) hastada DM, 6 (%22) hastada ise KAH vardı. Hasta sayısındaki yetersizlikten dolayı gruplar arasında sigara kullanımının istatistiksel analizi yapılamasa da en sık grup 3'te 7 (%25.9) hasta sigara içicisiydi. Demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik veriler

	Grup 1 (n: 32)	Grup 2 (n: 25)	Grup 3 (n: 27)	Toplam (n: 84)	p*
Yaş (yıl)	42.94±9.35	52.00±13.09	52.41±13.9	48.68±12.9	0.005
Erkek n (%)	19 (%59.4)	21 (%84)	18 (%66.7)	58 (%69)	0.130
Kadın n (%)	13 (%40.6)	4 (%16)	9 (%33.3)	26 (%31)	0.130
Boy (cm)	169.09±8.73	172.1±8.8	168.56±8.37	169.8±9.2	0.386
Kilo (kg)	80.03±13.5	81.1±12.4	80.3±13.5	79.0±13.15	0.310
VKI (kg/m ²)	26.3±3.91	27.12±3.47	28.25±4.55	27.17±4.06	0.268
HT n (%)	7 (%21.9)	12 (%48)	11 (%40.7)	30 (%35.7)	0.1
DM n (%)	1 (%3.1)	6 (%24)	3 (%11.1)	10 (%11.9)	NA
KAH n (%)	1 (%3.1)	4 (%16)	6 (%22)	11 (%13.1)	NA
Sigara n (%)	1 (%3.1)	1 (%4)	7 (%25.9)	11 (%13.1)	NA
HPL n (%)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%7.4)	2 (%2.1)	NA
*Anlamlılık düzeyi: p<0.05 VKI: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HPL: Hiperlipidemi					

5.1. Sonuçlar

Çalışmamızdaki grupların AS sonuçları (ortalama PWV) Tablo 2’de gösterilmiştir. Çalışmamızda AS sonuçlarının gruplar arasındaki karşılaştırmasında p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Grup 1’in ortalama PWV değeri 8.07±1.35 m/s, grup 2’nin 8.75±1.19 m/s, grup 3’ün ise 8.02±0.93 m/s olarak bulundu. Grup 2’nin ortalama PWV değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0.009).

Tablo 2. Arteriyel Sertlik sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p *
PWV m/s(ort.)	8.07±1.35	8.75±1.19	8.02±0.93	0.009
*Anlamlılık düzeyi: p<0,05 PWV: Pulse Wave Veloviste				

Çalışmamızda 3 grup arasındaki ortalama PWV değerlerinin ikili post-hoc analizlerinin sonuçları tablo 3’te gösterilmiştir. Çalışmamızda 3 grup arasında AS

sonuçlarının ikili post-hoc analizlerinin karşılaştırmasında p değeri <0.0167 olması anlamlı kabul edildi. Çalışmamızda PWV değerleri Grup 1 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.681). PWV değerleri Grup 1-Grup 2 ve Grup 2-Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p=0.008 ve p=0.007).

Tablo 3. 3 Grup arasında PWV sonuçlarının 2’li Post-hoc analizleri

	PWV p *
Grup 1-Grup 3	0.681
Grup 2-Grup 3	0.007
Grup 1-Grup 2	0.008
*Anlamlılık düzeyi: p<0.0167 PWV: Pulse Wave Velosite	

Çalışmamızda gruplarının EKO sonuçları Tablo 4’te, 3 grup arasında anlamlı çıkan EKO incelemelerinin ikili post-hoc analizleri ise Tablo 5’de gösterilmiştir. Çalışmamızda parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırmasında p değeri <0.05, 3 grup arasında anlamlı çıkan EKO verilerinin ikili post-hoc karşılaştırmasında ise p değeri <0.0167 olması durumunda anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 4. Ekokardiyografi sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p *
SoAÇ (mm)	34.25±3.23	36.12±4.00	34.15±3.17	0.073
SoVSSÇ (mm)	31.88±4.32	32.52±4.53	30.15±3.05	0.093
SoVDSÇ (mm)	45.03±5.22	46.80±5.27	45.56±3.95	0.702
IVS (mm)	9.88±1.54	11.44±1.75	10.85±1.83	0.003
PW (mm)	9.44±1.19	10.88±1.61	9.93±1.26	0.001
SoV- EF (%)	63.9±3.04	57.40±6.94	60.74±7.03	<0.001
SoV- DD	0.53±0.52	0.92±0.27	0.51±0.50	0.003
SoV- MPI	0.36±0.12	0.55±0.12	0.37±0.11	<0.001
SoV- GLS	-20.86±2.29	-17.26±2.86	-19.72±2.35	<0.001
*Anlamlılık düzeyi: p<0.05, SoAÇ: Sol atriyum Çapı, SoVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap, SoVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap, IVS: İntervenriküler septum kalınlığı, PW: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, SoV-EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SoV-DD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu, SoV-MPI: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi, SoV-GLS: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain				

Gruplar arasındaki EKO sonuçlarının analizinde SoAÇ, SoVSSÇ ve SoVDSC parametreleri bakımından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.073, 0.093 ve 0.702).

Tablo 5. 3 Grup arasında anlamlı çıkan ekokardiyografi sonuçlarının 2’li Post-hoc analizleri

	SoV-EF p *	SoV-DD p *	SoV-MPI p *	SoV-GLS p *	IVS p *	PW p *
Grup 1-Grup 3	0.013	0.923	0.856	0.087	0.034	0.189
Grup 2-Grup 3	0.013	0.002	<0.001	0.001	0.198	0.023
Grup 1-Grup 2	0.000	0.002	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
*Anlamlılık düzeyi: $p < 0,0167$, SoV-EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SoV-DD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu, SoV-MPI: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performan İndeksi, SoV-GLS: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain, IVS: İntervenriküler septum kalınlığı, PW: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı,						

Tüm gruplar arasındaki ikili post-hoc karşılaştırmada SoV-EF değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Grup 1- Grup 2 arasında $p < 0.001$, Grup 1- Grup 3 ve Grup 2- Grup 3 arasında ise $p = 0.013$). SoV-DD ise Grup 1- Grup 2 ve Grup 2- Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.002$). Ancak Grup 1-3 arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p = 0.923$). SoV-MPI Grup 1- Grup 2 ve Grup 2- Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı olup ($p < 0.001$), Grup 1- Grup 3 arasında fark yoktu ($p = 0.856$). SoV-GLS değerleri Grup 1- Grup 3 arasında benzerdi ($p = 0.087$). Ancak Grup 1- Grup 2 ve Grup 2- Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.001$). Grup 1- Grup 2 arasında IVS ve PW duvar kalınlıkları istatistiksel olarak anlamlı olup (p değerleri sırasıyla 0.001 ve < 0.001), kontrol grubuyla Grup 1 ve Grup 2 arasında fark yoktu (gruplar arasında p değerleri sırasıyla IVS duvar kalınlığı için 0.034 ve 0.198 iken, PW duvar kalınlığı için 0.189 ve 0.023).

