

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNE
BAŞVURAN COVID-19 HASTALARINDA TORAKS BİLGİSAYARLI
TOMOGROFİ (BT) 'DE SAPTANAN KARDİYAK BULGULAR VE
KARDİYAK BELİRTEÇLERİN ERKEN VE GEÇ DÖNEM KLİNİK
SONLANIMA ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeynep KUMRAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özer BADAK

İZMİR-2023

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, sahip oldukları bilgi, birikim ve tecrübeleri ile iyi bir hekim ve iyi bir insan olmamda katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. A. Oktay ERGENE, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Önder KIRIMLI, , Prof. Dr. Nezihi BARIŞ, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Bahri AKDENİZ, Prof. Dr. M. Birhan YILMAZ, Prof. Dr. Emin Evren Özcan, Doç. Dr. Ebru ÖZPELİT, Doç. Dr. Hüseyin DURSUN, , Doç. Dr. Bihter ŞENTÜRK, Doç. Dr. Oğuzhan Ekrem TURAN, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÇOLAK, Doç. Dr. Mehmet KIŞ, Uzm. Dr. Yiğit YILANCIOĞLU' na

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan, her zaman yardımları ve öğütleriyle yoluma ışık tutan, uzmanlık eğitimin süresince de çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Özer BADAĞ'a ,

Ekip ruhunu hissettiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman desteklerini hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarıma, eğitimini tamamlamış olan üzerimde büyük emeği olan uzmanlarıma, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi, kardiyoloji poliklinik ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire ve personele,

Tez çalışmamın istatistik aşamasındaki katkıları ve desteğinden dolayı Prof. Dr. Femin Yalçın Küçükbayrak' a

Bugünlere gelebilmemde en büyük destek kaynağım canım ailem; annem Semiha KUMRAL, babam Zeki KUMRAL ve ağabeyim Ozan KUMRAL'a teşekkür ederim.

Dr. Zeynep KUMRAL

İZMİR-2023

ÖZET

Çalışmamızda Covid-19 nedeni ile hastane yatışı gereken hastalarda temel klinik, biyokimyasal ve radyolojik parametreler ile mortalite öngördürücülerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

01/03/2020 ve 31/12/2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Servis veya Pandemi Polikliniğine başvuran, Covid-PCR testi pozitif saptanan hastanede yatarak izlenen 325 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastalar ortalama 12.9 ± 8.9 ay süre ile izlendi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tüm nedenlere bağlı mortalite öngördürücüleri; yaş >67 (OR=2.8, $p=0.012$), başvuruda hsTroponin >9.5 ng/L (OR:7, $p=0.001$), başvuruda kalp hızı >100 v/dk (OR=4, $p=0.002$), saturasyon <90 (OR=3.5, $p=0.001$), görsel KAK+ aort kalsifikasyonu varlığı (OR=3.8, $p=0.001$), hemoglobin <12 mg/dl (OR=3.8, $p<0.001$), başvuruda ASA almıyor olmak (OR=15.6, $p<0.001$) olarak belirlendi.

Tüm prognostik öngördürücüler 'Odds Ratio' değerlerine göre puanlandı. Hastaların risk sınıflaması amacı ile HEARRT-C skoru oluşturuldu. Diğer mortalite öngördürücülerine göre, başvuruda hsTroponin >9.5 ng/L olması ve ASA almıyor olmanın riski 2 kat artırdığı görüldü. ROC analizi sonucu, HEARRT-C skoru için kestirim değeri 5 olarak belirlendi. Tüm nedenlere bağlı mortalitede; %81 duyarlılık, %86 özgüllük ile anlamlı bulundu. [Area under curve (AUC)=0,91 (%95 GA: 0,87-0,94) $p<0,001$]. HEARRT-C skoru ≥ 5 ise tüm nedenlere bağlı mortalitenin 32 kat arttığı görüldü (OR:32.6 CI:15.4-69.0, $p<0.001$).

Covid-19 hastalarında mortalite yüksektir, bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir. Geliştirilen HEARRT-C skoru Covid-19 nedeni ile gelişen tüm nedenlere bağlı mortalitede yüksek öngördürücü değere sahiptir. Klasik risk faktörlerine ek olarak KAK skoru, aort kalsifikasyonu, başvurudaki hs-Troponin düzeyinin mortalite üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Primer profilakside yeri azalsa da bu hastalarda ASA'nın yüksek derecede koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu durum Covid-19' un protrombotik, inflamatuvar ve endotel disfonksiyonu gibi komplikasyonlarına karşı etkili olmasından kaynaklanabilir. HEARRT-C skorunun geniş çaplı çalışmalar ile valide edilmesi gerekmektedir.

SUMMARY

In this trial, we aimed to reveal the basic clinical, biochemical and radiological parameters and mortality predictors in patients who required hospitalization due to Covid-19.

Between 01/03/2020 and 31/12/2021, 325 inpatients who were admitted to Dokuz Eylül University Emergency Department or Pandemic Outpatient Clinic and who were found to have positive Covid-PCR test were retrospectively screened. Patients were followed up for a mean of 12.9 ± 8.9 months. Predictors of all-cause mortality by multivariate logistic regression analysis were age >67 years (OR=2.8, $p=0.012$), hsTroponin >9.5 ng/L on admission (OR:7, $p=0.001$), heart rate >100 bpm on admission (OR=4, $p=0.002$), saturation $<90\%$ (OR=3.5, $p=0.001$), visual CAC+ aortic calcification (OR=3.8, $p=0.001$), hemoglobin <12 mg/dl (OR=3.8, $p<0.001$) and not taking ASA at admission (OR=15.6, $p<0.001$).

All prognostic predictors were scored according to 'Odds Ratio' values. HEARRT-C score was created for risk stratification of patients. According to other mortality predictors, having hsTroponin >9.5 ng/L on admission and not receiving ASA both increased the risk 2-fold. As a result of ROC analysis, the predictive value for the HEARRT-C score was determined as 5. It was found to be significant in all-cause mortality with 81% sensitivity and 86% specificity. [Area under curve (AUC)=0,91 (%95 GA: 0,87-0,94) $p=<0,001$]. HEARRT-C score ≥ 5 showed a 32-fold increase in all-cause mortality (OR:32.6 CI:15.4-69.0, $p<0.001$).

Mortality is high in Covid-19 patients, therefore early diagnosis and treatment is important. The developed HEARRT-C score has a high predictive value in all-cause mortality due to Covid-19. In addition to classical risk factors, CAC score, aortic calcification and hs-Troponin level at presentation have been shown to be effective on mortality. ASA has been shown to be highly protective in these patients, although its role in primary prophylaxis has decreased. This may be due to its effectiveness against complications of Covid-19 such as prothrombotic, inflammatory and endothelial dysfunction. The HEARRT-C score needs to be validated with large-scale studies.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
ÖZET.....	2
SUMMARY.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
TABLO LİSTESİ.....	6
ŞEKİL LİSTESİ.....	7
KISALTMALAR.....	8
GİRİŞ ve AMAÇ.....	10
1. GENEL BİLGİLER.....	10
1.A. Covid-19 Viroloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	13
1.A.1. Covid-19 Virolojisi	13
1.A.2. Covid-19 Epidemiyolojisi.....	15
1.A.3. Covid-19 Risk Faktörleri.....	17
1.B.Covid-19 Kardiyovasküler Belirtileri.....	18
1.B.1. Aterosklerotik Kardiyovasküler Sendromlar (Covid-19 Hastalarında Akut Koroner Sendrom ve İnme)	20
1.B.2.Covid-19’a Bağlı Miyokardit.....	21
1.B.3.Covid-19 ve Kalp Yetmezliği.....	22
1.B.4. Covid-19 ve Aritmiler.....	23
1.B.5. Covid-19’a Bağlı Venöz ve Arteriyel Tromboembolizm.....	24
1.C.Covid-19 Kardiyak Tutulum-Patofizyoloji.....	24
1.D. Covid-19 Kardiyak Tutulum-Tanı Yöntemleri.....	28
1.D.1.Biyobelirteçler.....	28
1.D.2.Kardiyak Görüntüleme Bulguları.....	29
1.E. Covid-19- Tedavi.....	31
1.E.1. Covid-19 ve Covid-19 İlişkili Komplikasyonların Tedavisi.....	31
1.E.2. Covid-19 ‘da Diğer Durumların Yönetimi.....	32
1.F. Covid-19- Önleme.....	33
1.G. Uzamış Covid Sendromu.....	34
AMAÇ.....	36
GEREÇLER VE YÖNTEM.....	40
1. Hasta Seçimi	40
2. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	44
3. Laboratuvar Verileri	44
4. Toraks Bilgisayarlı Tomografi İncelemesi.....	45
5. Hastane İçi ve Taburculuk Sonrası Olayların İncelenmesi.....	52

6.. İstatistik.....	52
BULGULAR.....	53
1. Hasta Seçim Verileri	53
2. Demografik Veriler.....	54
2.1. Mortalite Gelişimi Açısından Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	56
2.2.YBÜ İhtiyacı Açısından Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	59
3. Ekokardiyografik Bulgular	60
4. Laboratuvar Bulguları	61
4.1 Mortalite Gelişimi Açısından Laboratuvar Verilerin Karşılaştırılması.....	62
4.2. YBÜ İhtiyacı Açısından Laboratuvar Verilerin Karşılaştırılması.....	64
4.3. Hastane İçi Olay Gelişimi Açısından Laboratuvar Verilerin Karşılaştırılması.....	65
5. Toraks BT- Görüntüleme Bulguları.....	65
5.1. Mortalite Gelişimi Açısından Toraks BT- Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması.....	65
5.2. YBÜ İhtiyacı Açısından Toraks BT- Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması.....	67
5.3. Toraks BT- Görüntüleme Bulguları Korelasyon Analizi.....	68
6. Komplikasyonlar ve Taburculuk Sonrası İzlem.....	71
7. Sağkalım Analizleri.....	73
8. Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite.....	77
8.1. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi İle Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Prediktörlerinin Belirlenmesi.....	78
8.2. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi İle Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Prediktörlerinin Belirlenmesi.....	82
8.3. HEARRT-C Skoru.....	87
TARTIŞMA.....	90
1. Mortalite Sonlanımlarının Değerlendirilmesi.....	91
1.1. Komorbiditeler- Mortalite.....	91
1.2. Klinik Bulgular- Mortalite.....	92
1.3. İlaç Kullanımı- Mortalite.....	93
1.4. Laboratuvar Parametreleri- Mortalite.....	95
1.5. Görüntüleme Bulguları- Mortalite.....	96
2. YBÜ İhtiyacı Sonlanımlarının Değerlendirilmesi.....	98
3. Hastane İçi Olay ve Taburculuk Sonrası Sonlanımların Değerlendirmesi.....	98
4. HEARRT-C Skorunun Değerlendirilmesi.....	99
SONUÇ.....	102
KISITLILIKLAR.....	103
KAYNAKLAR.....	104

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma İzlem Şeması.....	41
Tablo 2: Çalışma İzlem ve Akış Şeması.....	42
Tablo 3: CO-RADS Sınıflaması.....	51
Tablo 4: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri	54
Tablo 5: Ölüm Gelişen ve Sağ Kalan Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması.....	57
Tablo 6: YBÜ İhtiyacı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması.....	58
Tablo 7: Ölüm Gelişen ve Sağ Kalan Hastaların Laboratuvar ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.....	63
Tablo 8: Ölüm Gelişen ve Sağ Kalan Hastaların Toraks BT Bulgularının Karşılaştırılması.....	66
Tablo 9: YBÜ İhtiyacı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Toraks BT Bulgularının Karşılaştırılması.....	67
Tablo 10: Hastane İçi Olay Yaşayan ve Yaşamayan Hastaların Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.....	71
Tablo 11: Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	79
Tablo 12: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	86
Tablo 13: HEARRT-C Skorunun Hesaplanması.....	89

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüs Zaman Çizelgesi.....	11
Şekil 2: Covid-19 Varyantları.....	14
Şekil 3: Covid-19 Kardiyovasküler Tutulum.....	19
Şekil 4: Covid-19 Patofizyoloji.....	27
Şekil 5: Covid-19 Aşı Tipleri.....	35
Şekil 6: Weston Skoru ile Görsel Koroner Kalsiyum Skoru ve Aort Kalsifikasyonu Hesaplama.....	47
Şekil 7: Hounsfield Unit Değerleri- Toraks BT.....	49
Şekil 8: Epikardiyal Yağ Dokusu- Toraks BT.....	50
Şekil 9: Ölüm ve YBÜ İhtiyacı Gelişimine Göre LVEF Değerlerinin Karşılaştırılması	61
Şekil 10: Toraks BT Weston Skoru-Histogram Eğrisi	68
Şekil 11: Toraks BT KAKS Korelasyon Analizleri.....	69
Şekil 12: Toraks BT- EYD Korelasyon Analizleri.....	70
Şekil 13: Çalışmamıza Dahil Edilen Hastaların Sağ Kalım Analizi.....	70
Şekil 14: Toraks-BT- Aort Kalsifikasyonu Varlığına Göre Sağ Kalım Analizi.....	74
Şekil 15: Toraks-BT- KAK Varlığına Göre Sağ Kalım Analizi.....	75
Şekil 16: Başvuruda ASA Kullanımına Göre Sağ Kalım Analizi.....	76
Şekil 17: Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	81
Şekil 18: Yaş- ROC Analiz Eğrisi.....	82
Şekil 19: Saturasyon- ROC Analiz Eğrisi.....	83
Şekil 20: Hemogram- ROC Analiz Eğrisi.....	84
Şekil 21: Toraks BT-EYD -ROC Analiz Eğrisi.....	84
Şekil 22: Başvuru hs-Troponin -ROC Analiz Eğrisi.....	85
Şekil 23: HEART-C Skoru-ROC Analiz Eğrisi.....	88

KISALTMALAR

1. **ACE-İ:** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
2. **AKS:** Akut Koroner Sendrom
3. **AEV:** Atrial Erken Vuru
4. **AF:** Atrial Fibrilasyon
5. **AMİ:** Akut Miyokard İnfarktüsü
6. **ARB:** Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
7. **ABY:** Akut Böbrek Yetmezliği
8. **AD:** Aort Darlığı
9. **AHA:** Amerika Kalp Derneği
10. **ASA:** Asetilsalisilikasit
11. **BT:** Bilgisayarlı Tomografi
12. **BNP:** Brain Natriüretik Peptid
13. **CaCB:** Kalsiyum kanal blokeri
14. **CRP:** C-Reaktif Protein
15. **DM:** Diabetes Mellitus
16. **DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
17. **DVT:** Derin Ven Trombozu
18. **EKG:** Elektrokardiyografi
19. **ECMO:** Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
20. **ESC:** Avrupa Kardiyoloji Derneği
21. **FDA:** Gıda ve İlaç Dairesi
22. **GBS:** Guillain-Barré Sendromu
23. **HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
24. **HL:** Hiperlipidemi
25. **Hs-Troponin:** High Sensitivity-Troponin (Yüksek Duyarlı Troponin)
26. **HU:** Hounsfield Birimleri
27. **HT:** Hipertansiyon
28. **IFN:** İnterferon
29. **IMV:** İnvaziv Mekanik Ventilasyon
30. **KABG:** Koroner Arter By-pass Graft Cerrahisi
31. **KAG:** Koroner Anjiyografi
32. **KAH:** Koroner Arter Hastalığı
33. **KAK:** Koroner Arter Kalsifikasyonu
34. **KAKS:** Koroner Arter Kalsifikasyonu Skoru
35. **KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı
36. **KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği
37. **KKY:** Kronik Kalp Yetmezliği

KISALTMALAR

- 38.**KKS**: Kronik Koroner Sendromlar
- 39.**LAD**: Sol Ön İnen Arter
- 40.**LCx**: Sol Sirkumflex Arter
- 41.**LDL**: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
- 42.**LMCA**: Ana Koroner Arter
- 43.**LVEDC**: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
- 44.**LVEDD**: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
- 45.**LVEF**: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
- 46.**ME/CFS**: Miyaljik Ensefalomiyelit/Kronik Yorgunluk Sendromu
- 47.**MetS**: Metabolik Sendrom
- 48.**MI**: Miyokard İnfarktüsü
- 49.**MRA**: Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri
- 50.**NOS**: Nitrik Oksit Sentaz
- 51.**NIMV**: Noninvaziv Mekanik Ventilator
- 52.**NRP1**: Nöropilin 1
- 53.**PEEP**: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
- 54.**PE**: Pulmoner Emboli
- 55.**POTS**: Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu
- 56.**RAS**: Renin-Anjiyotensin Sistemi
- 57.**RBBB**: Sağ Dal Bloğu
- 58.**RCA**: Sağ Koroner Arter
- 59.**RV**: Sağ Ventrikül
- 60.**SARS**: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
- 61.**SB**: Sinüs Bradikardisi
- 62.**SR**: Sinüs Ritmi
- 63.**sPAB**: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
- 64.**TD**: Triküspit Darlığı
- 65.**TG**: Trigliserid
- 66.**TK**: Total Kolesterol
- 67.**TMPRSS2**: Transmembran Serin Proteaz 2
- 68.**TnT**: T-Troponin
- 69.**TST**: Trombositopeni Sendromlu Tromboz
- 70.**TY**: Triküspit Yetmezliği
- 71.**vWf**: Von Willebrand faktörü

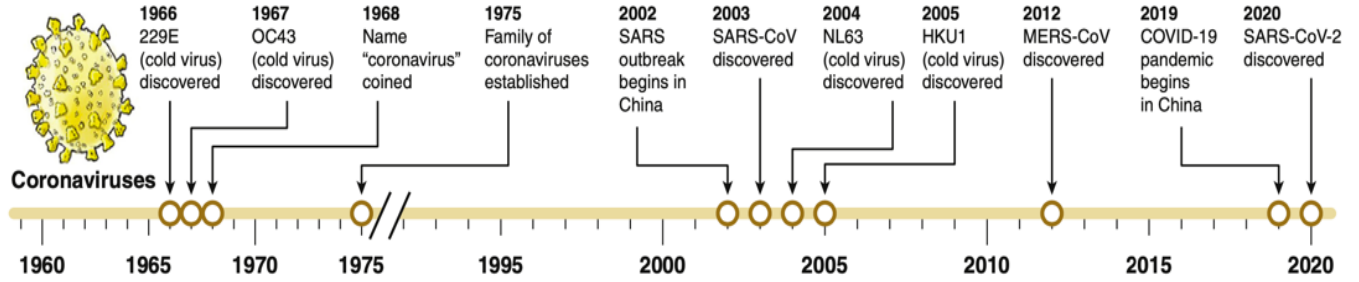
GİRİŞ VE AMAÇ

1.GENEL BİLGİLER

Yeni koronavirüs salgını ilk kez 31 Aralık 2019 tarihinde, Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen 27 viral pnömöni vaka kümesi ile başlamış ve daha sonra Çin'in diğer eyaletlerine ve tüm dünyaya yayılmıştır. Yeni koronavirüs genomu SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. İnsandan insana bulaşma 20 Ocak 2020'de doğrulanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de Covid-19 hastalığı küresel salgın ilan edilmiştir. Türkiye'de ilk resmi vaka 11 Mart 2020'de açıklanmış ve son verilere göre 23 Şubat 2023 tarihine kadar ülkemizde toplam 17.042.722 kişi Covid-19 hastalığına yakalanmış 101.492 kişi ise vefat etmiştir (1) (Şekil-1).