Çalışmamızda grupların laboratuvar sonuçları Tablo 6’da, 3 grup arasında anlamlı çıkan labotatuvar değerlerinin ikili post-hoc analizlerinin sonuçları ise Tablo 7’de gösterilmiştir. Çalışmamızda laboratuvar parametrelerinin gruplar arasındaki karşılaştırmasında p değeri < 0.05 , 3 grup arasında anlamlı çıkan laboratuvar parametrelerinin ikili post-hoc karşılaştırmasında ise p değeri < 0.0167 olması anlamlı kabul edildi.

Tablo 6. Laboratuvar sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p *
Hemoglobin (g/dL)	14.2±1.15	12.9±1.88	14.98±17.4	<0.001
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.59±1.93	11.9±4.48	7.63±2.09	<0.001
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.93±0.68	0.94±0.63	2.49±0.65	<0.001
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3.62±1.37	10.6±4.8	4.14±1.70	<0.001
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	238.63±536	260.04±76.19	252.44±62.09	0.437
Kreatinin (mg/dL)	0.82±0.20	1.06±1.06	0.84±0.17	0.360
C-Reaktif Protein (mg/L)	13.7±15.66	139.30±79.32	2.43±2.35	<0.001
hs-Tn-T (ng/L)	4.03±1.78	14.79±15.54	3.00±0	<0.001
Glukoz (mg/dL)	97.44±22.6	140.52±45.6	105.59±17.4	<0.001
LDL Kolesterol (mg/dL)	121.97±41.5	136.04±35.5	119.74±39.5	0.271
HDL Kolesterol (mg/dL)	47.5±11.3	48.24±12.3	46.6±11.5	0.889
Total Kolesterol (mg/dL)	193.59±46.2	211.72±47.8	196.59±55.9	0.368
*Anlamlılık düzeyi: p<0,05 hs-Tn-T: Yüksek duyarlıklı troponin T, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein				

Gruplar arasında lipid paneli, trombosit sayıları ve kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 7. 3 Grup arasında anlamlı çıkan laboratuvar sonuçlarının 2'li Post-hoc analizleri

	CRP p *	Lökosit p *	Nötrofil p *	Lenfosit p *	hs-Tn-T p *	Glukoz p *
Grup 1-Grup 3	<0.001	0.042	0.071	0.001	<0.001	0.024
Grup 2-Grup 3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
Grup 1-Grup 2	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
*Anlamlılık düzeyi: p<0.0167, CRP: C Reaktif Protein, hs-Tn-T: Yüksek duyarlıklı troponin T						

Tüm gruplar arasındaki ikili post-hoc analizde CRP, hs-Tn-T (her karşılaştırma için p<0.001) ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Grup 1-2 ve Grup 2-3 arasında p<0.001, Grup 1-3 arasında ise p=0.001). Lökosit ve nötrofil Grup 1-2 ve Grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Ancak Grup 1- Grup 3 arasında lökosit ve nötrofil değerleri bakımından fark yoktu (sırasıyla p=0.042 ve p=0.071). Grup 1-2 ve Grup 2-3 arasında kan glukoz değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p<0.001 ve p=0.001). Ancak Grup 1 ve Grup 3 arasında kan glukoz değerleri bakımından fark yoktu (p=0.024).

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda SARS-CoV-2 PCR testi ile tanısı konulmuş COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların taburculuk sonrası ilk 1 ayda yapılan AS ve EKO sonuçlarını değerlendirdik. Çalışmamızda COVID-19 tanısı ile yoğun bakımda takip edilen kritik hastaların AS ölçümleri, EKO bulguları ve laboratuvar değerleri, hastalığı hafif geçirenlere ve kontrol grubuna göre farklı idi. Güçlü inflamatuvar hasarın olduğu kritik şiddette COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, hastalık şiddetiyle ilişkili olarak daha yüksek PWV değerleriyle saptanan AS artışı vardı. Ayrıca miyokardiyal hasarın daha sık izlendiği yoğun bakımda takip edilen kritik hastaların EKO incelemelerinde, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmayla birlikte subklinik miyokardiyal deformasyon daha sık ve hastalık şiddetiyle ilişkili idi.

Ateroskleroz ve sistemik inflamasyonun olduğu COVID-19 hastalarında endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak pulmoner, kardiyak, renal, serebral HOH ve ölümün daha sık görüldüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (99). Ancak, COVID-19 enfeksiyonunun aktif döneminde mortalite ve KV sonlanımları değerlendiren çalışmalar olsa da, enfeksiyon sonrası kısa ve uzun dönem sonuçlar ve oluşabilecek komplikasyonlar henüz tam olarak bilinmemektedir.

COVID-19 enfeksiyonunda prognozun belirlenmesi için hastalar klinik, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmektedir (157). Kritik şiddetteki hastalar için risk faktörlerinin belirlenmesi; destekleyici bakım ve erken müdahaleden fayda görebilecek hastaların belirlenmesini sağlayacaktır. COVID-19 enfeksiyonu sonrası KV olaylar güçlü inflamatuvar hasara bağlı olarak kritik gruptaki COVID-19 hastalarında daha sık gözlenmektedir. Bu nedenle çalışmamızda COVID-19 geçirmiş hastalarda enfeksiyon ciddiyeti ile AS arasındaki ilişkinin, gelecekteki KV olayların bir öngördürücüsü olup olmayacağını değerlendirdik.

Arteriyel sertlik, arteriyel duvarın kalınlaşması ve elastik özelliğini kaybetmesi sonucu gelişen, kompleks, inflamatuvar ve ilerleyici bir süreçtir (36). AS artışı böbrek hastalığı, inme, Mİ ve KY gibi birçok vasküler hastalıkta HOH ile ilişkili bulunmuş, artmış KV olayların bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (65).