SARS-CoV-2, yarası virüsü ile %89 ve insan- SARS-CoV ile %79 nükleotit benzerliği gösterir ve benzer şekilde konakçı hücreye girmek için reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) 'yi kullanır. Bulaş esas olarak enfekte bir kişiyle veya kontamine bir yüzeyle temas, virüs içeren solunum damlacıklarına ve virüs içeren aerosollere (<5 µm) maruz kalma yoluyla oluşur. Nadiren fekal-oral yolla da bulaşma olabilir. Yetişkinlerde hastalık semptomatik veya asemptomatik seyredebilir ve asemptomatik bireyler taşıyıcı olabilirler. Covid-19'un ana semptomları ateş, öksürük ve nefes darlığıdır, ancak kas ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, anozmi, nefes darlığı ve baş ağrısı gibi geniş spektrumda semptomlar görülebilir. Semptomların ortaya çıkma süresi, maruziyetten sonra 2-14 gün arasında değişir. Tespit edilen viral yükün, asemptomatik ve semptomatik Covid-19 hastalarında benzer olması nedeniyle bulaş potansiyeli yüksektir. İshal, karın ağrısı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar Covid-19 hastalarının %2 ila %10'unda görülür (2).

Şekil 1: Koronavirüs Zaman Çizelgesi



Covid-19 hastalığı sistemik tutulum göstermektedir ancak; ileri yaş, diyabet (DM), hipertansiyon (HT), kalp yetmezliği (KY) ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler hastalığın gidişatını etkilemektedir. Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı artırır, hastalığın şiddetini ve mortaliteyi olumsuz yönde etkiler (2).

Covid-19'un kardiyovasküler belirtileri ise değişkendir. Akut Koroner Sendrom (AKS), inme, akut başlangıçlı KY, aritmiler, miyokardit ve kardiyak arrest dahil olmak üzere pek çok kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Hastalığın bu komplikasyonlara tam olarak nasıl yol açtığı belirsizliğini korumakla beraber, inflamatuvar yanıtın bazı hastalarda immün aracılı bir trombotik durumu (immünotromboz) tetiklemesi ana neden olarak görülmektedir (2).

Covid-19 hastalarında hastalığın tanısı, yönetimi ve ciddiyetinin belirlenmesi için Toraks BT rutin olarak kullanılmaktadır. Bu hastalarda pulmoner bulgular iyi tanımlanmış olsa da, eşlik eden kardiyovasküler bulguların olumsuz sonuçlar üzerindeki etkisini (hastaneye yatış, mortalite ve uzun vadeli sonlanım gibi) araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Altta yatan KVH olan Covid-19 hastalarında ölüm riski genel popülasyondan daha yüksek olup Çin merkezli 44.672 hastadan oluşan çalışmada, KVH'li hastalarda %10,5, hipertansiyonlu hastalarda %7,3 ve diyabetli hastalarda %6 daha yüksek risk bildirilmiştir. Covid-19'un morbidite ve mortalitesi, özellikle altta yatan KVH olanlarda artmaya devam ederken, erken risk sınıflandırması kritik öneme sahiptir (3).

Koroner arter kalsifikasyonu (KAK), kardiyovasküler riskin güçlü ve iyi bilinen bir belirteçidir ve Toraks BT'de kolaylıkla saptanabilir. Koroner kalsifikasyon aterosklerozun erken döneminde oluşmaya başlar, inflamasyon ve vasküler hasar ile yakından ilişkilidir. Covid-19 tetkiki sırasında çekilen Toraks BT'de görsel Weston Skoru ile hesaplanan koroner kalsifikasyon skorunun, bu konudaki referans değerlendirme yöntemi olan Agatston Skoru ile yüksek korelasyon gösterdiği bilinmektedir (4).

Bunun dışında, epikardiyal yağ dokusu (EYD) visceral yağ dokusunun bir parçası olarak proinflamatuvar, protrombotik ve vazokonstriktif özelliklere sahip olup miyokardiyal inflamasyon ile ilişkili olabilir. Adipoz doku miktarı ve radyodansitesi nicel bir ölçekle (Hounsfield birimleri (HU)) Toraks BT 'de ölçülebilir ve metabolik aktivitesi değerlendirilebilir. Daha yüksek HU değerleri daha aktif ve daha yüksek yağ dokusu yoğunluğunu gösterir. EYD , Covid-19 hastalarında kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (5).

Kardiyak belirteçler (High Sensitive Troponin) miyokardiyal hasar göstergesi olup Covid-19 hastalarında miyokardiyal tutulum, AKS veya Tip-2 miyokard infarktüsü (Mİ) gibi pek çok nedenle yükselebilir ancak bu nedenlerin birbirinden ayrımı zordur (6).

Sonuç olarak; hastaların, hastalık süresi veya sonrasındaki kardiyovasküler klinik sonuçlanımlarını, prognostik faktörleri ve mortalitelerini öngörmeye veriler yetersizdir.

1.A. Covid-19 Viroloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

1.A.1. Covid-19 Virolojisi

Koronavirüsler, zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Covid-19'a neden olan betakoronavirüs ise şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü ile aynı alt cinste, ancak farklı bir sınıfta yer alır. Başka bir betakoronavirüs olan Orta Doğu solunum sendromu (MERS) virüsü ile ise daha uzaktan ilişkilidir. Covid-19 virüsünün birincil kaynağı yarasalar olup doğrudan yarasalardan mı yoksa başka bir mekanizma yoluyla mı (örneğin bir ara konak yoluyla) bulaşıp bulaşmadığı bilinmemektedir.

SARS-CoV-2 'nin hücreye girişi için konak reseptörü, ACE2 olan SARS-CoV-2 ile aynıdır. SARS-CoV-2, spike proteininin reseptör bağlama alanı yoluyla ACE2'ye bağlanır. Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) de SARS-CoV-2'nin hücreye girişi için önemlidir.

Diğer virüsler gibi zamanla SARS-CoV-2 genomunda mutasyonlar gelişmiştir ancak çoğunun viral fonksiyon üzerinde etkisi yoktur. Popülasyonlarda hızlı bir şekilde ortaya çıkan ve bulaşma veya klinik etkileri farklı olan bu varyantlar DSÖ tarafından SARS-CoV-2 Variant Of Concern (VOC) olarak adlandırılmıştır (Alfa, Beta, Gama ve Omicron varyantları) (Şekil-2).

Alfa varyantının şiddetli hastalık ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup 2020'de Birleşik Krallık'ta tanımlanmış ve salgının başında küresel olarak

baskın varyant olmuştur. Beta varyantı 2020 sonunda Güney Afrika'da tanımlanmıştır ancak küresel olarak baskın hale gelmemiştir. Gama varyantı Aralık 2020'de Japonya ve Amerika Birleşik Devletine yayılmıştır ancak küresel olarak baskın hale gelmemiştir.

Gama varyantı, bulaşıcılığın yüksek olması ve bağışıklığı düşürücü etkisi endişe uyandırmıştır. Delta varyantı ise Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanmış ve Omicron varyantı ortaya çıkana kadar en yaygın varyant haline gelmiştir. Delta daha bulaşıcı, daha şiddetli hastalık ve hastaneye yatış riski ile ilişki bulunmuştur. Omicron ise Kasım 2021'de Güney Afrika'da tanımlanmış pek çok alt soyu ile yaygınlığı artmıştır. (BQ.1, BQ.11, BF.7, BA.2.75, XBB, XBB.1 ve XBB.1.5 gibi) Omicron varyantı, enfeksiyon ve aşı kaynaklı hümmoral bağışıklıktan daha fazla kaçabilir ancak hastalık daha hafif seyreder (2,7,8).

Şekil 2: Covid-19 Varyantları

				
May 2020 UK	August 2020 South Africa	November 2020 Brazil	October 2020 India	November 2021 Multiple countries
Spreads more easily	Spreads more easily and some vaccines may be less effective against it	Spreads more easily and some vaccines may be less effective against it	Spreads more easily Symptoms may present differently May reduce vaccine efficacy Still protects against severe disease	Early studies show that it spreads more easily

1.A.2. Covid-19 Epidemiyolojisi

Küresel olarak, 500 milyondan fazla doğrulanmış Covid-19 vakası bildirilmiştir.

Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden, bildirilen vaka sayıları Covid-19'un genel yükünü hafife almaktadır. Vaka sayıları, Covid-19 ile ilişkili ölümler ve seroprevalans dahil olmak üzere birden fazla verinin kullanıldığı bir çalışmaya göre , Kasım 2021'e kadar 3 milyardan fazla kişiyi etkilemiştir. Dünya nüfusunun yüzde 44'ü SARS-CoV-2 ile enfekte olmuştur.

Bulaş yollarına bakıldığında ise doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşma, solunum partikülleri, yakın mesafeli temas ile (yaklaşık iki metre) meydana geldiği düşünülmektedir. Kontaminasyon yoluyla da enfeksiyon oluşabilir, ancak kontamine yüzeylerin ana bulaşma yolu olduğu düşünülmemektedir. İyi havalandırılmayan alanlarda daha uzun mesafeli hava yoluyla bulaşlar görülmüştür. Virüs ayrıca dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve semen dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir, ancak bulaşta rolleri net gösterilememiştir (2,7,8).

Covid-19 bulaştırıcılığı semptomların gelişmesinden önce başlar. Hastalığın erken döneminde viral RNA düzeylerinin en yüksek olduğu dönemde pik seviyeye ulaşır (ilk 7-10gün) ve sonra bulaşma riski azalır. Hastalığın 10. gününden sonra, immunsupresif olmayan ve şiddetli enfekte olmayan hastalarda bulaş beklenmez.

Omicron varyantında ise semptomlar başladıktan 3-6 gün sonra bulaştırıcılığın en yüksek olduğu görülmektedir. Uzamış viral RNA tespiti, uzun süreli bulaşıcılığı göstermez. Covid-19'lu bir bireyle temastan sonra bulaşma riski, temasın yakınlığı ve süresi ile artar ve kapalı ortamlarda uzun süreli temasta en yüksektir. Hastalarda daha yüksek solunum yolu RNA seviyeleri (semptom başlangıcından ortalama dört

gün sonra alınır), bağımsız olarak daha yüksek ikincil atak oranları ile ilişkilendirilmiştir (2).

SARS-CoV-2'nin enfeksiyonu premsemptomatik kişilerden de bulaşabilir. Yapılan çalışmalarda asemptomatik hastaların üst solunum yollarındaki viral RNA seviyeleri semptomatik hastalarınkine benzer bulunmuştur. SARS-CoV-2'nin yüzeylerde ne kadar süre kalabileceği net olarak bilinmese de diğer koronavirüsler cansız yüzeylerde dezenfeksiyon olmadan 6-9 güne kadar hayatta kalabilir (7).

Covid-19'un başlangıçta bir hayvan konakçıdan bulaştığı düşünülmektedir, ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma riski belirsizdir. Hayvanların (evcilleştirilmiş hayvanlar dahil) insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Covid-19 bir hasta ile yakın temastan sonra enfekte olan hayvanlara (köpeklerde asemptomatik enfeksiyonlar ve kedigillerde semptomatik enfeksiyonlar dahil) dair nadir raporlar vardır. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde vizon çiftliklerinde salgınlar bildirilmiştir ve hamsterden insana bulaş da gözlenmiştir.

Enfeksiyon sonrası SARS-CoV-2'ye özgü antikorlar ve hücre aracılı tepkiler indüklenir. Humoral bağışıklık, enfeksiyon sonrası hastaların çoğunda viral spike proteinin reseptör bağlama alanına ve ilişkili nötralize edici aktiviteye karşı saptanabilir serum antikorları gelişir. Antikor yanıtının büyüklüğü, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir ve hafif enfeksiyonu olan hastalarda saptanabilir düzeyde antikor bulunmayabilir. Nötralize edici antikorlar, genellikle enfeksiyondan birkaç ay sonra azalır ancak 12 aya kadar da devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, enfeksiyondan sonraki birkaç ay içinde artan spike ve reseptör bağlayıcı alan bellek B hücrelerinin yanı sıra spike proteine özgü plazma hücreleri tanımlanmış olup, uzun süreli hafıza hümmoral yanıtı oluşturabileceği

düşünülmektedir. Tespit edilebilir antikorlar ve nötralize edici aktivite, reenfeksiyondan koruma sağlayabilse de diğer varyantlara karşı güçlü koruma sağlayamaz. Hücre aracılı bağışıklıkta ise iyileşen hastalarda ve Covid-19 aşısı olan kişilerde SARS-CoV-2'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre yanıtları gelişmektedir (7).

Omicron varyantından önce enfeksiyon sonrası ilk 6-9 ay yeniden enfeksiyon riski % 80-85 daha az iken diğer varyantlarda enfekte olmuş bireylerde Omicron varyantı ile yeniden enfeksiyon riski daha yüksektir. Bazı çalışmalar, yeniden enfeksiyonların ilk enfeksiyonlardan daha hafif olduğunu göstermektedir (7).

1.A.3. Covid-19 Risk Faktörleri

İleri yaş, DM, HT, KY ve aterosklerotik KVH dahil olmak üzere çeşitli komorbiditeler Covid-19 nedeni ile hastane yatışı, hastalığın şiddetli geçme riskini artırır. HT, Covid-19'lu hastalarda en sık görülen komorbiditedir (yaklaşık %30). Bunu DM, obezite, KVH, akciğer hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar (SVH) izlemektedir.

Obezite (vücut kitle indeksi [VKİ] ≥ 30 kg/m²) Covid-19 'a bağlı solunum yetmezliği ve daha yüksek mortalite nedeniyle hastaneye yatış riskini artırmaktadır. Obez hastaların (DSÖ Sınıf I - III) obez olmayan hastalara kıyasla mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma veya hastane içi mortalitesi daha yüksektir (OR, 1,28 [%95 GA 1,09 - 1,51], 1,57 [1,29 - 1,91], 1,80 [1,47] sırasıyla 2.20)) (9).

Artan VKİ'nin Covid-19'da olumsuz bir prognoza etki mekanizması net değildir. Ancak, adipoz dokudaki artmış iltihaplanmanın inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarması ve sitokin fırtınası riskini artırması ile ilişkili olabilir. Ayrıca, adipoz doku ACE2 'yi yüksek oranda ifade eder ve bu da daha şiddetli enfeksiyon riskinin

artmasına yol açabilir. İlerlemiş hastalığı olanlarda ise azalmış pulmoner ekspirasyon rezerv hacmi, fonksiyonel kapasite ve solunum sistemi uyumu gibi ters solunum mekanik faktörleri de etkili olabilir. Obeziteye sıklıkla HT, DM ve aterosklerotik KVH gibi Covid-19 hastalığından olumsuz klinik sonuç riskini artırdığı bilinen diğer komorbiditeler de eşlik eder (2, 9).

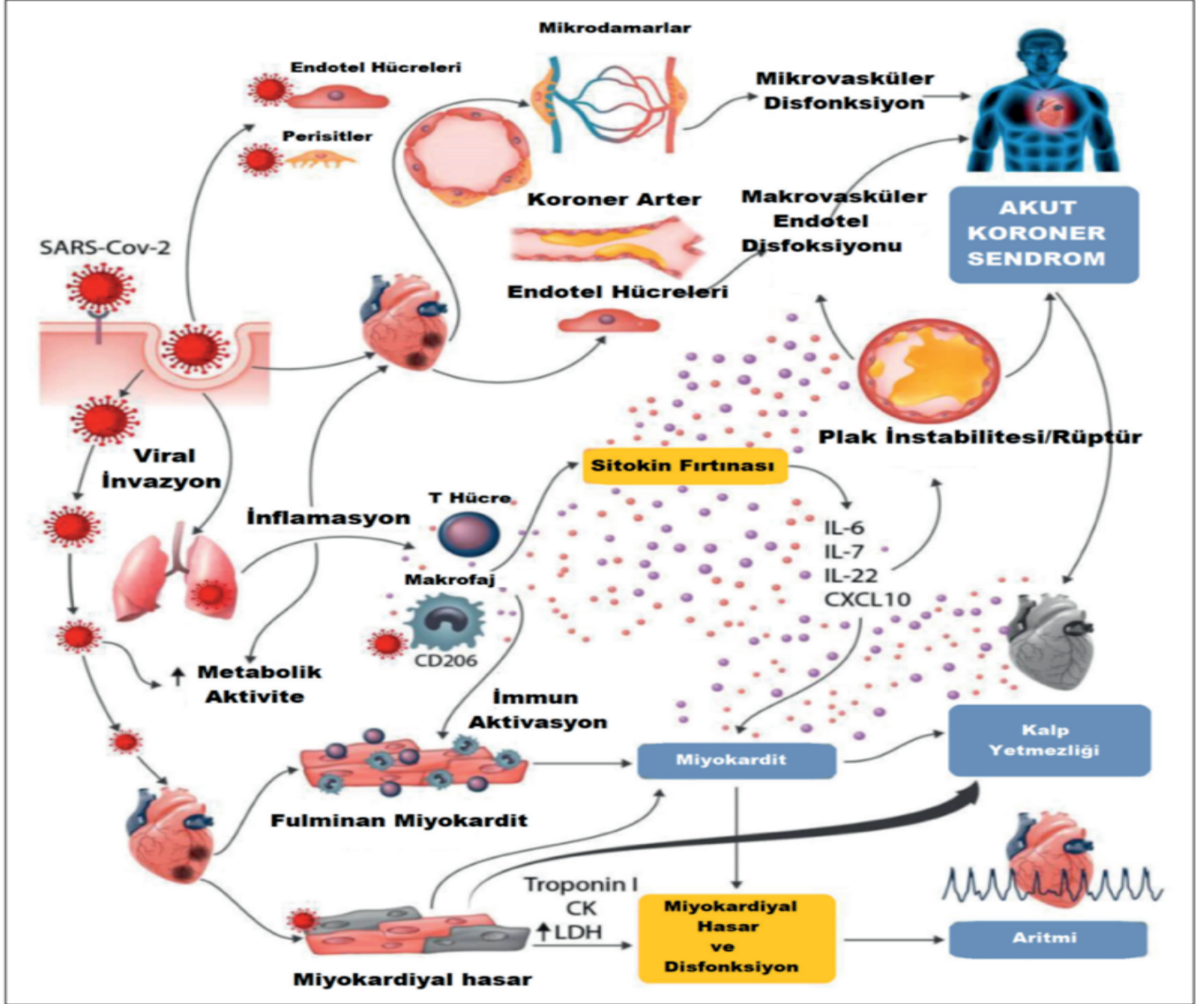
1.B.Covid-19 Kardiyovasküler Belirtileri

Covid-19'un kardiyovasküler belirtileri değişkendir AKS, inme, akut KY, aritmiler, miyokardit ve kardiyak arrest gibi farklı prezentasyonlar görülebilir.

Bu hastalarda miyokard hasarına yol açan nedenler, hipoksik hasar; stres (Takotsubo) kardiyomiyopatisi, (SKMP) kardiyak mikrovasküler disfonksiyon, küçük damar vaskülit, endotelit veya epikardiyal koroner arter hastalığının (plak rüptürü veya arz-talep iskemisi ile) neden olduğu iskemik hasar; sağ kalp yetmezliği (akut kor pulmonale, pulmoner emboli, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu ve pnömoni dahil olmak üzere); miyokardit ; sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (sitokin fırtınası) ve hiperkoagülabilitate olabilir. Ancak, bu nedenlerin hiçbirinin net olarak kardiyovasküler olaylara etkisi belirlenememiştir (9,10).

Covid-19'lu bir hastadaki kardiyak semptom ve bulgular akut veya kronik sürecin akut alevlenmesinden kaynaklanabilir. Daha önce de belirtildiği gibi HT ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi komorbiditeler enfeksiyonun riski ve ciddiyetini artırmaktadır. Bu ilişkinin nedenleri net olarak belirlenemese de bozulmuş fizyolojik rezerv (kardiyovasküler ve pulmoner), bozulmuş immün yanıt, artmış inflamatuvar yanıt, SARS-CoV-2'nin neden olduğu endotel disfonksiyonu ve ACE2 reseptörünün aracılığı rol oynayabilir (9,10) (Şekil-3).

Şekil 3: Covid-19 Kardiyovasküler Tutulum



1.B.1. Aterosklerotik Kardiyovasküler Sendromlar

(Covid-19 Hastalarında Akut Koroner Sendrom ve İnme)

Covid-19'lu hastaların %4.2-25'inde KAH mevcut olup hastanede yatan hastalarda miyokardiyal hasar (yükselmiş kardiyak troponin düzeyi) %7-28 oranında görülür. SARS-CoV-2 proinflatuar ve protrombotik etkiler üreterek AKS'leri ve inmeleri tetikleyebilir. Yapılan çalışmalar ST elevasyonlu Mİ ile başvuran Covid-19 hastalarında daha yüksek trombüs yükünün olduğunu ileri sürmüştür. Bu durum pandemi süresince gençlerde artan trombotik inme sıklığı ile de tutarlıdır. Pıhtılaşma sistemindeki değişiklikler, anormal trombosit fonksiyonu veya anormal endotel fonksiyonu bu duruma neden olabilir.

Danimarka'da 5000 hasta ile yapılan çalışmada enfeksiyon sonrası ilk 14 gün AKS ve iskemik inme riski 5-10 kat daha yüksek saptanmıştır.

Dördüncü Evrensel Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) tanımına göre akut miyokardiyal iskeminin klinik kanıtı ile birlikte olan akut miyokardiyal hasara, en azından bir değeri üst referans limitinin 99. persantilinden daha yüksek olan kardiyak troponin değerlerinde bir yükseliş ve /veya düşüşün eşlik etmesi ve en az birinin olması (miyokardiyal iskemi semptomları, yeni iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, patolojik Q dalga oluşumları, yeni oluşan bölgesel duvar hareket anomalisinin görüntüleme ile kanıtı, anjiyografi veya otopsi ile bir koroner trombüsün tespit edilmesi) durumunda AMİ tanısı konulur. AMİ klinik sınıflandırmasına göre;

Tip 1 – Akut aterotrombotik KAH' ın neden olduğu ve genellikle aterosklerotik plak bozulması (yırtılma veya erozyon) ile ortaya çıkan Mİ.

Tip 2 – Oksijen arzı ve talebi arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanan Mİ görülebilir.

Covid-19 enfeksiyonunda gelişen Mİ'lerin çoğu Tip 2'dir ve enfeksiyon, hemodinamik ve solunum düzensizliği ile ilişkilidir. Bu nedenle, altta yatan nedenler tedavi edilmelidir. Hastaların büyük çoğunluğunda KAH semptomları veya bulguları mevcut değildir. Çarpıntı tarifleyebilirler ancak Covid-19 ile hastaneye yatan hastaların çok azı göğüs ağrısı şikâyeti ile başvurmuştur.

Perkütan koroner girişim, Covid-19 durumundan bağımsız olarak ST yükselmeli Mİ için ana tedavi yöntemidir. Fibrinolitik tedavi sadece ciddi bilateral Covid-19 pnömonisi, ARDS veya genel olarak kötü prognozu olan hastalarla sınırlandırılmalıdır (2,10,11).

1.B.2.Covid-19'a Bağlı Miyokardit

Covid-19 Pandemisi dönemindeki erken miyokardit olgularına rağmen gerçek insidans düşük olup çoğu kanıt vaka raporları ile sınırlıdır. Bu vaka raporlarındaki hastaların semptomları değişken olup, yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı veya efor sırasında sıkışma bildirilmiştir. SARS-Cov-2 miyokarditinin kesin tanısı endomiyokardiyal biyopsi veya otopside histolojik olarak konulabilir. Miyokardda akut lenfosittik miyokardit veya lenfosittik inflamatuvar kardiyomiyopati net olarak gösterilememiş olup Covid-19'a bağılı miyokardit nadir komplikasyonlardan biridir (2,11).

1.B.3.Covid-19 ve Kalp Yetmezliği

Covid-19, KY olan hastalarda hastaneye yatış ve ölüm riskinin artırır ve risk altındaki bireylerde KY gelişme riskini artırabilir. İspanya'da daha önce KY öyküsü olan ve Covid-19 nedeni ile hastaneye yatırılan 152 hasta ile yapılan bir çalışmada ölüm oranları KY olmayanlara göre daha yüksek saptandı ($n = 2928, 48.7 - \%19.0$; $P < 0.001$).

Akut KY gelişen 77 hastada ise sadece $\%22.1$ 'inin daha önce KY öyküsü mevcuttu. Bu da SARS-CoV-2 virüsünün miyokardiyal hasara yol açma potansiyelini desteklemektedir. Covid-19 ile hastaneye yatırılan hastaların $\%25$ 'inde ve kritik hastaların $\%33$ 'nde yeni tanı KY tespit edilmiştir. KY tanısı alan hastalarda ölüm oranı $\%52$ 'dir. KY kliniği, kompanse KY sendromundan kardiyojenik şoka kadar değişebilir. Etiyolojiler; primer kardiyomiyopatiler, SKMP, miyokardit ve sağ ventrikül yetmezliğidir (2,11).

Akut akciğer hasarı ve ARDS, sağ ventrikül (RV) art yükünü artırır. Sonunda, sağ KY' ne yol açan RV dilatasyonu ve disfonksiyonuna yol açar. Entübe takip edilen hastalardaki yüksek pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) ve düşük tidal hacimden oluşan akciğer koruyucu strateji RV ard yükünü artırarak sol ventrikül (LV) ön yükü azaltır ve kalp debisini düşürür.

Takotsubo veya SKMP apikal balonlaşma ile birlikte LV fonksiyonunda geçici azalma ile karakterizedir. Pandemi döneminde AKS ön tanısı ile takip edilip ve ardından kesin tanı olarak SKMP tanısı konulan hastaların insidansı yükselmiştir (pandemi döneminde $\%7,75$ - pandemi öncesi $\%1,5 - \%1,8$). Bunun artmış katekolamin düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9,10,11).

1.B.4. Covid-19 ve Aritmiler

Aritmiler, sistemik stres ortamındaki anormal sinyalleşmeden veya intrinsek kardiyak elektriksel düzensizlikten kaynaklanır. Covid-19; akut enfeksiyon, miyokardit, miyokardiyal hasar, hipoksi, iskemi, sitokin fırtınası ve elektrolit bozuklukları dahil olmak üzere birçok olası mekanizma yoluyla aritmilere neden olabilir. Kardiyak ilaçların kesilmesi ve bazı ilaçların iatrojenik etkileri (örn. Covid-19'da kullanılan klorokin, hidroksiklorokin, azitromisin) de aritmojenik yükü artırabilir. Covid-19 nedeni ile hastanede yatan hastaların %10-30'unda, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) izlenen hastaların %30-50'sinde aritmi izlenmektedir. Aritmi tek başına önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (2,9).

Sinüs taşikardisi (ST), atrial fibrilasyon (AF), sinüs bradikardisi (SB), tam kalp bloğu (TAVB), ventriküler erken vuru (VEV), ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF) , torsade de pointes ve nabızsız elektriksel aktivite gibi pek çok aritmi görülebilir. Atrial aritmiler %60-80 oran ile en yüksek insidansa sahiptir ve sistemik inflamasyona sekonder artmış sempatik aktivite ile ilişkilidir. Bunların içinde en sık ST ardından AF görülür. 2020'de yapılan çok uluslu retrospektif bir çalışmada Amerika'da (kardiyovasküler komorbiditesi daha yüksek populasyon) atrial aritmiler daha sık görülürken Asya'da bradiarritmi ve TAVB daha sık görülmektedir (10, 12).

1.B.5. Covid-19’a Bağlı Venöz ve Arteriyel Tromboembolizm

Covid-19’lu hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) sıklığı artmıştır. Yapılan bir çalışmadan PE, YBÜ’ye kabul edilen hastalarda (%25), YBÜ’ye alınmayanlara göre (%11) daha sık görülmüştür. PE’li hastaların %42’ sinde eş zamanlı DVT saptanmıştır. Arteriyel tromboz, venöz trombozdan daha az görülür. Trombotik olayı olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite, olmayanlara göre daha yüksek seyreder. Yüksek D-dimer ve fibrinojen düzeyleri de kötü prognoz ile ilişkilidir.

Artmış tromboembolik olay riski Virchow triadı ile açıklanabilir; şiddetli hipoksi kan viskozitesini arttırır, böylece staz ve hiperkoagülabilitateye katkıda bulunur. Sitokin fırtınası ve hiperimmünite ile ilişkili disfonksiyon, endotelyal ve trombosit aktivasyonunu ve disfonksiyonunu tetikler. Bu etkiler, kardiyovasküler komorbiditelerin varlığında güçlenir. Covid-19’da tromboemboli riski influenzaya göre daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle Covid-19 enfeksiyonu ile başvuran kanama riski düşük hastalarda profilaksi amacı ile düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir (11, 13).

1.C.Covid-19 Kardiyak Tutulum-Patofizyoloji

SARS-CoV-2, TMPRSS2 sayesinde ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücrelere girer. Yakın zamanda tanımlanan nöropilin 1 (NRP1), ACE2 ve TMPRSS2 ile birlikte ifade edildiğinde enfektiviteyi büyük ölçüde artırabilir. NRP1’in rolü SARS-CoV-2’ye özgü gibi görünmektedir.

Hem ACE2 hem de TMPRSS2, akciğer dışı dokuda bulunur ve vasküler dokularda yüksek konsantrasyonlarda eksprese edilir. Bu durum virüsün dolaşım sistemine afinitesinin yüksekliği ile ilişkilidir (2,8).

Akut akciğer hasarının kendisi kardiyak iş yükünün artmasına yol açtığından ve özellikle önceden KY olan hastalarda problemli olabileceğinden, bu akciğer hastalığına sekonder olabilir. Kardiyovasküler sistemdeki renin-anjiyotensin sistemi (RAS)/ACE2'nin önemli patofizyolojik rolü ve ACE2'nin insan kalbi, vasküler hücreler ve perisitlerde eksprese edildiği gerçeği dikkate alındığında, Covid-19'un kardiyovasküler sistem üzerine etkisi doğrudan da olabilir.

Miyokardiyal hücrelerin SARS-CoV-2 ile doğrudan enfeksiyonu son derece nadirdir. Miyokardiyal kılcal damarlar, arteriyoller ve küçük müsküler arterlerde fibrin ve terminal kompleman C5b-9 açısından zengin mikrotrombüsler büyük epikardiyalkoroner trombüslerden daha sık görülmüştür. Bu durum, epikardiyal koroner obstrüksiyon yokluğunda ST elevasyonlu Mİ gelişen olguları açıklayabilir. Sınırlı otopsi serilerinde Covid-19 sonrası, aterosklerotik plakların inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ve rüptürü izlenmemiştir (2,8).

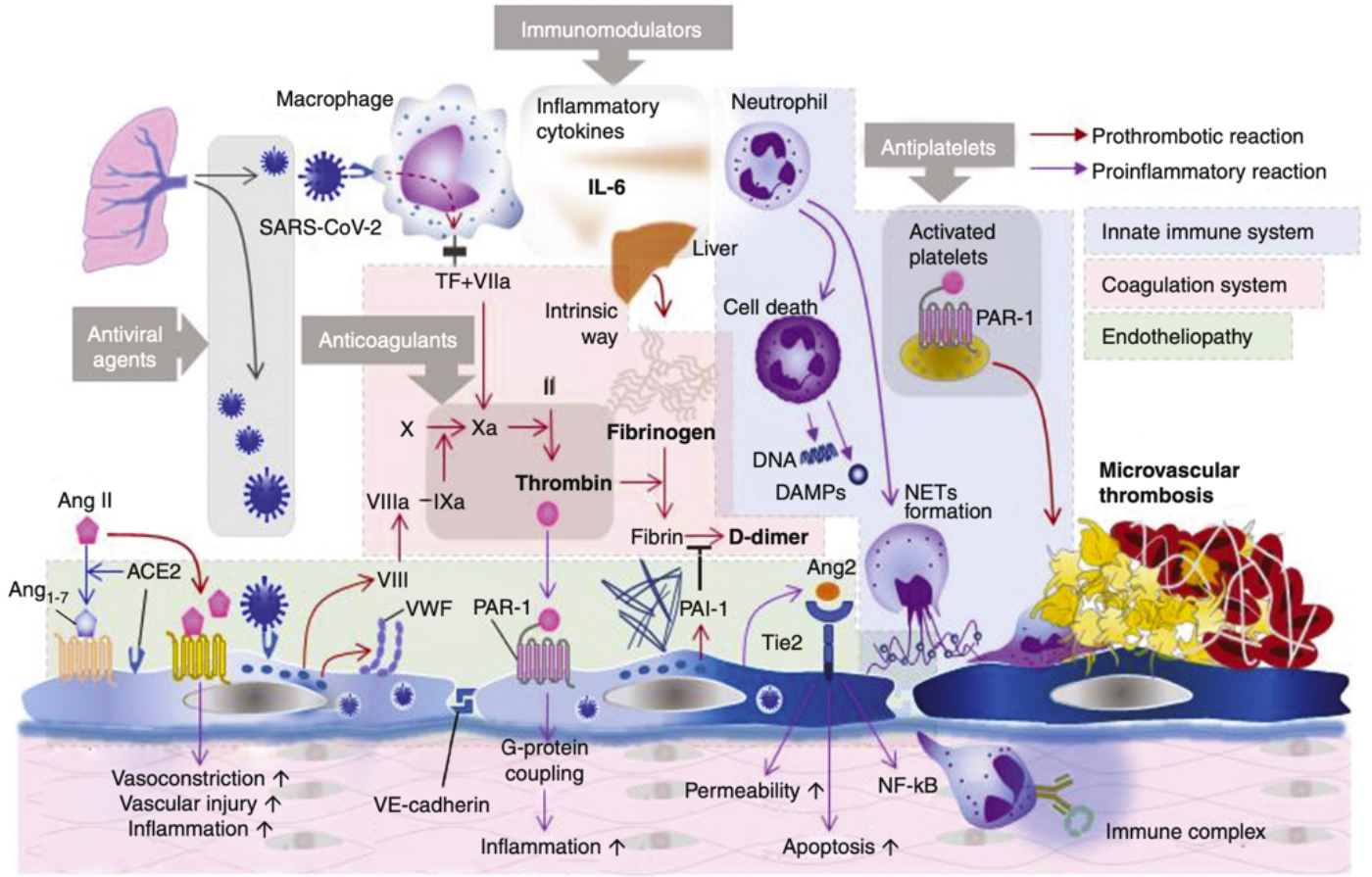
Covid-19 ciddiyetini belirleyen pek çok faktör mevcuttur; yaş, komorbiditeler viral yük, bağışıklık yanıtı, koronavirüslere önceden maruz kalma ve inflamatuvar yanıt gibi. İnflamatuvar yanıt, patojenlere maruz kaldıktan sonra başlar. Patojen yüküyle orantılı tepki ve enfeksiyöz yükün temizlenmesinden sonra başlangıç hemostazına dönmesi beklenir. Enfeksiyonu temizlemek için yeterli sitokinlerin üretilmesi ile konakçı hücrelere zarar verebilecek hiperinflamasyonun önlenmesi arasındaki denge bu süreç için çok önemlidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, hiperinflamatuvar bir durumla bir "sitokin fırtınası" başlatabilen güçlü bir sistemik inflamatuvar yanıtı tetikler (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-6, IL-8, IL-10, tümör nekroz

faktörü (TNF), interferon (IFN) gibi dolaşımdaki sitokinler ve kemokinler dahil inflamatuvar araçlar). Sitokin fırtınası Covid-19 hastalarında ARDS gelişimine katkıda bulunur. Artmış şok riski, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gibi kötü klinik sonuçlarla beraberinde getirir (Şekil-4).