Millasseau ve ark. aortik PWV'nin yaş, cinsiyet, SKB, ırk ve bilinen KVBH'tan bağımsız olarak yeni KV olay gelişimi için önemli bir öngördürücü olduğunu göstermiştir (35). Laurent ve ark. hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada, aortik PWV değerlerinde 5 m/s üzerindeki artışın yaş, KVBH ve DM'ten bağımsız olarak KV mortalite ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (31). Cruickshank ve ark. ise diyabetik hastaların dahil edildiği çalışmalarında aortik PWV değerlerinde 1 m/s üzerindeki artışların yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak KV mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (37).

Vasküler endotel disfonksiyonu gelişen ileri yaş, HT, KAH, KY, DM, sigara kullanımı gibi birçok durumda, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen mortalite ve morbidite artışı, endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan AS artışı ile açıklanabilir. Özellikle kritik COVID-19 hastalarında hipoksi, hemodinamik bozukluk, kötü glisemik kontrol, böbrek ve miyokart hasarı, pro-inflamatuvar mediatörler ve sitokin fırtınasının neden olduğu vasküler endotelyal sistemin yapısal ve fonksiyonel remodellinginin ateroskleroza ve vasküler yaşlanmayı hızlandırabileceği ve/veya önceden var olan AS'i artıracak tahmin edilmektedir (38).

Çalışmamızda hastaların AS ölçümleri COVID-19 enfeksiyonu sonrası ilk 1 ay içinde, güvenilir ve non-invaziv bir yöntem olan SphygmoCor cihazı ile yapılmıştır. AS'nin değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilen PWV, yoğun bakımda yatan hastalarda diğer gruptaki hastalara göre daha yüksek ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç kritik hastaların COVID-19 sonrası dönemde kötü KV sonuçları yönünden sıkı takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Yoğun enflamasyonun olmadığı hafif gruptaki COVID-19 hastalarında PWV değerlerinin kontrol grubuyla benzer olması, hastaların daha genç ve ek hastalıklarının daha az olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Schnaubelt ve ark. yaş, cinsiyet ve komorbiditelerden bağımsız olarak COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda daha yüksek PWV değerleri bulmuşlardır (48). Kumar ve ark. çalışmasında COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyeti ile PWV artışının birlikteliğini göstermişlerdi (40). Szeghy ve ark. çalışmasında COVID-19 ile enfekte olan genç erişkinlerde saptanan karotis intima-media kalınlığı ve AS

artışının, vasküler remodelling ve yaşlanmaya yol açarak gelecekte KV olay riskini artırdığını belirtmişlerdir (41).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hastalık şiddeti ilerledikçe çeşitli faktörlere bağlı olarak miyokart hasarı gözükmemektedir. Kritik COVID-19 hastalarında, prokoagülan aktivite artışı, sitokin fırtınası ve hemodinamik değişiklikler duyarlı hastalarda aterosklerotik plak rüptürü, diseksiyonu ve trombozu ile tip 1 Mİ riskini artırarak iskemik miyokart hasarına neden olabilir. Ayrıca bu hastalarda endotel disfonksiyonu, taşikardi ve bradikardi, hipotansiyon ve hipertansiyon, anemi, hipoksi ve solunum yetmezliği, sitokin fırtınası ve stres ilişkili kardiyomiyopati gibi sebeplerle miyokartta oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliği gelişerek iskemik olmayan miyokart hasarına yol açabilir (42). COVID-19 ayrıca direk viral invazyonla kardiyomiyosit ölümüne, ödem ve iltihaplanmaya yol açarak miyokardite neden olabilir (43). Çalışma popülasyonumuzda hiçbir hastamızda ST yükselmeli ya da yükselmesiz Mİ izlenmemiştir. Bu nedenle yoğun bakımda yatan hastalarda görülen hs-Tn-T yüksekliklerinin non-iskemik sebeplere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Kritik COVID-19 enfeksiyonunda altta yatan KVH olduğunda hastaların ilk başvurusu akut KY ve miks tip şok olabilir (24,44). Aynı zamanda bu hastaların uzayan yatışlarında şiddetli parankimal akciğer hastalığı, ARDS varlığında pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden sağ KY gelişebilir (19).

Kritik COVID-19 hastalarında altta yatan metabolik ve elektrolit bozuklukları, hipoksi, iskemi, nörohormonal ve inflamatuvar stres gibi durumlarda gelişebilen miyokardiyal hasarına bağlı aritmi prevalansı artmıştır (90,91). Özellikle yoğun bakımda yatan kritik COVID-19 hastalarında aritmi gözlenebilir (45). Ancak çalışmamızda kritik gruptaki hastalarda sinüs taşikardisi dışında ciddi aritmi izlenmedi.

COVID-19 tanılı hastaların hastanede yatışları sırasında Tn düzeylerinde yükselme sıklıkla izlenmekte ve bu yüksek miyokardiyal hasar ve ölümcül sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir (6). COVID-19 hastalarında mevcut çalışmalar miyokardiyal hasarın varlığını ve mortalite ile ilişkisini göstermiş olsa da kardiyak hasarın özelliklerini belirlemede herhangi bir EKO kanıtı yoktur (30). Çalışmamızda miyokart hasarı göstergesi olarak hs-Tn-T yüksekliği kritik gruptaki hastalarda daha

sık izlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç COVID-19 enfeksiyonundan sonraki dönemde hastaların kötü KV sonlanım yönünden sıkı takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Ludwig ve ark. miyokardiyal hasarı olan 18 COVID-19 hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, EKO'da SoV-EF'nin hafif %52.5, SoV-GLS ise yüksek oranda %-11.2 azaldığını tespit etmişlerdir. 16 (%83.3) hastada miyokart hasarı, kardiyak MRG'daki geç gadolinyum tutulumu ile miyokardit olarak gösterilmiştir. 5 hastada endomiyokardiyal biyopsi yapılmış, 1 hastada lenfositik miyokardit ve 5 hastanın tümünde makrofaj sayılarında artış saptanmıştır. SARS-CoV-2 RNA, kantitatif gerçek zamanlı PCR ile hiçbir biyopside tespit edilememiştir. SoV-GLS ölçümleri, ortalama 52. günden sonra önemli bir iyileşme (%-15.6) göstermiştir (46).