Covid-19 endotel disfonksiyonunu da etkileyebilir. Normal endotel, güçlü ve antikoagülan, antitrombotik, vazodilatatör, antioksidan ve profibrinolitik özelliklere sahiptir. Akut enfeksiyonlar sırasında proinflamatuvar sitokinlerin salınması endotel hücrelerini etkiler ve homeostatik fonksiyonlarını değiştirir. Normalde endotel hücreleri ; nitrik oksit, prostasiklin ve CD39 aracılığı ile platelet aktivasyonunu engeller. Endotel disfonksiyonu, hücrelerin prostasiklin üretmeyi durdurmasına ve güçlü bir vazokonstriktör-protombotik özelliği olan tromboksan üretimine yol açar. Bozulmuş nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonu endotele bağlı vazodilatasyonu bozabilir ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 üretimine yol açabilir.

Ayrıca, endotel hücreleri, von Willebrand faktörünü (vWf) ve P-selektini, Weibel Palade cisimciğinde depolar ve bu cisimciklerin aktifleşmesi sonrası serbest kalan vWf trombosit agregasyonuna yol açar. Bu durumların hepsi Covid-19'da artan trombin ve pıhtı oluşumu ve pıhtılaşma kaskadının aktifleşmesi ile ilişkilidir (2,8,9).

Şekil 4: Covid-19 Patofizyoloji



1.D. Covid-19 Kardiyak Tutulum-Tanı Yöntemleri

1.D.1.Biyobelirteçler

Covid-19 hastalarında sıklıkla çapraz bağlı fibrinlerin bozunma ürünü, pıhtılaşma ve fibrinolizin bir belirteci olan D-dimer seviyeleri yükselir. Yüksek D-dimer seviyeleri PE ve VTE ile ilişkilidir. Direkt olarak makrovasküler trombüsü göstermese bile bağımsız mortalite ve yüksek entübasyon riski göstergesidir. Ancak spesifik bir belirteç değildir genel olarak hastalığının şiddetini yansıtır.

Artan troponin seviyeleri ($>0,03$ ng/mL veya 99. persentil üst referans limitinin üzerindeki seviyeler) EKG veya transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulguları eşlik etse de etmese de miyokardiyal hasarı gösterir. AKS'ler (Tip1 veya Tip2 AMİ), miyokardit, sitokin fırtınası, PE, Takotsubo sendromu (SKMP) gibi birçok mekanizma troponini yükseltebilir. Kronik kalp yetmezliği (KKY) veya sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gibi kronik süreçler de troponin düzeylerini yükseltebilir. Yüksek troponin düzeyi hastanede yatan hastalarda kötü klinik sonlanım ile ilişkilidir ve ileri yaş ve komorbiditesi olan hastalarda daha sık görülür. Troponin düzeyi hastalığın şiddeti ile ilişkili olup arttıkça mortalite riski de artmaktadır. Aritmiler, solunum yetmezliği, artmış mekanik ventilasyon ihtiyacı, akut böbrek yetmezliği (ABY), ARDS, pıhtılaşma bozuklukları daha sık görülür ve troponin düzeyi yüksek hastalarda ölüm riski dört kat artmıştır. Miyokardiyal hasarın olumsuz sonuçlarla ilişkisine dair kanıtlar mevcut olsa da , kardiyak yaralanmanın hastalık ciddiyeti için bir belirteç mi yoksa Covid-19 morbidite ve mortalitesine doğrudan katkıda bulunan bir faktör mü olduğu açık değildir.

Natriüretik peptitler (BNP ve NT-proBNP), Covid-19 ile hastanede yatan hastalarda yaygın olarak yükselir, genellikle troponin yükselmesine eşlik eder ve artmış mortalite ile ilişkilidir (2,9,14,16).

1.D.2.Kardiyak Görüntüleme Bulguları

Covid-19'un kardiyak yapı ve işlev anormalliklerine yol açtığı birçok çalışmada gösterilmiştir. New York'ta Covid-19 nedeni ile hastaneye yatırılan 756 hasta (ortalama yaş 63) üzerinde yapılan bir çalışmada anormal EKG bulguları; KAH olanlar, immunsupreseler ve hipoksemisi olan hastalarda daha sık görülmektedir. En sık görülen bulgular; atrial erken vuru (AEV) (OR 2,57, %95 GA 1,23-5,36) , sağ dal bloğu (RBBB), lokalize T dalgası inversiyonu (OR 3.49, %95 CI 1.56-7.80) ve spesifik olmayan repolarizasyon anormalliğidir (OR 2.31, %95 CI 1.27-4.21).

TTE' de ise RV dilatasyonu ve disfonksiyonu (%39), LV diyastolik disfonksiyonu (%16) ve LV sistolik disfonksiyonu (%10) görülmüştür. RV yetmezliği kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır. Majör TTE anormalliklerinin prognostik önemi, Covid-19 nedeniyle hastaneye yatış sırasında TTE uygulanan 305 hasta (ortalama yaş 63) üzerinde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada hastane içi ölüm oranı, miyokardiyal yaralanması olmayan hastalarda %5.2, TTE anormalliği olmayan miyokard hasarı olanlarda %18,6 ve miyokard hasarı ve TTE anormalliği olan hastalarda %31.7 saptanmıştır.

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) ise Covid-19 sırasında ve akut enfeksiyondan sonra devam eden miyokard anormallikleri dikkat çekmektedir.100 Covid-19 hastası (33'ü hastaneye yatırılmış) üzerinde yapılan bir çalışmada, tanı konulduktan sonra ortalama 71 gün içinde görüntüleme yapılmıştır

ve perikardiyal efüzyon (>10 mm) %20, late gadelinyum tutulumu ve skarlaşma (%32-miyokardiyal, %22-perikardiyal) görülmüştür. Bu oranlar sağlıklı kontrol grubu veya benzer risk faktöründeki gruplara göre daha yüksektir. Ayrıca Covid-19 enfeksiyonu sonrası yüksek miyokardiyal ödem prevalansına dikkat çeken çalışmalar da mevcuttur. Covid-19 sonrası gözlenen anormal kardiyak MRG görüntüleme bulgularının kalıcı kalp hasarını yansıtır yansıtmadığı, uzun süreli çalışmaların olmaması nedeniyle şu anda bilinmemektedir (2,9,15).

Toraks BT, Covid-19 hastalarının tanı ve tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Hastalığın şiddetinin belirlenmesi, risk sınıflandırması, tedavi rehberliği ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine olanak sağlar. BT, erken parankimal akciğer hastalığı, PE, miyokardiyal hasar ve akut KY'nin saptanmasına izin verir. BT kılavuzluğunda Covid-19 şiddetinin evrelendirilmesinin, klinik ciddiyetin doğru bir göstergesi olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$). BT'de görülen plumoner bulgular iyi tanımlanmış olsa da rastlantısal kardiyovasküler bulguların olumsuz sonuçlar üzerindeki önemi üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. KAK, kardiyovasküler risk için güçlü bir belirteç olup Toraks BT'de kolayca saptanabilir. EKG aracılı çekilmeyen kontrastsız toraks BT'lerde görsel KAK skorlaması kantitatif analiz için kanıtlanmış, verimli ve tekrarlanabilir bir yöntem olup Agatston skoru ile yüksek korelasyon göstermektedir (17).

Bunun dışında Covid-19'da yüksek komplikasyon riskine yol açan obezite sadece cilt altı yağ dokusunun arttığını göstermez, aynı zamanda EYD dahil olmak üzere artan visseral ektopik yağ ile de ilişkilidir. Artan visseral yağ dağılımının kronik proinflamatuvar, protrombotik ve vazokonstriktif durumları desteklediği bilinmektedir. Lokal ve sistemik etkileri nedeniyle EYD, Covid-19'da miyokardiyal inflamasyonun sebeplerinden biri olabilir. Toraks BT adipoz dokunun radyodansitesinin nicel olarak ölçülmesi (HU) ve metabolik aktivitesinin

değerlendirilmesini sağlar. BT’de ölçülen dansitesi yüksek, daha pozitif HU ölçümleri metabolik olarak aktif, daha yoğun yağ dokusunu gösterir (18).

1.E. Covid-19- Tedavi

1.E.1. Covid-19 ve Covid-19 ilişkili komplikasyonların Tedavisi

Tedavi seçenekleri randomize kontrollü çalışmalar arttıkça hızla gelişmektedir.

Erken evre tedaviler, antiviralleri ve anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorları içerir. Şiddetli Covid-19 enfeksiyon tedavisinde; Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid) (AIIa), Remdesivird (BIIa) ve bunlar mevcut değil ise alternatif olarak Molnupiravird (CIIa) önerilmektedir. Remdesivir, RNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe eden bir nükleosid analogudur. Tedavi süresi 5 gündür, klinik düzelme olmaması durumunda bu süre 10 güne kadar uzatılabilir. Hastalarda şiddetli enfeksiyona eşlik eden ek oksijen ihtiyacı mevcut ise kortikosteroid eklenmesi Ila ile önerilmektedir. Şiddetli hastalıkta kortikosteroidler, çoklu organ yetmezliğine yol açabilecek olumsuz inflamatuvar yanıtı ortadan kaldırabilir.

Bu tedaviye rağmen oksijen ihtiyacı artan, sistemik inflamasyon bulgusu olan, noninvaziv mekanik ventilatörl (NIMV) veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ihtiyacı gelişen hastalarda Baricitinib veya IV Tocilizumab Ila endikasyon ile önerilmektedir. D-Dimer düzeyi yüksek olan ve kanama riski düşük hastalarda teröpatik dozdan diğer hastalarda ise profilaktik dozdan heparin de Ila endikasyon ile önerilir (2,19).

1.E.2. Covid-19 'da Diğer Durumların Yönetimi

Covid-19 Tedavi Rehberine göre D-Dimer düzeyi yüksek olan ve kanama riski düşük hastalarda veya herhangi bir nedenle antikoagülasyon endikasyonu olan hastalarda teröpatik dozdan diğer hastalarda ise profilaktik dozdan heparin de Ila endikasyon ile önerilir. Ön planda hastanede yatan hastalar VTE riski artmış olup taburculuk sonrası ve ayaktan takip edilen hastalarda da hafif de olsa artmış risk mevcuttur. Antikoagülasyonun potansiyel yararı, artan kanama ve trombositopeni riskine karşı dengelenmelidir.

SARS-CoV-2'nin konakçı hücre girişi için ACE2 kullandığı keşfedildiğinde, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) ACE2 ekspresyonunda artış üzerinden Covid-19 hastalarında prognoz kötüleştirebileceğine ilişkin endişeler gelişti. Ancak Covid-19 olan ve ACE-İ / ARB alan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) ilaçların devamı ve kesilmesi karşılaştırıldığında, yan etki, kardiyak mortalite ve klinik sonlanımda farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle, bu ilaçlarla tedavi edilen hastalar için Covid-19 hastalığı sırasında ACE-İ ve ARB'lerin devam edilmesi önerilir (2,19).

1.F. Covid-19- Önleme

Covid-19 Tedavi Rehberi aşılamaya uygun olan herkese mümkün olan en kısa sürede Covid-19 aşısı yapılmasını önermektedir. (I)

Toplam dört aşı Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır; mRNA aşıları BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273 (Moderna) ve matrix-M1 adjuvan aşısı NVX-CoV2373 (Novavax) ön planda tercih edilmektedir. Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen) aşısı yüksek yan etki riski nedeniyle önerilmemektedir (Şekil-5).

Bivalan mRNA aşıları orijinal SARS-CoV-2 virüs suşu ve Omicron alt varyantlarına (BA.4 ve BA.5) karşı koruma sağlamaları nedeni ile ilk dozdan en az 2 ay sonra rapel doz önerilmektedir.

Rapel dozun tipi, zamanlaması alıcının yaşına ve altta yatan hastalıklarına bağlıdır.

Yan etkilerine bakıldığında ise lokal ve sistemik yan etkiler nispeten yaygındır, bunlar sıklıkla hafif yan etkiler olup 1-2 gün içerisinde geçmektedir. Ciddi alerjik reaksiyonlarla ilgili raporlar az olup mRNA aşısı sonrası anafilaksi, Johnson & Johnson/Janssen aşısı ve daha az Moderna aşısı sonrası trombositopeni sendromlu tromboz (TST) bildirilmiştir. TST riski 30 ila 49 yaş arası kadınlarda daha yüksektir.

Covid-19 aşısı sonrası miyokardit ve perikardit nadirdir ve bildirilen vakaların çoğu hafif seyreder ve kendi kendini sınırlar. En sık genç, mRNA aşıları olmuş erkeklerde görülür.

Guillain-Barré sendromu (GBS) ise Johnson & Johnson/Janssen aşısı sonrası sıklıkla 50 yaş üzeri erkeklerde aşıdan 2 hafta sonra bildirilmiş olup genelde tamamen iyileşir ancak bazen kalıcı sinir hasarına yol açabilir (19).

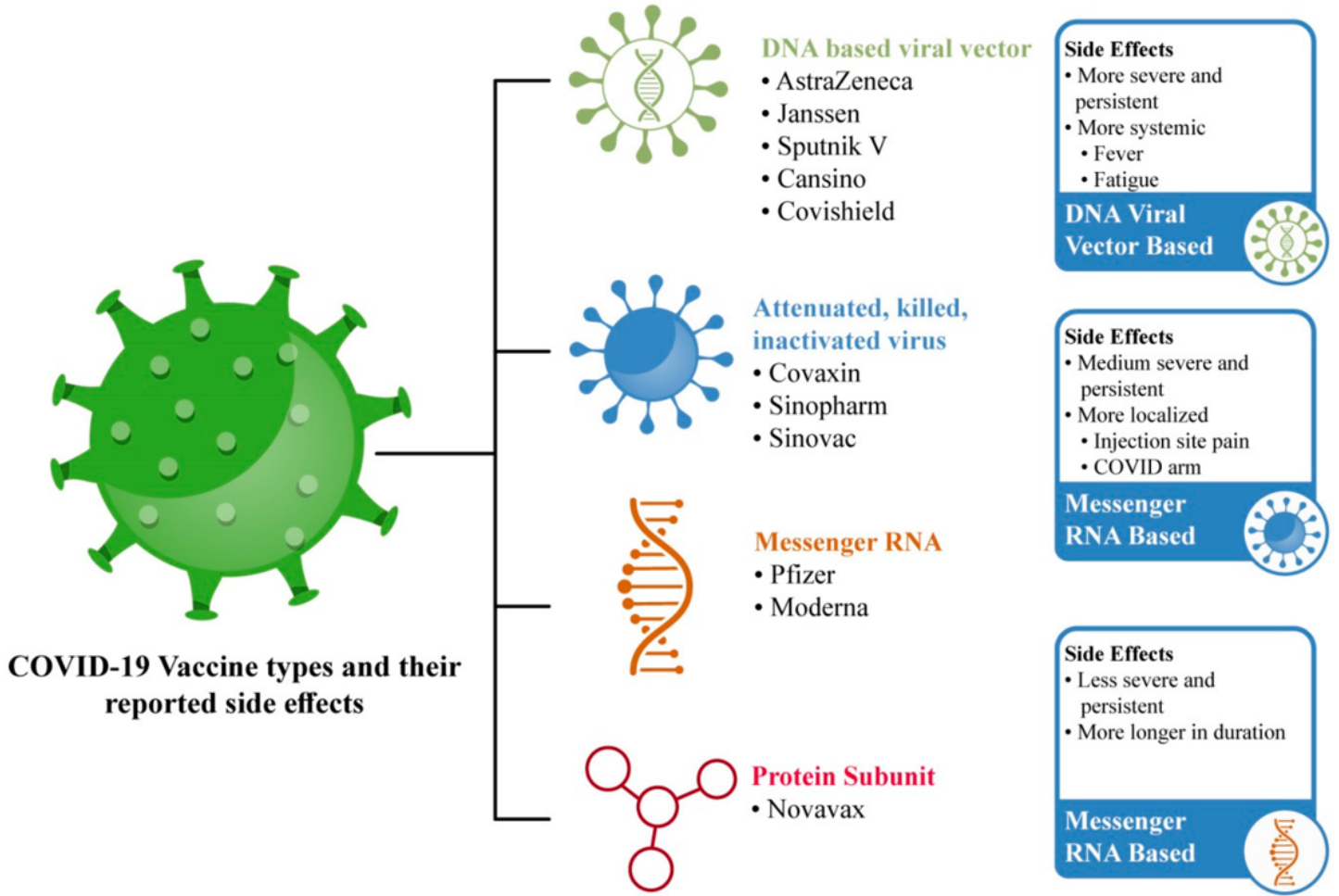
1.G. Uzamış Covid Sendromu

Covid-19' un akut fazı iyileştikten sonra haftalar veya aylar boyunca devam edebilen "Uzun Covid Sendromu" insidansı ayaktan takip edilen hastalarda %10-30, hastaneye yatırılan hastalarda %50-70 ve aşı sonrası %10-12 oranında görülmektedir. Semptomlar çeşitlilik, şiddet ve süre açısından oldukça değişkendir. Hastaların %30 kadarı akut enfeksiyondan 9 ay sonrasına kadar semptom tariflemektedir. En yaygın semptomlar arasında yorgunluk, fonksiyonel kapasitede ve egzersiz toleransında azalma, nefes darlığı, uyku sorunları, çarpıntı yer alır.