Ekokardiyografi kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları, subklinik miyokardiyal deformasyonu değerlendirmek için kullanılan kardiyak görüntülemenin temel yöntemidir. Speckle tracking EKO, açıdan bağımsız olarak bölgesel ve/veya global miyokardiyal deformasyonu değerlendirmek için kullanılan 2 boyutlu EKO'ya kıyasla daha iyi bir yöntemdir (188). Bazı çalışmalarda korunmuş SoVEF'li hastalarda bozulmuş SoVGLS'nin daha kötü KV sonlanımlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (121).

Giustino ve ark. çalışmasında hastaların %62.3'ünde miyokart hasarı olduğu, miyokardiyal hasarı olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında, daha yüksek inflamatuvar biyobelirteçler, daha sık global SoV disfonksiyonu, bölgesel duvar hareket bozuklukları ve SoV diyastolik disfonksiyonu tespit edilmiştir. Miyokart hasarı olmayan, miyokart hasarı olan ancak EKO'da yapısal ve işlevsel disfonksiyonu olmayan ve miyokart hasarıyla birlikte EKO'da yapısal ve işlevsel disfonksiyonu olan hastaların hastane içi mortalite oranları sırasıyla %5.2, %18.6 ve %31.7 bulunmuştur. Çok değişkenli analize göre de miyokart hasarı olanlarda hastane içi mortalite riski, beraberinde EKO'da major yapısal ve işlevsel disfonksiyon görülen hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle miyokart hasarı olan COVID-19 hastalarında EKO bulguları yararlı prognostik bilgiler sağlayabilir (47).

Çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda diğer gruplara göre: SoV-EF’de azalma, SoV-GLS’de miyokardiyal deformasyon, SoV-diyastolik fonksiyonlarda bozulma, SoV-MPI’de artış izlenmiş, bu durum hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. SoV-GLS, SoVDD ve SoV-MPI’nin kontrol grubu ve hafif gruptaki hastalar arasında benzer olmasının nedeni, hafif gruptaki hastaların COVID-19 ile enfekte olmalarına rağmen daha genç yaşta ve ek hastalıklarının daha az olmasıyla ilişkili olabilir. Kontrol grubunda hafif gruptakilere göre KAH’nın daha sık olması, azalmış SoV-EF’nin istatistiksel olarak anlamlı olmasını açıklayabilir.

COVID-19 ile ilişkili HOH’nın patogeneğinde endotel disfonksiyonunun önemli bir rolü vardır. COVID-19 hastalarındaki histopatolojik çalışmalarda, endotel hücrelerinin doğrudan viral invazyonla endotelit, yaygın subintimal inflamasyon, ödem, venöz ve arteriyel dolaşımda tromboz ile vasküler remodellinge neden olduğu gösterilmiştir. Vasküler sistemdeki remodelling ile başlayan endotel disfonksiyonunun ise organlarda bozulmuş mikro dolaşıma neden olabilir (48).

Yapılan çalışmalar, hücresel ve humoral yollarla vasküler endotel hasarına neden olan tromboinflamatuvar yanıtları tanımlamıştır (19,49). Nötrofiller ve monositler, doku faktörünü eksprese ederek ve mikropartiküller üreterek akut enfeksiyon sırasında vasküler hasara ve trombüs oluşumuna katkıda bulunabilir (50). Ayrıca, nötrofil aktivasyonu, sitokinler ve diğer inflamatuvar mediyatörler ile serbest bırakılan DNA, proteolitik enzimler ve patojenle ilişkili moleküler mikrovasküler tromboz gelişimine katkıda bulunabilir. COVID-19 enfeksiyonunda başlangıçta sistemik endotel hasarı olmaz ancak lokalize pulmoner inflamasyon ve mikrovasküler tromboz meydana gelir (22). COVID-19 enfeksiyonunun karakteristik hiperinflamatuvar ve prokoagülatör durumu endotel hücreleri için lokal yanıtın ötesinde, hem inflamasyona ve tromboza katkısıyla hem de disfonksiyonuyla hedef organlar için kötü sonuçlara katkıda bulunabilecek kritik bir rolü olduğunu göstermektedir (86).

COVID-19’da viral enfeksiyonun neden olduğu abartılı, kontrolsüz ve şiddetli inflamatuvar konak yanıtı hastalık şiddetinde ve kötü prognozda rol oynayan en önemli süreçtir (22). Bu inflamatuvar yanıtta rol oynayan pek çok farklı molekül olsa da ağır hastalık tablosu ve mortalite ile en belirgin ilişkisi bulunan akut faz proteini CRP’dir (97). Çalışmamızda CRP yüksekliği kritik grupta daha sık izlenmiş

ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda hafif hastalık grubunda eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, ferritin gibi diğer akut faz proteinleri ve doku hasarı göstergesi olarak laktat dehidrojenaz enzimi bakılmadığı için kontrol grubunda da çalışılmamıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositoz daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda lökositoya ek olarak nötrofillerde artış, lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir (95). İnflamatuvar süreç nötrofillerin sentezini uyarırken lenfositlerin apoptozisini hızlandırabilir. Birçok çalışmada lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (96). Çalışmamızda lenfopeni kritik grupta daha sık izlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kritik gruptaki hastalarda lökositoz ve nötrofili diğer iki gruptaki hastalardan daha sık izlenmiş, ancak hafif hastalık geçirenlerle kontrol grubu arasında lökositoz ve nötrofili açısından farklılık saptanmamış ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır.

Feng ve ark. hastanede yatan COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda prognozu tahmin etmek için klinikte kullanılabilecek uygulanabilir parametreleri araştırmayı amaçlamayan vaka-kontrol çalışmasında; başvuru sırasında SpO₂ düşüklüğü, lenfopeni, CRP, prokalsitonin ve laktat dehidrojenaz yüksekliği ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların ölüm olayları grubunda bağımsız risk faktörleri olarak gözlenirken, bu parametreler taburculuk grubunda normal olarak izlenmiştir. ARDS dışında sistemik inflamasyon ile indüklenmiş kardiyak disfonksiyon, şiddetli COVID-19 hastalarında ölüm olaylarının muhtemelen birincil nedeni olarak belirtilmiştir (51).