Kardiyovasküler, trombotik ve serebrovasküler hastalıklar , Tip 2 DM, miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromu (ME/CFS) ve özellikle postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) olmak üzere disotonomi gibi tanılar ile kendini gösterebilir.

Uzamış Covid Sendromu olan bireylerin büyük çoğunluğu iş hayatına geri dönememekte ve iş gücü kaybı ve engelli birey sayısının artmasına yol açmaktadır ve henüz onaylanmış etkili tedaviler mevcut değildir (20).

Şekil 5: Covid-19 Aşı Tipleri



AMAÇ

Covid-19 Pandemisi 2019 yılından beri toplam 761 milyon kişiyi etkilemiş olup günümüzde vaka sayıları düşmekle beraber günlük ortalama 35.000 vaka bildirilmektedir. Hastalığın takip ve tedavi sürecindeki tecrübelerimiz artmış olsa da uzun dönem etkiler, aşılarda uzun vadedeki etkileri henüz bilinmemektedir. Son çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkların Covid-19 için kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çin’de Covid-19 hastaları üzerinde yapılan çalışma sonucu, Ulusal Sağlık Komisyonu altta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların yaklaşık %11.8’inde, yüksek T-troponin (TnT) seviyeleri ve/veya yeni başlayan EKG/ekokardiyografik anormallikler ile bulgu veren miyokard hasarı saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalığı olan Covid-19 hastalarında rölatif mortalite %10.5 daha fazladır (17,21).

Pandemi devam ederken enfekte hastalar için risk sınıflandırması morbidite ve mortaliteyi azaltmak için giderek daha önemli hale geldi. Hastalığın tanısı yönetimi ve ciddiyetinin belirlenmesi için rutin olarak kullanılan Toraks BT’lerde pulmoner bulgular iyi tanımlanmıştır ancak aynı şekilde BT’den elden edilen kardiyovasküler bulguların prognoz, mortalite ve hastalık süresi veya sonrasındaki kardiyovasküler klinik sonuçları üzerine etkilerini araştıran yeterli çalışma mevcut değildir.

2019 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kronik Koroner Sendromlar (KKS) Rehberine bakıldığında semptomatik hastalarda noninvaziv fonksiyonel iskemi araştırması veya Koroner BT Anjiyografi (KBTA) Klas 1B öneri düzeyi ile önerilmektedir. Ayrıca hastaların kardiyovasküler risklerinin sınıflandırılması için KAK skorlaması kullanılabilir. Hastaların bilinen risk faktörlerine ek olarak hesaplanan KAK skorları ile benzer yaş ve cinsiyetteki kişilerden yüksek olması artmış risk ile ilişkililidir. Sıklıkla kullanılan Agatston yöntemi; dansitesi >130 HU

üzerinde olan lezyonların maksimum plak atenuasyonu (130-199 HU, faktör 1; 200-299 HU, faktör 2; 300-399 HU, faktör 3; ve ≥ 400 HU, faktör 4) ile kalsiyum alanının çarpımına dayanan hesaplama yöntemidir. Amerika Kalp Derneği (AHA) uzlaşi raporunda 27.622 asemptomatik hastayı içeren altı büyük çalışmadan elde edilen veriler toplanmış ve KAK pozitifliği olan hastalar için majör kardiyovasküler olayların göreceli riski hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre KAK skoru 100-400 göreceli risk 4.3 (%95 CI:3.1-6.1); KAK skoru 401-999-göreceli risk 7.2 (%95 CI:5,2-9,9); KAK skoru ≥ 1000 ise göreceli risk 10.8 (%95 CI:4,2-27,7) saptanmıştır. KAK skoru Framingham risk skoru gibi diğer geleneksel skor sistemleri ile karşılaştırıldığında asemptomatik bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite ve KAH'na bağlı mortalitenin bağımsız olarak predikte edilmesi ve KAH riskinin sınıflandırılmasını sağlar. Aterosklerotik olayların %60'ı Framingham risk skoruna göre düşük ve orta riskli olarak kabul edilen hastalarda meydana gelmektedir. Ancak KAK skoru bu riskin yeniden belirlenmesine olanak sağlar. Örneğin; Framingham risk skoruna göre orta riskte olan ve KAK skoru > 300 olan hastalarda yıllık Mİ veya kardiyak nedenli ölüm sıklığı %2.8 olacaktır, bu da onları yüksek risk kategorisine yerleştirir (22,23,24,25).

KAK skoru gibi görüntüleme bulgularının kardiyovasküler risk sınıflamasında önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak Covid-19 gibi kardiyovasküler komorbiditenin yaygın olduğu bir hasta popülasyonundaki rolü bilinmemektedir. Koroner kalsifikasyon aterosklerozun erken döneminde oluşmaya başlar, inflamasyon ve vasküler hasar ile yakından ilişkilidir. Covid-19 tetkiki sırasında çekilen Toraks BT'de görsel Weston Skoru ile hesaplanan koroner arter kalsifikasyon skorunun (KAKS), bu konudaki referans değerlendirme yöntemi olan Agatston Skoru ile yüksek korelasyon gösterdiği bilinmektedir (17).

Toraks BT ayrıca torasik aortun da değerlendirilmesine olanak sağlar. Özellikle aorttaki kalsifiye aterosklerotik plaklar kolaylıkla tespit edilebilir. Vasküler kalsifikasyon ve daha spesifik olarak aort duvarı kalsifikasyonu, damar duvarının aterosklerotik değişiminin son noktasıdır. Ateroskleroz, ileri yaşı, aktif sigara içme, DM, dislipidemi ve HT dahil olmak üzere sistemik aterosklerotik hastalığa neden olan bilinen ve bilinmeyen tüm faktörlerin yaşam boyu yükünü yansıtır. Bu nedenle aortik kalsifikasyon bireysel kardiyovasküler risk faktörleri ve Covid-19'un şiddeti ve prognozu açısından bilgi sağlar ve biyobelirteç olarak kullanılabilir (28).

Son yıllarda EYD ile koroner arter hastalığı, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY ve AF gibi kalp hastalıkları arasında ilişki olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Obezite, EYD' da dengesiz adipogeneze yol açarak proinflatuar sitokinlerin salgılanmasına neden olabilir. Obezite, Tip2 DM, HT ve dislipidemiden oluşan metabolik sendrom (MetS), proinflatuar süreci tetikler ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü oluşturur. MetS , EYD ile ilişkili visceral yağ dokusunun birikimi kardiyometabolik riskin göstergesidir. Obezite, SARS-CoV-2 enfeksiyonun şiddeti için önemli bir risk faktörüdür. Obez hastalarda hastaneye yatış, YBÜ yatış, invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ve ölüm riski daha yüksektir. Visceral adipöz dokunun birikimi, doku disfonksiyonu, adipositlerde morfolojik değişiklikler, fibrozis, adipokinlerin salgılanmasında değişiklik ve artmış inflamasyon ile sonuçlanır. SARS-CoV-2'nin visseral yağda ACE 2 ile birleşmesi, bu enzimin işlevini bozarak anjiyotensin II üretiminin artmasına ve dolayısıyla inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmasına neden olduğu düşünülmektedir. EYD, miyokardiyum ile perikardın visseral tabakası arasında yer alan ektopik bir yağ deposudur (visseral yağ) ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir. EYD, torasik lokalizasyonu nedeniyle obezitenin Covid-19 sonuçları üzerindeki etkilerine aracılık etmede önemli bir rol oynayabilir ve Covid-19'un

kardiyovasküler komplikasyonlarını etkileyebilir. Yağ dokusunun kalınlığı dışında Toraks BT üzerinden HU ile yağ dokusu dansitesi de hesaplanabilmektedir (17,26).

Kardiyak belirteçler (High Sensitive Troponin) miyokardiyal hasar göstergesi olup Covid-19 hastalarında miyokardiyal tutulum, AKS veya Tip-2 Mİ, SKMP gibi pek çok nedenle yükselebilir ancak bu nedenlerin birbirinden ayrımı zordur. AKS tanısında kullanılan eşik değerlerin bu hastalarda da geçerliliğini koruduğu net değildir. Yüksek troponin düzeyinin Covid-19 hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (27).

Covid-19 hastalığının akut kardiyovasküler etkileri tanımlanmış olsa da uzun dönem etkileri araştırılmaya devam edilmektedir. Bu hastalarda hangi hastada kardiyak tutulum olacağı veya ne şekilde olacağı bilinmemektedir. Bu nedenlere dayanarak yapmış olduğumuz uzmanlık tez araştırmasında amacımız; Covid-19 nedeni ile hastanemize başvuran yatarak izlenen hasta popülasyonunda; koroner kalsifikasyon, epikardiyal yağ dokusu, aort kalsifikasyonu, EKG bulguları, kardiyak belirteç düzeyleri ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek demografik ve klinik verilerinin tanımlanması, erken ve orta dönem kardiyovasküler olay yaşama insidansları, kardiyovasküler mortaliteleri, risk prediktörleri ve klinik sonuçlarının belirlenmesidir.

GEREÇLER VE YÖNTEM

1. Hasta Seçimi

Araştırma kapsamında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Arşivi'nden, Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesindeki hasta kayıtlarından ve hastane bilgi sistemindeki epikriz bilgilerinden faydalanılarak tarama yapıldı. e-Nabız ve hastane bilgi sisteminde kayıtlı olan demografik veriler, laboratuvar sonuçları, konsultasyon notları, Toraks BT ve EKG görüntülerine ulaşıldı. Hastalar hastane sisteminde kayıtlı telefon numaralarından aranarak eksik bilgiler tamamlandı. Koroner kalsifikasyon skoru, aort kalsifikasyonu ve epikardiyal yağ dokusu ölçümleri radyoloji görüntüleme sisteminde kayıtlı olan Toraks BT üzerinden radyoloji uzmanı eşliğinde yapıldı. Bu kapsamda retrospektif tarama yöntemi ile 01/03/2020-31/12/2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servis veya Pandemi Polikliniğine başvuran ve Covid PCR testi pozitif gelen 1068 hasta tarandı. Hastane bilgi sistemi üzerinde Toraks BT'lerinin mevcut olmaması, kendilerine veya yakınlarına ulaşılamaması nedeni ile 743 hasta dışlandı. Toplam 325 hasta çalışmaya alındı. Daha sonra hastalar telefon ile arandı ve hayatta kalma, Covid-19 enfeksiyonu sonrası kardiyak semptom ile hastane başvurusu, medikal tedavi veya invaziv işlem gerekliliği güncel olarak kendilerinden veya yakınlarından öğrenildi. Çalışma retrospektif olgu kontrol çalışmasıdır. Çalışma izlem ve akış şemaları Tablo 1 ve Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma izlem şeması

	<i>Mart 2022</i>	<i>Nisan 2022</i>	<i>Mayıs 2022</i>	<i>Haziran 2022</i>	<i>Temmuz 2022</i>	<i>Ağustos 2022</i>					<i>Ocak 2023</i>	<i>Mart 2023</i>
Kaynak tarama												
Planlama												
İzinler - onaylar												
Veri toplama ve değerlendirme												
İstatistiksel çözümleme												
Yazım												

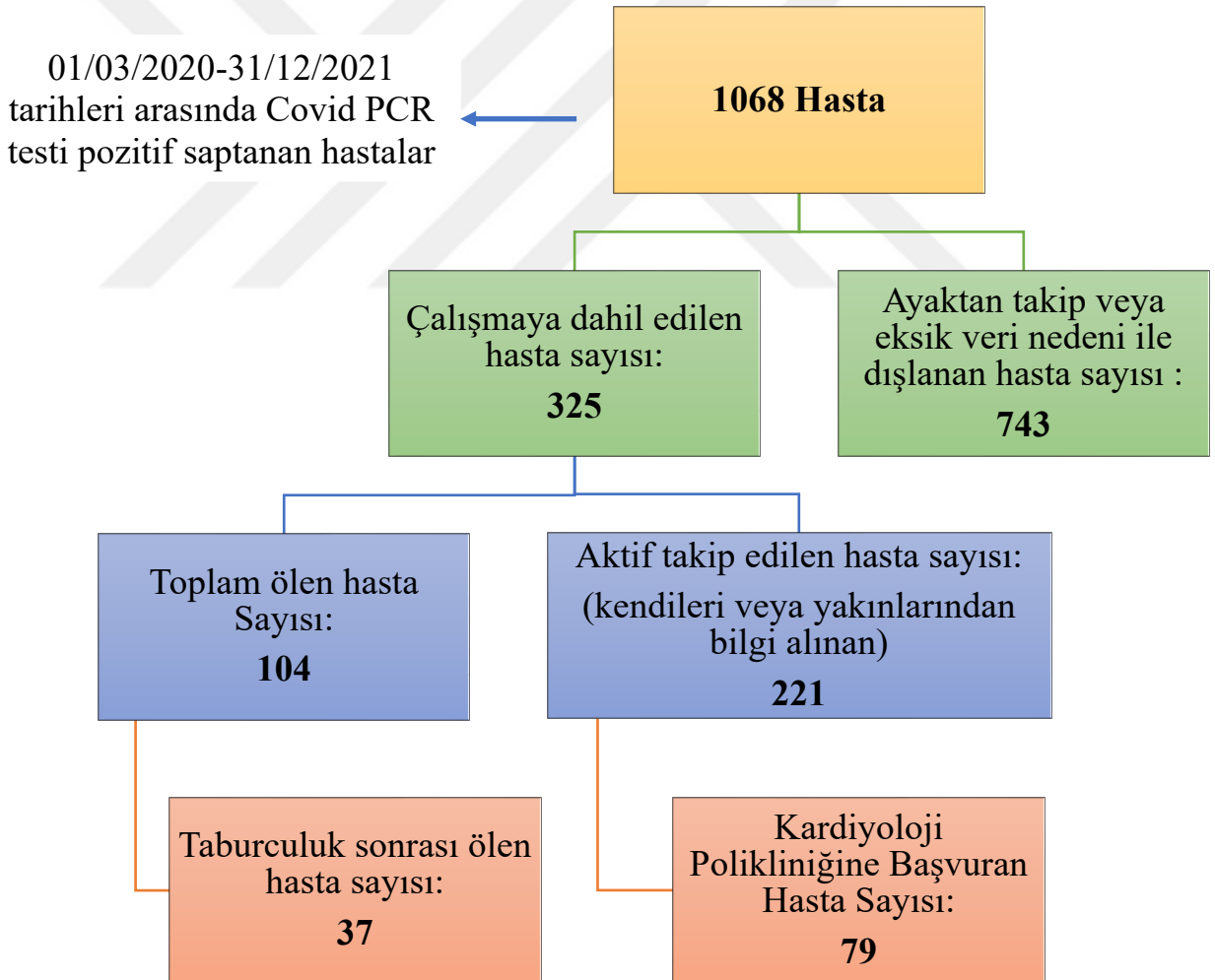
Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Toraks BT ‘si Covid uyumlu raporlanan ve/veya Covid-PCR testi pozitif saptanan 18 yaşından büyük tüm olgular
- Hastanede yatarak takip edilen hastalar (servis ve yoğun bakım ünitesinde)
- Hastane bilgi sistemi veya telefon aracılığı ile kendileri veya yakınlarına ulaşılabilen, bilgi alınabilen hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Beklenen yaşam süresi <1 yıl olan hastalar
- Toraks BT'si Covid uyumsuz raporlanan ve Covid-PCR testi negatif saptanan olgular
- Hastane bilgi sistemi veya telefon aracılığı ile kendileri veya yakınlarına ulaşılamayan, bilgi alınamayan hastalar

Tablo 2: Çalışma İzlem ve Akış Şeması



Hastaların Toraks BT'leri CO-RADS (COVID -19 Reporting and Data System) sınıflamasına göre radyoloji uzmanı eşliğinde sınıflandırıldı. Hastaların Covid-19 enfeksiyonu öncesi veya sonrasında asistan veya uzman kardiyolog tarafından yapılan TTE verileri, hastaneye başvuru anındaki laboratuvar verileri, High sensitif-Troponin (Hs-Troponin) için ayrıca maksimum düzey verisi, geç dönem klinik durumları retrospektif olarak belirlendi. Radyoloji görüntüleme sistemi üzerinden KAKS ve EYD'nun HU ile ölçümü uzman radyolog eşliğinde hesaplandı.

Hastaların bazal karakteristik özellikleri, komorbiditeleri, TTE verileri, hastaneye başvurdaki EKG'leri, başvuruda ve taburculukta kullandıkları medikal ilaçlar, hastane içi mortalite ve morbiditeleri incelendi. Ayrıca uzun dönem takipteki kardiyak sonlanımlar, kardiyoloji polikliniğine başvuru, taburculuk sonrası mortalite de incelendi. Başvuruda kullandıkları ilaçlar; antitrombositer ajanlar (asetilsalisilik asit, klopidoğrel, tikagrelor, prasugrel), antikoagulan ajanlar (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban, dabigatran, varfarin, DMAH), antihipertansifler (ACE-İ, ARB, betabloker (BB), kalsiyum kanal blokeri (CaCB)) , statinler (atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin), antianginaller (ranolazin, isosorbid mononitrat, trimetazidin), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) (sprinolakton, epleronon), loop diüretikler (furosemid, torasemid) ve sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2-İ) (empagliflozin, dapagliflozin) olarak gruplandırıldı.

Hastaların demografik verileri incelenirken; kan basıncı seyri 140/90mmHg üzerinde (Evre-1 ve üzeri) olan veya antihipertansif ilaç alan hastalar HT , HbA1c değeri %6.5 üzeri veya açlık kan şekeri >125mg/dl olan hastalar DM, GFR<60 altında olan (Evre-3 ve üzeri) veya hemodiyaliz alan hastalar Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), FEV1/FVC <%70 olan, Toraks BT görüntüleme bulguları uyumlu olan ya da bronkodilatör ajan kullanan hastalar Kronik Obstruktif Akciğer

Hastalığı (KOA) /Astım, düzenli statin/fenofibrat gibi lipid düşürücü ajan kullanan hastalar Hiperlipidemi (HL), daha önce iskemi ve hemoraji nedeniyle inme öyküsü olan hastalar serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş hasta, biyopsi ile kanıtlanmış tedavi almış veya almamış malignite tanısı olan hastalar onkoloji hastası olarak değerlendirildi.

2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastalara Philips HD11XE, GE- VIVID E95 model cihazlarla ve 2.5-3.5 mHz frekanslı transduserler kullanılarak TTE inceleme yapıldı. İnceleme hasta sırtüstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler bulunarak yapıldı. Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF), sol ventrikül diyastol sonu çapları (LVEDÇ), sol ventrikül sistol sonu çapları(LVESÇ), sol atriyum (LA) çapları, sistolik pulmoner arter basınçları (sPAB), mitral darlığı (MD) ve yetmezliği (MY), aort darlığı (AD) ve yetmezliği (AY) , trikuspid darlığı (TD) ve yetmezliği (TY) gibi kapak fonksiyonları incelendi. Hastaların Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle yatışı öncesinde, yatış esnasında veya taburculuk sonrası yapılan TTE verileri alındı.

3. Laboratuvar Verileri

Hastanemiz laboratuvarı “TS EN ISO 15189- "Tıbbi Laboratuvarlar - Kalite ve Yeterlilik İçin Özel Şartlar” a uygun standarttır. Laboratuvar verilerinin ölçümünde SysmexXE-2100TM otomatik hematoloji analizörü ve Beckman coulter AU5800 cihazı kullanıldı.

Hastalara ait veriler; Kardiyoloji Anabilim Dalı koroner anjiyografi arşivi, hasta dosyaları ve hastanenin bilgisayar kayıt sistemi (PROBEL) ve görüntüleme kayıt sisteminden (SECTRA) elde edildi.

Hastaların hastaneye başvuru anındaki hemoglobulin (gr/dl), WBC ($10^3/uL$), lenfosit ($10^3/uL$), kreatinin (mg/dl), AST(U/L), ALT (U/L), LDH (U/L), ferritin ($\mu g/L$), C-reaktif protein (CRP) (mg/L), hs-Troponin (ng/L), d-dimer ($\mu g/mL$), brain natriüretik peptid (BNP) (pg/m), total kolesterol (TK) (mg/dl), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (mg/dl), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (mg/dl), trigliserid (TG) (mg/dl) değerleri incelendi. Bunun dışında hastanın izlemi sürecince ulaştığı maksimum hs-Troponin (ng/L) düzeyi ve bu süreye ulaşması için geçen süre de çalışmaya dahil edildi.

4. Toraks BT İncelenmesi

Hastalara başvuru anında çekilen Toraks BT görüntülemeleri CO-RADS sınıflamasına göre uzman radyolog tarafından sınıflandırıldı. CO-RADS 1-3 arası negatif tutulum (Hafif), 4-5 arası pozitif tutulum (Orta-Ağır) olarak değerlendirildi (30) (Tablo-3). Ardından Shemesh ve ark. tarafından tanımlanan ve Agatston skoru ile korelasyonu gösterilmiş olan Weston Skorlama yöntemi kullanılarak Görsel CAC hesaplandı. Sağ (RCA), sol ana (LMCA), sol ön inen (LAD) ve sol sirkumfleks (LCx) koroner arterlerin her birine, kalsiyum varlığı ve kapsamı için 0 ile 3 arasında bir puan verildi; 0 (yok), 1 (arter uzunluğunun üçte birinden azı kalsifiye), 2 (üçte ikiden az kireçlenmiş veya 1-3 puan arası) ve 3 (üçte ikiden büyük veya eşit kireçlenmiş). Bu puanlar 4 arter boyunca toplanarak 0 ile 12 arasında bir olası puan

aralığı oluşturuldu. Sonrasında toplam puan aralığına göre tekrar ; kalsifikasyon yok(0), hafif (1-4), orta (5-8), ağır (9-12) olarak sınıflandırıldı (17,29) (Şekil-6).

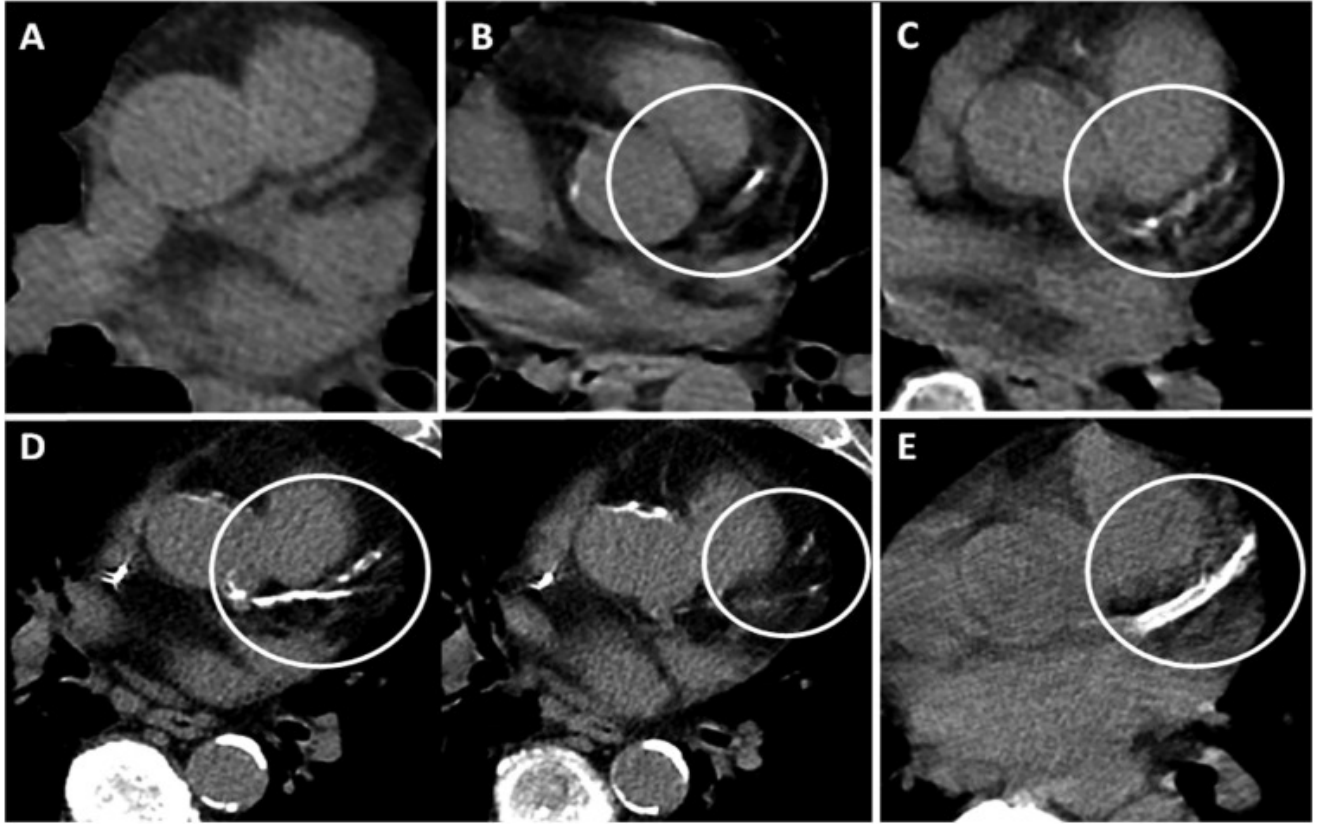
Aort kalsifikasyonu için radyoloji görüntüleme sistemi olan Sectra yazılımında 130 HU dansite ve minimum 0.5mm^3 hacme sahip olan bölgeler parlak olarak gözükmetedir. Asendan aorttan diyaframa kadar olan parlak gözüken aort plağı mevcut ise aort kalsifikasyonu var olarak değerlendirildi. Aort kapak kalsifikasyonları ve abdominal aort ile ilişkili kalsifikasyonlar ölçümlerin dışında tutuldu.

EYD, parietal perikard içinde yer alan ve HU eşiği -190 ila -30 arasında olan tüm dokular olarak kabul edildi. Sağ Atriyoventriküler Oluk ve Anterior Atriyoventriküler Oluk bölgesinde 1cm^2 'lik alanda yapılan ölçümlerin ortalaması alındı. Tüm radyolojik değerlendirmeler radyoloji uzman hekimleri eşliğinde yapıldı (Şekil-7, Şekil-8).

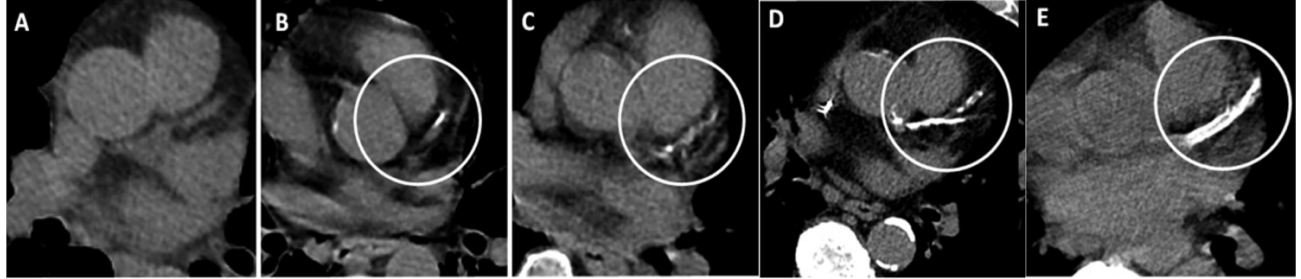
Şekil 6: Weston Skoru ile Görsel Koroner Kalsiyum Skoru ve Aort Kalsifikasyonu Hesaplama

A. LAD için Görsel KAK Hesaplama (Beyaz halka içerisindeki alan)

A: KAK:0 , B: KAK:1, C: KAK:2, D: KAK:3, E: Koroner stent görünümü



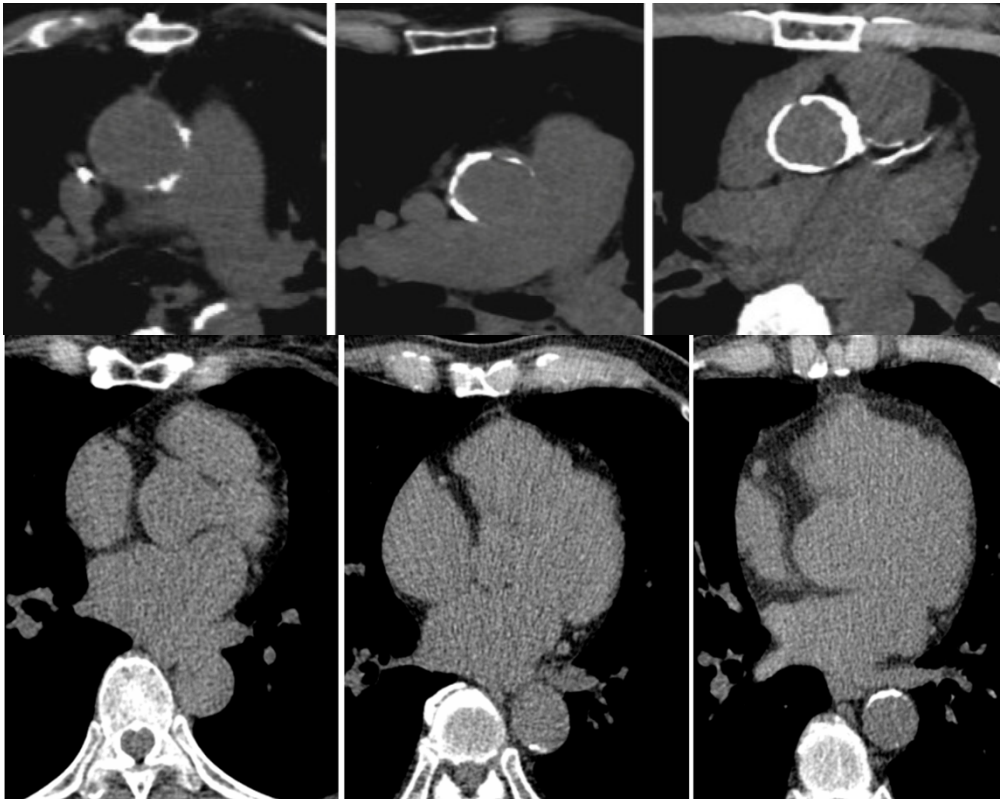
B. Toraks BT- KAK Var/ Yok (+/-) Şeklinde Hesaplanması



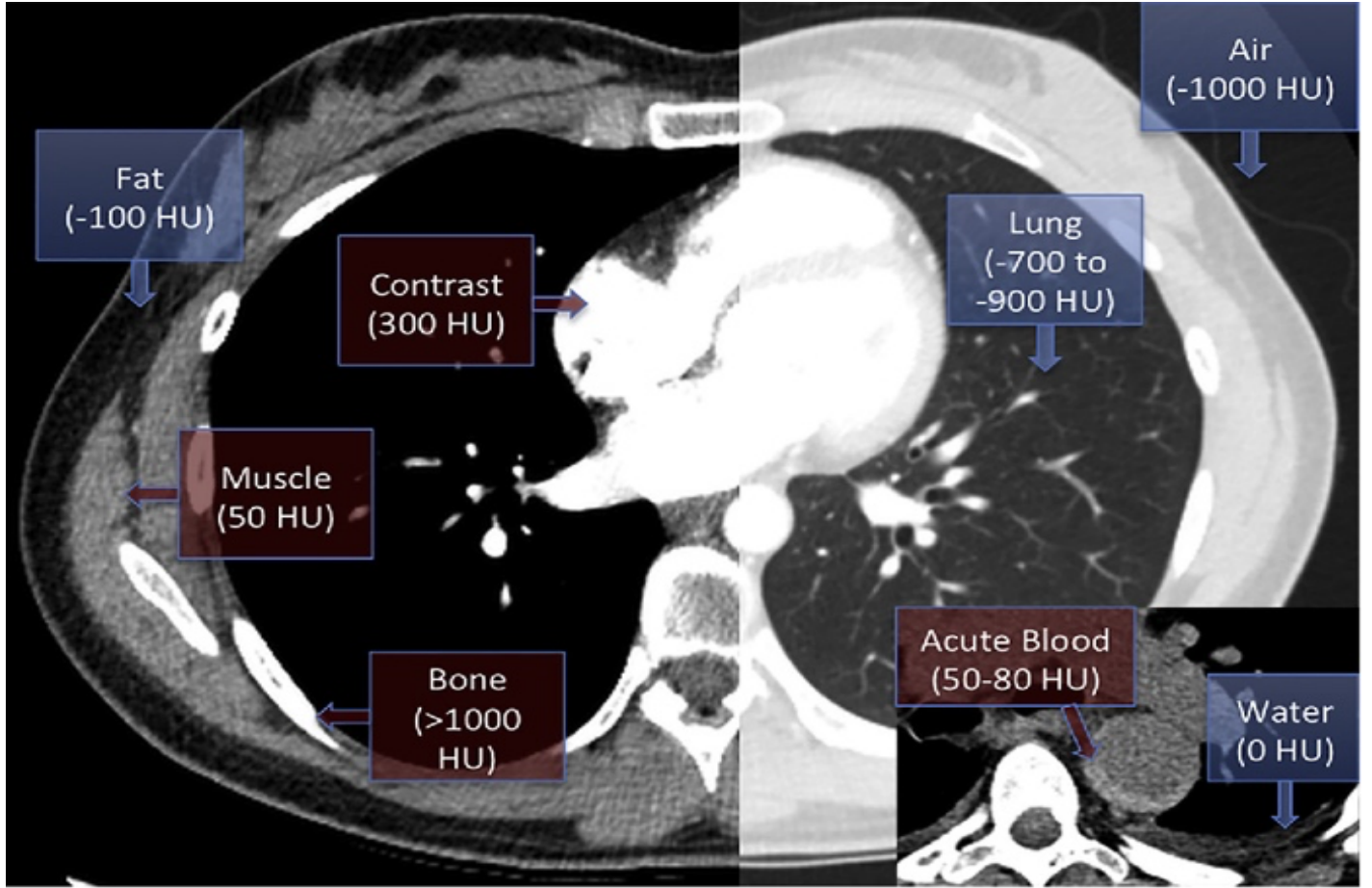
KAKS=0 (-)

KAKS=1 (+)