Velavan ve ark. COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitelerine yatışı için başvuru sırasındaki SpO₂ seviyeleri ve hemodinamik durumlarına ek olarak çeşitli laboratuvar parametrelerinin de bu değerlendirmeyi kolaylaştırabileceğini önermiştir. Yoğun bakıma yatış gerektiren COVID-19 hastalarını öngörmek için CRP, D-dimer, ferritin, Tn ve IL-6 serum düzeylerinin yüksekliğinin yanı sıra düşük lenfosit sayısının da bu değerlendirmede kullanılabileceğini tespit etmişlerdi (52).

Furong Z. ve ark. 16 çalışmadan 3962 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde hafif gruptaki COVID-19 hastalarında CRP, IL-6, ferritin, prokalsitonin ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamatuvar belirteçlerin ağır gruptaki hastalardan

daha düşük olduğunu göstermiştir. Çalışmada COVID-19'un ciddiyeti ve prognozunun izlemesinde ve değerlendirmesinde inflamatuvar belirteçlerin önemi vurgulanmıştır (53).

Enfeksiyon hastalıklarında anemi sık karşılaşılan bir durumdur. Bununla birlikte COVID-19 pnömonisinde hipoksemiye ikincil olarak gelişen eritropoietin artışı polisitemiye neden olabilir. COVID-19 hastalarıyla ilgili yapılan birçok çalışmada hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir (94). Bizim çalışmamızda ise kritik gruptaki hastaların hemoglobin değerleri hafif gruptaki ve kontrol grubundaki hastalardan daha düşük ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.

COVID-19 enfeksiyonu, hematopoietik sistem ve hemostaz üzerinde önemli etkisi olan sistemik bir enfeksiyondur (12). Koagülasyon bozuklukları ve venöz tromboembolizm özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında daha yaygındır (10). COVID-19 enfeksiyonunda uzun süreli immobilizasyon, dehidratasyon, akut inflamasyon, HT, DM, obezite gibi KV risk faktörleri veya KVH varlığı, önceki venöz tromboemboli ve heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu gibi durumlar, hastanede yatan COVID-19 hastalarında venöz tromboemboli riskini artıran yaygın komorbiditelerdir (11). Ayrıca mekanik ventilasyon, santral venöz kateterizasyon ve cerrahi girişimler vasküler endotelial hasara neden olabilir (12). Şiddetli hastalıkta trombosit yıkımının artışı ve hasarlı akciğer dokusundaki yapının azalması ile gelişen trombositopeni, fibrin yıkım ürünlerini artırarak, DİK'e ve ölüme yol açabilir (16). Yüksek D-dimer seviyelerinin hastalık seyri sırasında kademeli artışı ise hastalığın kötüleşmesi ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur. Laboratuvar indekslerinin başlangıçta ve hastalık seyri sırasında dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, venöz ve pulmoner tromboemboli, DİK dahil potansiyel olarak ölümcül komplikasyonların erken tespiti tromboprofilaksi ile önleyici tedbirlerin alınması ölüm oranını azaltabilir (15).

Terpos ve ark. miyokart hasarı ile başvuran COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, pıhtılaşma bozukluklarına yatkınlık tespit etmiştir (17). Başka bir çalışmada yüksek Tn-T düzeyleri olan hastalarda, daha yüksek D-dimer, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı gözlenmiştir (6). Yapılan bir çalışmada ise COVID-19 pnömonisi olan 201 hasta arasında, protrombin zamanında artış ARDS

riski ile, D-dimer artışı ise ARDS ve ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (54). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında trombosit sayıları açısından fark yoktu.

- **Kısıtlılıklar**

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamız tek merkezliydi ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı rölatif olarak azdı. Ayrıca COVID-19 semptomlarına göre oluşturulan gruplar arasında yaş açısından farklılık olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların, COVID-19 enfeksiyonu öncesi AS ve miyokardiyal hasarın bilinmemesi çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.



7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız COVID-19 enfeksiyonu için yoğun bakım yatışı olan hastalarda güçlü inflamatuvar hasara bağlı olarak ciddi oranda biyokimyasal anormallikler, subklinik miyokardiyal hasar ve AS artışı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, özellikle yoğun bakım yatışı olan kritik şiddette COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda vasküler endoteldeki hasarın yüksek PWV değerleri ile gösterildiği AS artışının, gelecekteki artmış KV olayların ve HOH'nın bir öngördürücüsü olabileceğini göstermiştir.

Öneriler

- Arteriyel sertlik artışı, sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmayıp, rezidü sistemik inflamasyon ve prokoagülan aktivite ile artmış aterosklerotik yüke bağlı HOH ile ilişkili birçok KV olayı öngördürdüğünden, özellikle kritik COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve AS artışı olan hastalar yakından izlenmelidir.
- Yüksek duyarlılık-Tn-T yüksekliğiyle öngörülen miyokardiyal hasarın, EKO'da SoV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve SoV-GLS'de azalma ile subklinik miyokardiyal deformasyonun gösterildiği kritik COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar, klinik KV olaylar açısından yakın takip edilmelidir.
- COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve akut miyokart hasarı olan hastaların kronik inflamatuvar kardiyomiyopatiye geçiş sıklığının, rol oynayan faktörlerin ve yüksek riskli hastaların belirleneceği, bunun sonucunda da hem progresyonu önlemeye yönelik hem de erken tanı ve tedavi iyileştirilmesi yapabilecek yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. WHO. Coronavirus. (İnternet). 2020 (son güncelleme: 17 Temmuz 2020) Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. American Society for Microbiology. 2019 Novel Coronavirus (2019- nCoV) Update: Uncoating the Virus. 2020 (son güncelleme: 31 Ocak 2020) (İnternet). Erişim adresi: <https://asm.org/Articles/2020/January/2019-Novel-Coronavirüs2019-nCoV-Update-Uncoating>
3. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 29;; PMID: 31986257; PMCID: PMC7135038.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
6. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950. PMID: 32211816; PMCID: PMC7097841.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. 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(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

8. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hübner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Mar;18(3):169-193. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33046850; PMCID: PMC7548534.
9. Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020 Dec 31;10(1):51. doi: 10.3390/cells10010051. PMID: 33396359; PMCID: PMC7824389.
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):848. PMID: 32219356; PMCID: PMC7101506.
11. Castro RA, Frishman WH. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. *Cardiol Rev.* 2021 Jan/Feb;29(1):43-47. doi: 10.1097/CRD.0000000000000347. PMID: 32947478.
12. Carbone F, Montecucco F, Twickler M. SARS-CoV-2: What is known and what there is to know-Focus on coagulation and lipids. *Eur J Clin Invest.* 2020 Jul;50(7):e13311. doi: 10.1111/eci.13311. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32511751; PMCID: PMC7300477.
13. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149. PMID: 32677459; PMCID: PMC7370334.
14. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020 Nov;105(5):540-546. doi: 10.1111/ejh.13491. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32663356; PMCID: PMC7404736.
15. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2020 Nov 13;16:455-462. doi: 10.2147/VHRM.S280962. PMID: 33223833; PMCID: PMC7672709.

16. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):45-57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161508; PMCID: PMC7648664.
17. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Jul;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829. Epub 2020 May 23. PMID: 32282949; PMCID: PMC7262337.
18. Seitz A, Ong P. Endothelial dysfunction in COVID-19: A potential predictor of long-COVID? *Int J Cardiol.* 2022 Feb 15;349:155-156. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.11.051. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34838682; PMCID: PMC8610828.
19. Dai HL, Guang XF. COVID-19 and the pulmonary vascular injury. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 Oct-Dec;21(4):1470320320972276. doi: 10.1177/1470320320972276. PMID: 33176538; PMCID: PMC7675878.
20. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hoefer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1;116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230. PMID: 32750108; PMCID: PMC7454368.
21. Saba L, Gerosa C, Fanni D, Marongiu F, La Nasa G, Caocci G, Barcellona D, Balestrieri A, Coghe F, Orru G, Coni P, Piras M, Ledda F, Suri JS, Ronchi A, D'Andrea F, Cau R, Castagnola M, Faa G. Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Dec;24(23):12609-12622. doi: 10.26355/eurev_202012_24058. PMID: 33336781.
22. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation.* 2021 Feb;44(1):13-34. doi: 10.1007/s10753-020-01337-3. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33029758; PMCID: PMC7541099.

23. Gan R, Rosoman NP, Henshaw DJE, Noble EP, Georgius P, Sommerfeld N. COVID-19 as a viral functional ACE2 deficiency disorder with ACE2 related multi-organ disease. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110024. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110024. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32758871; PMCID: PMC7308773.
24. Kumar A, Narayan RK, Kumari C, Faiq MA, Kulandhasamy M, Kant K, Pareek V. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses*. 2020 Dec;145:110320. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110320. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33032170; PMCID: PMC7525265.
25. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. 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 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
26. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.
27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. 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(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
28. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2021 Jan 7;42(2):206. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Jan 7;42(2):191. PMID: 32176300; PMCID: PMC7184348.
29. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, Wang LF, Gao H, Wang Y, Dong CF, Li YJ, Xie XJ, Feng C, Liu L. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020 Oct;48(5):773-777. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32277408; PMCID: PMC7146072.

30. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak: Endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020 Jun;33(6):648-653. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.001. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32503700; PMCID: PMC7129086.
31. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236. PMID: 11358934.
32. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):490-7. doi: 10.1161/01.cir.0000048894.99865.02. PMID: 12551876.
33. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17000623.
34. Fischer GM, Llauro JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res*. 1966 Aug;19(2):394-9. doi: 10.1161/01.res.19.2.394. PMID: 5914851.
35. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, Chowienzyk PJ. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. 2000 Dec;36(6):952-6. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.952. PMID: 11116106.
36. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):592-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000159190.71253.c3. Epub 2005 Mar 7. PMID: 15753232.
37. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2085-90. doi: 10.1161/01.cir.0000033824.02722.f7. PMID: 12379578.

38. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, Augenreich MA, Koontz LK, Stickford JL, Stickford ASL, Ratchford SM. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol*. 2022 Jul;107(7):694-707. doi: 10.1113/EP089481. Epub 2021 May 14. PMID: 33904234; PMCID: PMC8239784.
39. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, Mueller M, Maldonado-Gonzalez E, Zejnilovic S, Haslacher H, Perkmann T, Strassl R, Anders S, Stefenelli T, Zehetmayer S, Koppensteiner R, Domanovits H, Schlager O. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med*. 2021 Aug;290(2):437-443. doi: 10.1111/joim.13275. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33651387; PMCID: PMC8013324.
40. Kumar N, Kumar S, Kumar A, Bhushan D, Kumar A, Kumar A, Singh V, Singh PK. The COSEVAST Study Outcome: Evidence of COVID-19 Severity Proportionate to Surge in Arterial Stiffness. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Oct;25(10):1113-1119. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24000. PMID: 34916742; PMCID: PMC8645816.
41. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, Augenreich MA, Koontz LK, Stickford JL, Stickford ASL, Ratchford SM. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol*. 2022 Jul;107(7):694-707. doi: 10.1113/EP089481. Epub 2021 May 14. PMID: 33904234; PMCID: PMC8239784.
42. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020 Jul 15;253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360126; PMCID: PMC7194533.
43. Ruzzenenti G, Maloberti A, Giani V, Biolcati M, Leidi F, Monticelli M, Grasso E, Cartella I, Palazzini M, Garatti L, Ughi N, Rossetti C, Epis OM, Giannattasio C; Covid-19 Niguarda Working Group. Covid and Cardiovascular Diseases: Direct and Indirect Damages and Future Perspective. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Sep;28(5):439-445. doi: 10.1007/s40292-021-00464-8. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34173942; PMCID: PMC8233573.
44. Shafi AMA, Shaikh SA, Shirke MM, Iddawela S, Harky A. Cardiac manifestations in COVID-19 patients-A systematic review. *J Card Surg*. 2020 Aug;35(8):1988-2008. doi: 10.1111/jocs.14808. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32652713; PMCID: PMC7404674.

45. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Nov;30(8):451-460. doi: 10.1016/j.tcm.2020.08.002. Epub 2020 Aug 16. PMID: 32814095; PMCID: PMC7429078.
46. Weckbach LT, Curta A, Bieber S, Kraechan A, Brado J, Hellmuth JC, Muenchhoff M, Scherer C, Schroeder I, Irlbeck M, Maurus S, Ricke J, Klingel K, Kääb S, Orban M, Massberg S, Hausleiter J, Grabmaier U. Myocardial Inflammation and Dysfunction in COVID-19-Associated Myocardial Injury. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021 Jan;14(1):e012220. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011713. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33463366.
47. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, Danilov T, Kukar N, Shaban N, Kini A, Camaj A, Bienstock SW, Rashed ER, Rahman K, Oates CP, Buckley S, Elbaum LS, Arkonac D, Fiter R, Singh R, Li E, Razuk V, Robinson SE, Miller M, Bier B, Donghi V, Pisaniello M, Mantovani R, Pinto G, Rota I, Baggio S, Chiarito M, Fazzari F, Cusmano I, Curzi M, Ro R, Malick W, Kamran M, Kohli-Seth R, Bassily-Marcus AM, Neibart E, Serrao G, Perk G, Mancini D, Reddy VY, Pinney SP, Dangas G, Blasi F, Sharma SK, Mehran R, Condorelli G, Stone GW, Fuster V, Lerakis S, Goldman ME. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 3;76(18):2043-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069. PMID: 33121710; PMCID: PMC7588179.
48. Jud P, Gressenberger P, Muster V, Avian A, Meinitzer A, Strohmaier H, Sourij H, Raggam RB, Stradner MH, Demel U, Kessler HH, Eller K, Brodmann M. Evaluation of Endothelial Dysfunction and Inflammatory Vasculopathy After SARS-CoV-2 Infection-A Cross-Sectional Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 13;8:750887. doi: 10.3389/fcvm.2021.750887. PMID: 34722682; PMCID: PMC8549830.
49. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019 Feb 28;133(9):906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30642917.
50. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):231-241. doi: 10.1111/jth.13911. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29193703.

51. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, Li L, Liu D, Gui S, Hu Y, Zheng C. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020 May 18;17(9):1281-1292. doi: 10.7150/ijms.46614. PMID: 32547323; PMCID: PMC7294915.
52. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020 Jun;95:304-307. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.061. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344011; PMCID: PMC7194601.
53. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:467-474. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.055. Epub 2020 May 18. PMID: 32425643; PMCID: PMC7233226.
54. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.
55. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005 Apr;45(4):592-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000159190.71253.c3. Epub 2005 Mar 7. PMID: 15753232.
56. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010 Feb 2;121(4):505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083680; PMCID: PMC2836717.
57. Mitchell GF, Vasani RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB Sr, Kannel WB, Levy D, Benjamin EJ. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2007 Feb 21;297(7):709-15. doi: 10.1001/jama.297.7.709. PMID: 17312290.
58. Ku DN, Biz S, Downing JM, Glagov S. Haemodynamics aspects of plaque disruption. In: Fuster V, editor. *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque.* New York, NY: Futura Publishing, 1999:317–26

59. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl.* 2003 Jun;21(3):S19-23. doi: 10.1097/00004872-200306003-00004. PMID: 12929471.
60. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):2046-50. doi: 10.1161/hq1201.100226. PMID: 11742883.
61. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2001 Feb;32(2):454-60. doi: 10.1161/01.str.32.2.454. PMID: 11157182.
62. Liao J, Farmer J. Arterial stiffness as a risk factor for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2014 Feb;16(2):387. doi: 10.1007/s11883-013-0387-8. PMID: 24402301.
63. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983 Jul;68(1):50-8. doi: 10.1161/01.cir.68.1.50. PMID: 6851054.
64. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, Yamazaki S. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb.* 1994 Mar;14(3):479-82. doi: 10.1161/01.atv.14.3.479. PMID: 8123655.
65. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005 Apr;45(4):592-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000159190.71253.c3. Epub 2005 Mar 7. PMID: 15753232.
66. Dzeko M, Peters CD, Kjaergaard KD, Jensen JD, Jespersen B. Aortic pulse wave velocity results depend on which carotid artery is used for the measurements. *J Hypertens.* 2013 Jan;31(1):117-22. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835b051b. PMID: 23221934.
67. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002 May;15(5):445-52. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02326-3. PMID: 12022247.

68. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang SP, Chang MS, Yin FC. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension*. 1996 Feb;27(2):168-75. doi: 10.1161/01.hyp.27.2.168. PMID: 8567037.
69. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):932-7. doi: 10.1161/hy1001.096106. PMID: 11641312.
89. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens*. 2004 Aug;22(8):1633-4; author reply 1634. doi: 10.1097/01.hjh.0000125473.35523.3f. PMID: 15257189.
71. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Déclère AD, Smulyan H, Bénétos A. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):949-52. doi: 10.1161/hy1001.096210. PMID: 11641315.
72. Vlachopoulos, C., O'Rourke, M., & Nichols, W.W. (2011). *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles* (6th ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b13568>
73. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000 May 15;525 Pt 1(Pt 1):263-70. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x. PMID: 10811742; PMCID: PMC2269933.
74. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999 May;33(5):1111-7. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1111. PMID: 10334796.
75. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens*. 2005 Jun;23(6):1211-6. doi: 10.1097/01.hjh.0000170384.38708.b7. PMID: 15894897.
76. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083680; PMCID: PMC2836717.

77. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) How to Protect Yourself. (İnternet). 2020 (son güncelleme: 4 Nisan 2020) Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/prepare/prevention.html>
78. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Environmental Cleaning and Disinfection Recommendations. (İnternet). 2020 (son güncelleme: 4 Nisan 2020) Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/community/organizations/cleaning-disinfection.html>
79. Matsushita K, Marchandot B, Jesel L, Ohlmann P, Morel O. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review. *J Clin Med*. 2020 May 9;9(5):1407. doi: 10.3390/jcm9051407. PMID: 32397558; PMCID: PMC7291320.
80. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32150748; PMCID: PMC7081172.
81. 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 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
82. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, Lewis J, Baer A, Kawakami V, Lukoff MD, Ferro J, Brostrom-Smith C, Rea TD, Sayre MR, Riedo FX, Russell D, Hiatt B, Montgomery P, Rao AK, Chow EJ, Tobolowsky F, Hughes MJ, Bardossy AC, Oakley LP, Jacobs JR, Stone ND, Reddy SC, Jernigan JA, Honein MA, Clark TA, Duchin JS; Public Health–Seattle and King County, EvergreenHealth, and CDC COVID-19 Investigation Team. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2005-2011. doi: 10.1056/NEJMoa2005412. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220208; PMCID: PMC7121761.
83. Schulman S. Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Oct;46(7):772-776. doi: 10.1055/s-0040-1710337. Epub 2020 May 11. PMID: 32392613; PMCID: PMC7645820.