C. Toraks BT- Aort Kalsifikasyonu Var/ Yok (+/-) Şeklinde Hesaplanması

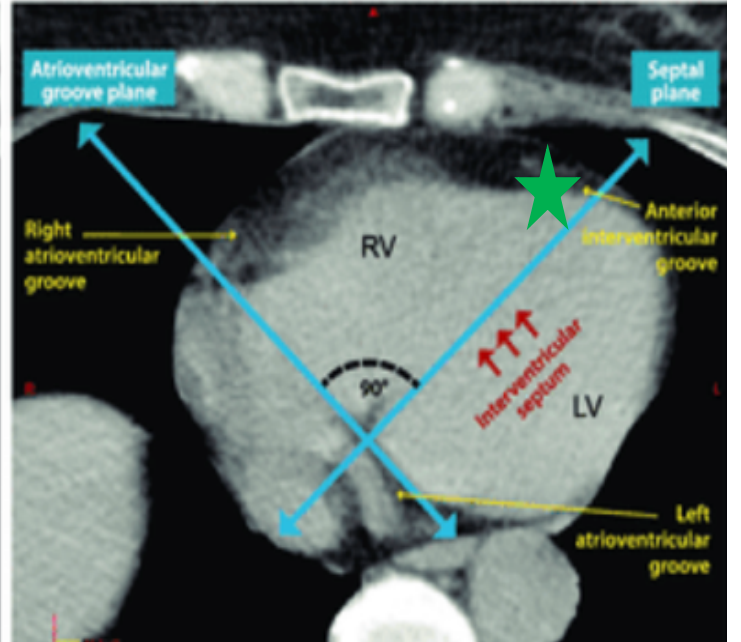
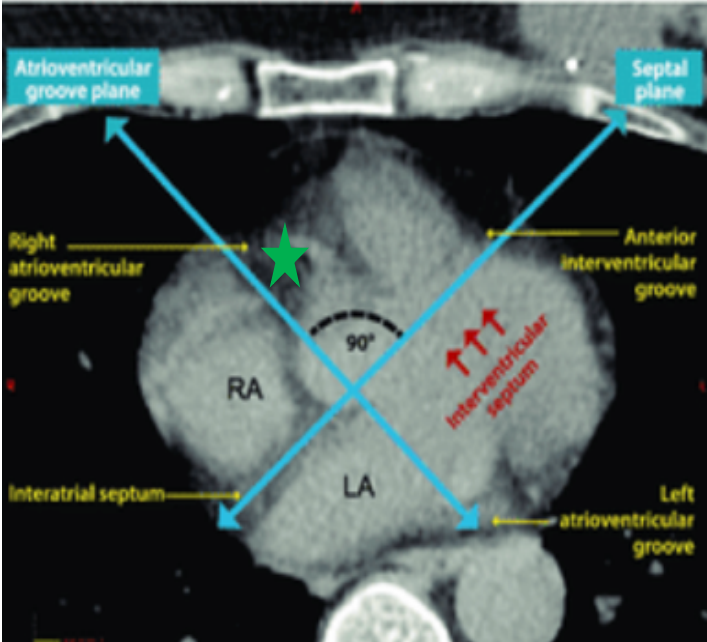
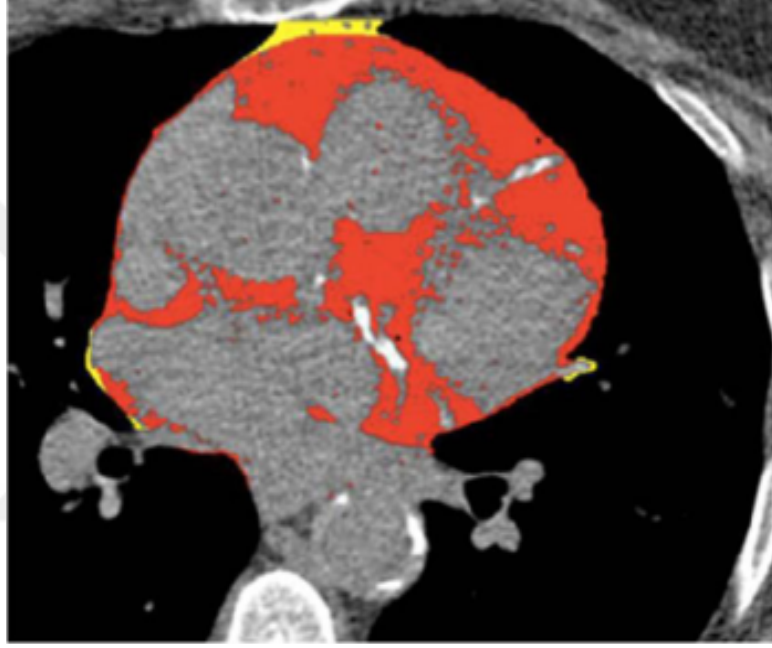


Şekil 7: Hounsfield Unit Değerleri- Toraks BT

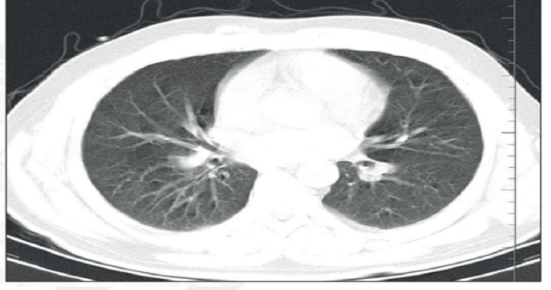
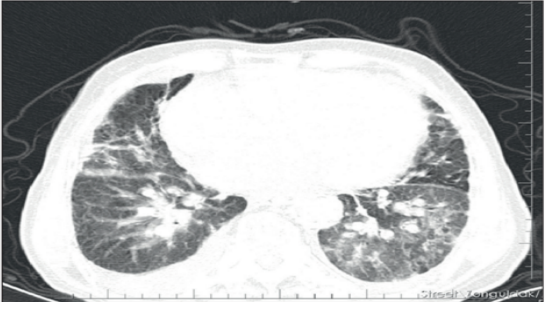
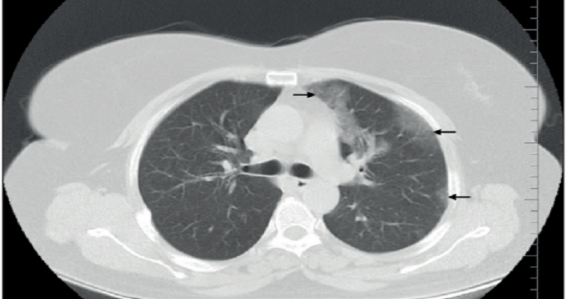


Şekil 8: Epikardiyal Yağ Dokusu- Toraks BT

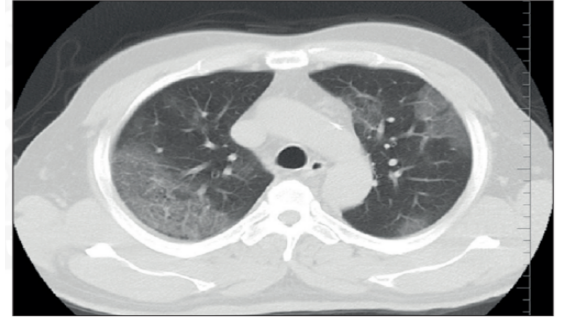
EYD ölçümü: Sağ Atriyoventriküler Oluk (yeşil yıldız) ve Anterior Atriyoventriküler Oluk (yeşil yıldız) bölgesinde 1cm²'lik alanda yapılan ölçümlerin ortalaması (-190 HU ve -30 HU arası değerler)



Tablo 3: CO-RADS sınıflaması (30)

CO-RADS 1: <u>Normal akciğer BT</u> bulguları veya herhangi bir infiltrasyon, tomurcuklanmış ağaç, kalp yetmezliği bulguları, Amfizem, fissür çevresi nodüller ve benign nodüller bu sınıflama içine dahil edilir.	
CO-RADS 2: <u>Covid-19 pnömonisi ile uyumlu değil;</u> ama diğer bronşit, enfeksiyöz bronşiyolit, bronkopnömoni, lobar pnömoni ve pulmoner apse ile uyumlu bulgular; tomurcuklanmış ağaç, sentrilobüler nodüller, bronşektazi, bronş duvarında kalınlaşma, lobar konsolidasyon, kavite olması.	
CO-RADS 3: <u>Covid-19 pnömonisi için şüpheli bulgular.</u> Diğer viral pnömoniler ve atipik etkenlere bağlı da olabilir. Buzlu cam infiltrasyonunun perihiler, sekonder pulmoner lobül veya yaygın olması ile birlikte plevral efüzyon yokluğu, periferik alanların kısmen korunması	
CO-RADS 4: <u>Covid-19 pnömonisi için yüksek olasılıklı infiltrasyonların</u> bulunmasıdır. BT bulguları aslında CO-RADS 5 ile benzer olmakla birlikte unilateral olması, perivasküler kalınlaşma, periferik ve visseral plevraya kadar uzanım gösteren buzlu cam yoğunlukları	

CO-RADS 5: BT bulguları çok yüksek ihtimalle Covid-19 pnömonisi ile uyumludur. Covid-19 pnömonisi için mutlak bulgulardan bilateral fissürlerinde dahil olduğu visseral plevranın yüzeyince uzanımlı buzlu cam infiltrasyonu, konsolidasyon varlığı ve/veya yokluğudur.



5. Hastane İçi ve Taburculuk Sonrası Olayların İncelenmesi

Hastane içi olaylar; SVO-inme, kanama, aritmi, revaskülarizasyon gerektiren AKS ve PE olarak tanımlandı. Hastane bilgi sistemindeki epikriz ve konsültasyon notları tarandı. Takiplerini Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde yaptırmayan hastalar e-nabız sistemi aracılığıyla ve telefon ile aranarak tarandı. Toraks BT vb. görüntülemeleri hastanemizde olan hastalar çalışmaya alındı. Taburculuk sonrası kardiyak semptom ile başvuru, medikal tedavi veya invaziv işlem gerekliliği gibi parametreler güncel olarak e-nabız, hastane bilgi sistemi ve kendileri / yakınları telefonla aranarak öğrenildi.

6. İstatistik

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Hastalara ilişkin demografik ve klinik veriler tanımlayıcı istatistikler ile sonlanımlara ilişkin değerlendirmeler ise karşılaştırmalı analizler uygulanmıştır. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı histogram ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Veriler incelendiğinde

Takip Süresi, Saturasyon, Toraks BT- Kalsiyum Skoru, WBC, Lenfosit, Kreatin, TTE ile değerlendirilen LVEF, AST,ALT, LDH, Ferritin, Hs-Troponin başvuru, pik ve geçen süre, TG, BNP ve D-Dimer verilerinin anormal dağıldığı; Hemogram, TK, HDL, LDL, VKİ, EFT- HU verilerinin ise normal dağıldığı tespit edildi. Sayısal verilerden normal dağılım gösteren değişkenler ortalama standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca (Q1-Q3) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenler birim sayısı (n), yüzde (%) belirtildi. Sürekli değişkenler normal dağılım gösteriyorsa Student T testi, normal dağılım göstermiyorsa Mann Whitney-U, Wilcoxon ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik bağımsız değişkenlerde Pearson Ki-Kare testi, Fischer Exact testi, kategorik bağımlı değişkenlerde McNemar testi ile analiz edildi. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman testleri yapıldı. Sağkalım oranları için Kaplan-Meier yaşam eğrisi ve karşılaştırma için log-rank testi kullanıldı. Tüm nedenlere bağlı mortalite ve komplikasyonların bağımsız prediktörlerinin belirlenmesi amaçlı tek değişkenli ve çok değişkenli binary lojistik regresyon analizi ve kestirim değerinin tespiti için ROC eğrisi analizi kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Skorlama sisteminin. oluşturulmasında Biyoistatistik Analiz Uzmanları ile beraber çalışıldı.

BULGULAR

1. Hasta Seçim Verileri

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Polikliniği veya Acil Servise 01/03/2020-31/12/2021 tarihleri arasında başvuran Covid-19 PCR testi pozitif olan

1068 hasta hastane probel sistemi üzerinden tarandı. Ayaktan takip edilen, Sectra Sistemi üzerine yüklenmiş olan güncel Toraks BT'si mevcut olmayan veya laboratuvar tetkileri eksik olan 743 hasta dışlandı. Kalan 325 hastaya bakıldığında toplam 90 hastanın YBÜ ihtiyacı olduğu, 245 hastanın Toraks BT'sinin Covid açısından Orta/Ağır tutulum gösterdiği izlendi. Mortalite gelişen total hasta sayısı 104 idi, bunların 37'si taburculuk sonrası gerçekleşmiştir. Hastane içi olay geçiren hasta sayısı 51 iken 79 hasta taburculuk sonrası kardiyoloji polikliniğine başvurmuş, 74 hastaya kardiyak inceleme ileri tetkik yapılmış ve bunların 15'ine ise Koroner Anjiyografi (KAG) işlemi uygulanmıştır.

2. Demografik Veriler

Çalışmamızda ortalama takip süresi 12.9 ± 8.9 ay ve maksimum takip süresi 32 aydır. Hastalara ait demografik ve klinik veriler Tablo-4' te sunuldu. Toplam 128 hastanın VKİ verisine ulaşıldı ortalama VKİ 32.2 ± 11.3 saptandı. Hastaların başvuru EKG'lerinde 48 (%14.8) hastada AF izlendi. Bu hastaların 4 tanesi ise Akut AF tanısı aldı.

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

<i>Demografik Veriler</i>	
<i>Yaş, yıl</i>	63 $\pm$ 16
<i>VKİ, kg/m²</i>	32.2 $\pm$ 11.3
<i>Cinsiyet, Kadın, n(%)</i>	135(%41.5)
<i>HT, n(%)</i>	192 (%59.1)

<i>DM, n(%)</i>	101 (%31.1)
<i>KBH, n(%)</i>	66 (%20.3)
<i>KOAH/Astım, n(%)</i>	44 (%13.5)
<i>HL, n(%)</i>	51 (%15.7)
<i>Sigara, n(%)</i>	148 (%45.5)
<i>Malignite, n(%)</i>	45 (%13.8)
<i>SVO, n(%)</i>	35 (%10.7)
<i>KAH, n(%)</i>	43 (%13.2)
<i>EKG, SR izlenen, n(%)</i>	277 (%85.2)
<i>Kalp Hızı>100 v/dk, n(%)</i>	86 (%26.5)
<i>ASA kullananlar, n(%)</i>	56 (%17.2)
<i>P2Y12 inhibitörü kullananlar, n(%)</i>	22 (%6.8)
<i>OAK kullananlar, n(%)</i>	22 (%6.8)
<i>DMAH kullananlar, n(%)</i>	42 (%12.9)
<i>ACE-İ kullananlar, n(%)</i>	31(%9.5)
<i>ARB kullananlar, n(%)</i>	25 (%7.7)
<i>BB kullananlar, n(%)</i>	58 (%17.8)

<i>CaCB kullananlar, n(%)</i>	29 (%8.9)
<i>Statin kullananlar, n(%)</i>	45 (%13.8)
<i>Anti-Anginal kullananlar, n(%)</i>	8 (%2.5)
<i>MRA kullananlar, n(%)</i>	10 (%3)
<i>Loop Diüretik kullananlar, n(%)</i>	34 (%10.5)
<i>SGLT-2-İ kullananlar, n(%)</i>	12 (%3.7)

2.1. Mortalite Gelişimi Açısından Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Ölüm gelişen hastalarda; yaş daha ileri ($p=0.005$), VKİ daha düşük ($p=0.027$), HT ($p=0.022$), KBH ($p<0.001$), Malignite ($p<0.001$), SVO ($p=0.0489$), KAH ($p=0.029$) daha sık idi. SR dışı EKG ($p=0.001$) daha fazla, kalp hızı daha yüksek ($p<0.001$), YBÜ ihtiyacı ($p<0.001$) ve hastane içi olay yaşama sıklığı ($p<0.001$) daha fazla idi (Tablo-5).

Başvurudaki ilaç verileri değerlendirildiğinde; mortalite gelişen hastalarda ASA kullanımı daha az ($p<0.001$), DMAH kullanımı daha az ($p=0.022$) idi. ACE-İ ($p=0.001$), ARB ($p<0.001$), BB ($p<0.001$), CaCB ($p=0.009$) ve statin ($p<0.001$) kullanımı da ölüm gelişen grupta daha az saptandı (Tablo-5).

Tablo 5: Ölüm Gelişen ve Sağ Kalan Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Ölüm Gelişen Hastalar	Sağ Kalan Hastalar	P değeri
	n:104	n:221	
Yaş, yıl	70.9±12.2	57.5±14.3	0.005
VKI, kg/m2	24.5±12.0	32.7±11.1	0.027
Cinsiyet, Erkek, n(%)	65 (62.5)	125 (56.6)	0.31
HT, n(%)	72 (69)	120 (55)	0.011
DM, n(%)	35 (34)	66 (30)	0.49
KBH, n(%)	39 (37.5)	27 (12)	<0.001
KOAH/Astım, n(%)	16 (15.4)	28(12.6)	0.50
HL, n(%)	15(14.4)	36 (16)	0.66
Sigara, n(%)	52 (50)	96 (43.4)	0.26
Malignite, n(%)	29 (27.8)	16 (7.2)	<0.001
SVO, n(%)	17 (16.3)	18 (8)	0.048
KAH, n(%)	20 (19)	23(10.4)	0.029

EKG, SR olmayan, n(%)	26 (25)	23(10.4)	0.001
Kalp Hızı, >100 v/dk, n(%)	49 (47)	37(16.7)	<0.001
YBÜ ihtiyacı olanlar, n(%)	72 (69)	12 (5.4)	<0.001
Hastane içi olay yaşayanlar, n(%)	29 (28)	22 (10)	<0.001
ASA kullananlar, n(%)	4 (3.8)	52 (23.5)	<0.001
P2Y12 kullananlar, n(%)	3 (2.8)	19(8.5)	0.056
OAK kullananlar, n(%)	4(3.8)	18(8)	0.150
DMAH kullananlar, n(%)	7(6.7)	35 (15.8)	0.022
ACE-İ kullananlar, n(%)	2(1.9)	29 (13)	0.001
ARB kullananlar, n(%)	0 (0)	25(11.3)	<0.001
BB kullananlar, n(%)	7 (6.7)	51 (23)	<0.001
CaCB kullananlar, n(%)	3(2.8)	26 (12)	0.009
Statin kullananlar, n(%)	4(3.8)	41 (18.5)	<0.001
Anti-Anginal kullananlar, n(%)	1(0.96)	7 (0.03)	0.231
MRA kullananlar, n(%)	1(0.96)	7 (0.03)	0.231
Loop diüretik kullananlar, n(%)	10 (9.6)	24 (11)	0.732
SGLT-2-İ kullananlar, n(%)	2 (1.9)	10 (0.05)	0.246

*: ortalama ± standart sapma, †: medyan ;(çeyreklerarası aralık)

2.2. YBÜ İhtiyacı Açısından Demografik Verilerin Karşılaştırılması

YBÜ ihtiyacı gelişen hastalarda yaş daha ileri ($p<0.001$), KBH ($p<0.001$), Malignite ($p<0.001$) daha sık saptandı. Sigara kullanan ($p=0.048$) ve kalp hızı >100 v/dk ($p<0.001$) olan hastaların YBÜ ihtiyacı daha fazla idi. ASA ($p=0.018$), OAK ($p=0.002$) ve BB ($p=0.002$) kullanan hastalarda YBÜ ihtiyacı gelişmi daha az saptandı (Tablo-6).