84. National Library of Medicine, Below is an overview of the sections found in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (İnternet). 2020 (son güncelleme: 8 Ağustos 2022) Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
85. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: 2022 (son güncelleme: 23 Haziran 2022) Erişim adresi: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19>
86. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020 Jun 16;24(1):353. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7. PMID: 32546188; PMCID: PMC7296907.
87. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
88. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID: 32219363.
89. 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 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
90. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, Tedrow U. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Sep;6(9):1193-1204. doi: 10.1016/j.jacep.2020.08.002. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32972561; PMCID: PMC7417167.
91. Duckheim M, Schreieck J. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. *Hamostaseologie*. 2021 Oct;41(5):372-378. doi: 10.1055/a-1581-6881. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34695853.

92. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020 May;31(5):1003-1008. doi: 10.1111/jce.14479. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32270559; PMCID: PMC7262150.
93. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, Kabra R, Natale A, Poe S, Saha SA, Russo AM. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020 Nov;59(2):329-336. doi: 10.1007/s10840-020-00789-9. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32494896; PMCID: PMC7268965.
94. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, Mucheli SS, Kuperan P, Ong KH. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020 Jun;95(6):E131-E134. doi: 10.1002/ajh.25774. Epub 2020 Mar 19. Erratum in: *Am J Hematol.* 2020 Nov;95(11):1442. PMID: 32129508.
95. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, Zhu Y, Liu Y, Wang X, Wang L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):791-796. doi: 10.1002/jmv.25770. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32181911; PMCID: PMC7228247.
96. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283162; PMCID: PMC7195072.
97. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, Ye L, Xiong J, Jiang Z, Liu Y, Zhang B, Yang W. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2174-2179. doi: 10.1093/cid/ciaa641. PMID: 32445579; PMCID: PMC7314209.
98. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, Jiang X, Li X. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):856-862. doi: 10.1002/jmv.25871. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32281668; PMCID: PMC7262341.

99. Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Baker KF, Tiseo G, Delialis D, Lazaridis C, Barbieri G, Masi S, Vlachogiannis NI, Sopova K, Mengozzi A, Ghiadoni L, van der Loeff IS, Hanrath AT, Ajdini B, Vlachopoulos C, Dimopoulos MA, Duncan CJA, Falcone M, Stellos K; Pisa COVID-19 Research Group; Newcastle COVID-19 Research Group. Estimated pulse wave velocity improves risk stratification for all-cause mortality in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021 Oct 12;11(1):20239. doi: 10.1038/s41598-021-99050-0. PMID: 34642385; PMCID: PMC8511157.
100. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep.* 2000 Sep;2(5):430-6. doi: 10.1007/s11883-000-0082-4. PMID: 11122775.
101. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Dec;20(12):2566-72. doi: 10.1161/01.atv.20.12.2566. PMID: 11116054.
102. Rojas A, Romay S, González D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res.* 2000 Feb 18;86(3):E50-4. doi: 10.1161/01.res.86.3.e50. PMID: 10679490.
103. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep.* 2002 May;4(3):228-37. doi: 10.1007/s11883-002-0024-4. PMID: 11931721.
104. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation.* 1999 Mar 9;99(9):1141-6. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1141. PMID: 10069780.
105. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens". *Hypertension.* 2004 Jul;44(1):22-4. doi: 10.1161/01.HYP.0000132768.19056.33. Epub 2004 Jun 1. PMID: 15173129.
106. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Shiina K, Gulnisa Z, Yamamoto Y, Yamashina A. Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome. *Hypertension.* 2005 May;45(5):997-1003. doi: 10.1161/01.HYP.0000165018.63523.8a. Epub 2005 Apr 18. PMID: 15837828.

107. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, Yambe M, Yamada J, Koji Y, Motobe K, Shiina K, Yamamoto Y, Yamashina A. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res.* 2006 Sep;29(9):673-8. doi: 10.1291/hypres.29.673. PMID: 17249522.
108. Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med.* 1992 Mar;9(2):114-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01746.x. PMID: 1563244.
109. Nickenig G, Röling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation.* 1998 Dec 1;98(22):2453-60. doi: 10.1161/01.cir.98.22.2453. PMID: 9832492.
110. Mills CJ, Gabe IT, Gault JH, Mason DT, Ross J Jr, Braunwald E, Shillingford JP. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovasc Res.* 1970 Oct;4(4):405-17. doi: 10.1093/cvr/4.4.405. PMID: 5533085.
111. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl.* 2003 Jun;21(3):S19-23. doi: 10.1097/00004872-200306003-00004. PMID: 12929471.
112. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):664-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342. PMID: 16461839.
113. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PMID: 23817082.
114. Nürnberger J, Michalski R, Türk TR, Opazo Saez A, Witzke O, Kribben A. Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position? *Hypertens Res.* 2011 Feb;34(2):202-8. doi: 10.1038/hr.2010.196. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20962783.

115. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, van de Borne P, Van Bortel L. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens.* 2004 Mar;22(3):511-7. doi: 10.1097/00004872-200403000-00013. PMID: 15076156.
116. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation.* 1997 Apr 1;95(7):1827-36. doi: 10.1161/01.cir.95.7.1827. PMID: 9107170.
117. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res.* 1972 Jan;30(1):67-81. doi: 10.1161/01.res.30.1.67. PMID: 5007529.
118. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2002 Jan;15(1 Pt 1):24-30. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02252-x. PMID: 11824855.
119. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 Jan;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30282592.
120. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Feb;28(2):183-93. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003. PMID: 25623220.
121. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJ, Boersma E, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010 Jul;31(13):1640-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehq105. Epub 2010 Apr 27. PMID: 20423918.

122. Kumar A, Narayan RK, Kumari C, Faiq MA, Kulandhasamy M, Kant K, Pareek V. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses*. 2020 Dec;145:110320. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110320. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33032170; PMCID: PMC7525265.
123. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, Levy T, Cockcroft JR. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2002 Jan;15(1 Pt 1):24-30. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02252-x. PMID: 11824855.