Tablo 6: YBÜ İhtiyacı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	YBÜ İhtiyacı Gelişen Hastalar n:84	YBÜ İhtiyacı Gelişmeyen Hastalar n:241	P değeri
Yaş,yıl	68.7±13.7	60.9±16.7	<0.001
Sigara, n(%)	49(54.4)	98 (42)	0.048
KBH, n(%)	32 (35.5)	34 (14.6)	<0.001
Malignite, n(%)	22 (24.4)	22 (9.5)	<0.001
Kalp Hızı, >100 v/dk, n(%)	45 (50)	40(17)	<0.001
ASA kullananlar, n(%)	8(8.8)	46 (20)	0.018

OAK kullananlar, n(%)	0 (0)	22(9.5)	0.002
BB kullananlar, n(%)	6 (7)	50(21.5)	0.002
ARB kullananlar, n(%)	2 (2.2)	23(10)	0.021
CaCB kullananlar, n(%)	2(2.2)	27 (11.6)	0.008
Statin kullananlar, n(%)	6(7)	39 (17)	0.018
Loop diüretik kullananlar,n(%)	3 (3.5)	31 (13)	0.009

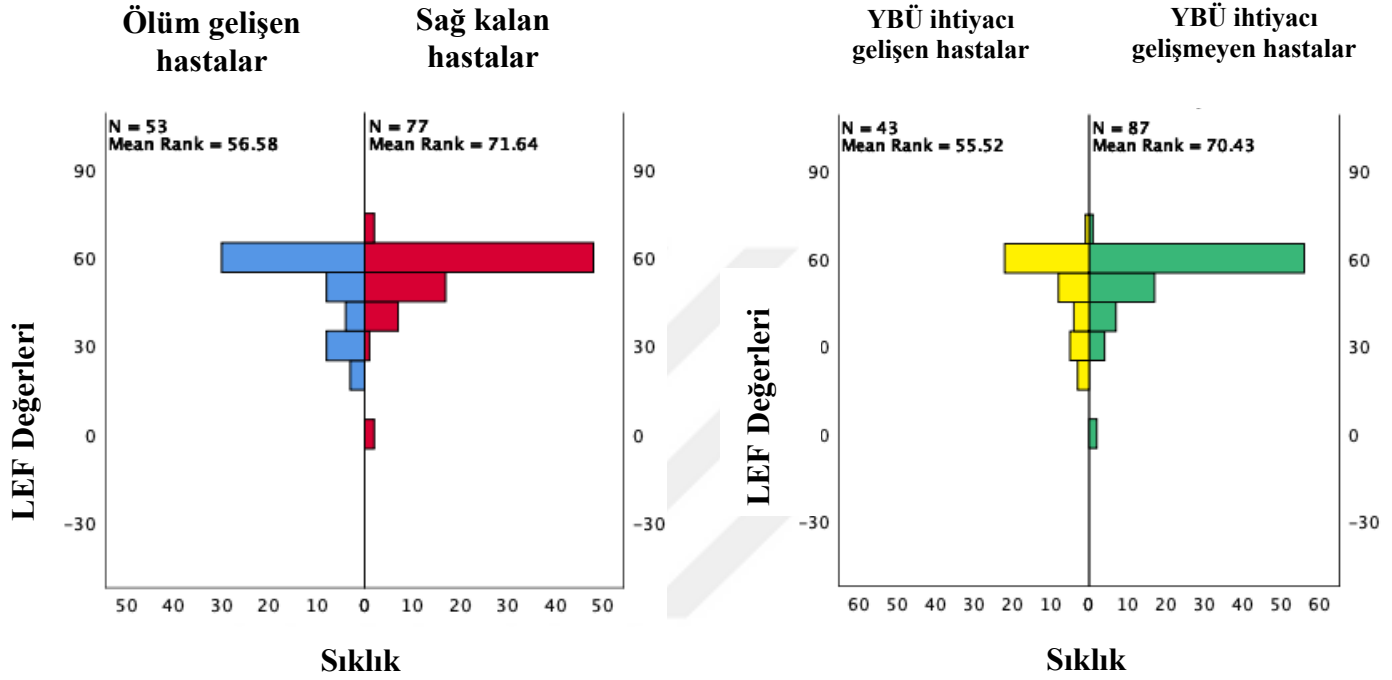
*: ortalama $\pm$ standart sapma, †: medyan ;(çeyreklerarası aralık)

3. Ekokardiyografik Bulgular

Covid-19 nedeni ile hastanemize, başvuran 325 hastadan 130 tanesinin güncel TTE verisine ulaşıldı, ortalanca LVEF değerleri $\%50.8 \pm 13$ olarak hesaplandı.

LVEF düşük olan hastaların mortalitesi ($p=0.017$) ve YBÜ ihtiyacı ($p=0.024$) daha yüksek saptandı (Şekil-9). Hastalar kapak patolojileri açısından değerlendirildi. Ciddi AD saptanan 6 hastanın 4'ünde, ciddi AY saptanan 6 hastanın 4'ünde ölüm gelişti. Ciddi MY saptanan 8 hastanın 4'ünde, ciddi TY saptanan 16 hastanın ise 11'inde ölüm gelişti ($p=0.15$).

Şekil 9: Ölüm ve YBÜ İhtiyacı Gelişimine Göre LVEF Değerlerinin Karşılaştırılması



4. Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Hemoglobin ortalama değeri 12 ± 2.2 gr/dl, WBC ortalama değeri $9 \pm 10.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (minimum 0.6, maksimum 135), lenfosit ortalama değeri $15.7 \pm 14.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (minimum 0.4, maksimum 100), kreatin ortalama değeri 1.3 ± 1.4 mg/dl (minimum 0.3, maksimum 11), AST ortalama değeri 36 ± 409 U/L (minimum 8, maksimum 5708), ALT ortalama değeri 28 ± 379 U/L (minimum 3, maksimum 6350), LDH ortalama değeri 345 ± 1270 U/L (minimum 102, maksimum 20745), ferritin ortalama değeri 338 ± 1065 $\mu\text{g/L}$ (minimum 14, maksimum 11845), CRP ortalama değeri 87 ± 93

mg/L (minimum 1, maksimum 682), başvuru anındaki hs-Troponin ortanca değeri 7 ± 1438 ng/L (minimum 5, maksimum 15000), maksimum hs-Troponin ortanca değeri 15 ± 5945 ng/L (minimum 5.6 , maksimum 71118), maksimum hs-Troponin düzeyine ulaşması için geçen süre için ortanca değer 5 ± 5.48 gün (minimum 1 , maksimum 30 gün), BNP için ortanca değer 131 ± 1103 pg/m (minimum 1 , maksimum 5000), D-Dimer için ortanca değer 1.4 ± 6.8 ($\mu\text{g/mL}$ (minimum 0.2 , maksimum 36), TG için ortanca değer 115 ± 114 mg/dl (minimum 35 , maksimum 1060), TK için ortalama değer 189 ± 60 mg/dl (minimum 60 , maksimum 565), HDL için ortalama değer 47 ± 17 mg/dl (minimum 16, maksimum 105), LDL için ortalama değer 111 ± 43 mg/dl (minimum 22 , maksimum 304) olarak saptandı. Hastaların başvuru saturasyonu için ortanca değer $\%92\pm4.9$ (minimum 71, maksimum 99) olarak belirlendi.

4.1. Mortalite Gelişimi Açısından Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Ölüm gelişen ve sağ kalan hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Hemoglobin ($p<0.001$), lenfosit ($p<0.001$) ve saturasyon ($p<0.001$) değerleri düşük olan; WBC ($p<0.001$), kreatin ($p<0.001$), AST ($p=0.003$), LDH ($p<0.001$), ferritin ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$), hs-Troponin ($p<0.001$), BNP ($p=0.001$) ve D-Dimer ($p<0.001$) değerleri yüksek olan hastalarda ölüm daha sık gerçekleşti (Tablo-7).

Tablo 7: Ölüm Gelişen ve Sağ Kalan Hastaların Laboratuvar ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

	Ölüm Gelişen Hastalar	Sağ Kalan Hastalar	P değeri
	n:104	n:221	
Hemoglobin, g/dl	10.7±2.1	12.6±2	<0.001
TK, mg/dl	167±70	199±50	0.001
HDL, mg/dl	40.6±14.7	50.6±17	<0.001
LDL, mg/dl	98±47	118±39.6	0.004
TG, mg/dl	111 (85-165)	117 (89-192)	0.343
WBC, 10³/uL	10 (5.4-10.8)	6.4(4.6-8.8)	<0.001
Lenfosit, 10³/uL, n(%)	7.1 (3.2-12.5)	15.1 (8.5-24.7)	<0.001
Kreatin, mg/dl	1.3 (0.8-2.4)	0.8 (0.6-1)	<0.001
AST, U/L	45 (27-72)	34 (24-59)	0.003
ALT, U/L	26 (15-41)	29(18-49)	0.176
LDH, U/L	449 (335-592)	297 (229-413)	<0.001
Ferritin, ml/N	637 (273-1355)	276 (131-550)	<0.001

CRP, mg/L	129 (58-201)	75 (20-123)	<0.001
hs-Troponin-Başvuru, ng/L	21.5 (10-59)	5.6 (5.6-10)	<0.001
hs-Troponin-Max, ng/L	139 (38-629)	8 (5.6-19.5)	<0.001
hs-Troponin-Pik Süresi, gün	6 (4-10)	5 (3-7)	0.001
BNP, µg/L	272 (86-1046)	69 (28-324)	0.001
D-Dimer, µg/L	4 (1.6-8.7)	1.1 (0.6-2)	<0.001
Saturasyon, %	89 (85-92)	94 (92-96)	<0.001

*: ortalama $\pm$ standart sapma, †: medyan ;(çeyreklerarası aralık)

4.2. YBÜ İhtiyacı Açısından Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

YBÜ ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Saturasyon ($p<0.001$), lenfosit düzeyi ($p<0.001$) ve hemoglobin (11.1 vs 12.3 , $p<0.001$) daha düşük olan hastalarda YBÜ ihtiyacı daha fazla saptandı. Ferritin ($p<0.001$), LDH ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$), WBC ($p<0.001$), AST ($p=0.001$), kreatin ($p<0.001$), başvuru/ maksimum hs-Troponin ($p<0.001$) ve D-Dimer ($p<0.001$) ise yüksek olan hastalarda YBÜ ihtiyacı daha fazla idi.

4.3. Hastane İçi Olay Gelişimi Açısından Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Hastane içi olay yaşayan hastalarda hemoglobin (11.2 vs 12.1, $p=0.011$), HDL (41 vs 48.5, $p=0.033$) ve saturasyon ($p=0.007$) daha düşük saptandı. Ayrıca WBC ($p=0.006$), AST ($p=0.011$), başvuru/maksimum hs-Troponin ($p<0.001$), D-Dimer ($p=0.001$) ve BNP ($p=0.033$) değerleri daha yüksek olan hastalarda hastane içi olay daha fazla idi.

5. Toraks BT – Görüntüleme Bulguları

5.1. Mortalite Gelişimi Açısından Toraks BT- Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların Toraks BT'leri CO-RADS sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Covid enfeksiyonu açısından tutulumu orta-ağır olarak değerlendirilen hastalarda ölüm daha sık izlendi (%85.5 vs %70.5, $p=0.003$) (Tablo-8). Toplam 80 (%24.6) hastanın Toraks BT'si hafif, 175 hastanın orta (%53.8), 70 (%21.5) hastanın ağır olarak raporlandı ve gruplar arasında ölüm açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.001$).

Hastaların Toraks BT'lerindeki koroner arter kalsifikasyonları (KAK) değerlendirildi. Toplam 141 hastada KAK saptanmadı. Weston Görsel Skorlama sistemine göre ortalama KAK 2.3 ± 2.7 saptandı (minimum 0, maksimum 12) (Şekil-10). Hastalar aort kalsifikasyonu açısından değerlendirildi ve 136 hastada aortta

kalsifikasyon saptanmadı. KAK (%81 vs % 45, $p<0.001$) ve aort kalsifikasyonu (%82.7 vs %46.6, $p<0.001$) mevcut olan hastalarda ölüm daha sıklıkla (Tablo-8).

Hastaların Toraks BT'lerinde sağ atriyoventriküler olukta 1cm^2 alandan yapılan ortalama EYD ölçümlerine bakıldığında ortalama değer -87.8 ± 16.9 (minimum -130 maksimum -40) olarak saptandı. EYD dansitesi yüksek olan hastalar daha mortal (82.7 vs -90.2 , $p<0.001$) idi (Tablo-8).

Tablo 8: Ölüm Gelişen ve Sağ Kalan Hastaların Toraks BT Bulgularının Karşılaştırılması

	Mortalite Gelişen Hastalar n:104	Sağ kalan Hastalar n:221	P değeri
Toraks BT- Covid Tulumu, Orta-Ağır, n(%)	89 (%85.5)	156 (%70.5)	0.003
Toraks BT- KAK saptananlar, n(%)	84 (%81)	100 (%45)	<0.001
Toraks BT-Weston Skoru	3.5 (1-6.7)	0 (0-3)	<0.001
Toraks BT-Aort kalsifikasyonu saptananlar, n(%)	86 (%82.7)	103 (%46.6)	<0.001
Toraks BT- EYD, HU	-82.7 ± 15.9	-90.2 ± 16.5	<0.001

*: ortalama $\pm$ standart sapma, †: medyan ;(çeyreklerarası aralık) ,BT: Bilgisayarlı Tomografi, KAK: Koroner Arter Kalsifikasyonu, EYD: Epikardiyal Yağ Dokusu, HU: Hounsfield Unit.

5.2. YBÜ İhtiyacı Açısından Toraks BT- Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması

Toraks BT Covid Tutulumu Orta Ağır saptanan hastalarda YBÜ ihtiyacı daha sık gelişti (%90 vs %70, $p<0.001$). YBÜ ihtiyacı gelişen hastalarda ise koroner kalsifikasyon (%69 vs %52, $p<0.005$) , aort kalsifikasyonu (%73 vs %52, $p=0.001$) daha yüksek oranda saptandı. YBÜ ihtiyacı gelişen hastalarda EYD dansitesi de daha yüksekti (-83.9 vs -89.2, $p=0.010$) (Tablo-9).

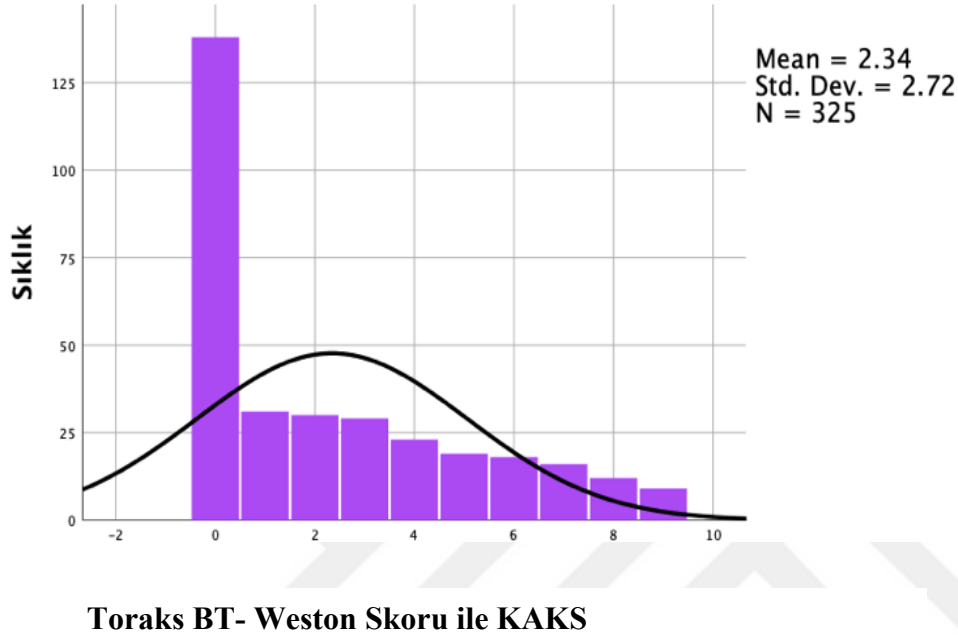
Aort kalsifikasyonu mevcut olan ($p=0.05$) ve EYD dansitesi ($p=0.006$) daha yüksek olan hastalarda hastane içi olay da daha fazla izlendi.

Tablo 9: YBÜ İhtiyacı Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Toraks BT Bulgularının Karşılaştırılması

	YBÜ İhtiyacı Gelişenler n:84	YBÜ İhtiyacı Gelişmeyenler n:241	P değeri
Toraks BT-Covid Tulumu, Orta-Ağır, n(%)	81 (%90)	162 (%70)	<0.001
Toraks BT- KAK saptananlar, n(%)	62 (%69)	120 (%52)	<0.005
Toraks BT-Aort kalsifikasyonu saptananlar, n(%)	66 (%73)	121 (%52)	0.001
Toraks BT- EYD, HU	-83.9±16.7	-89.2±16.5	0.010

*: ortalama ± standart sapma, †: medyan ;(çeyreklerarası aralık) ,BT: Bilgisayarlı Tomografi, KAK: Koroner Arter Kalsifikasyonu, EYD: Epikardiyal Yağ Dokusu, HU: Hounsfield Unit.

Şekil-10: Toraks BT Weston Skoru Histogram Eğrisi

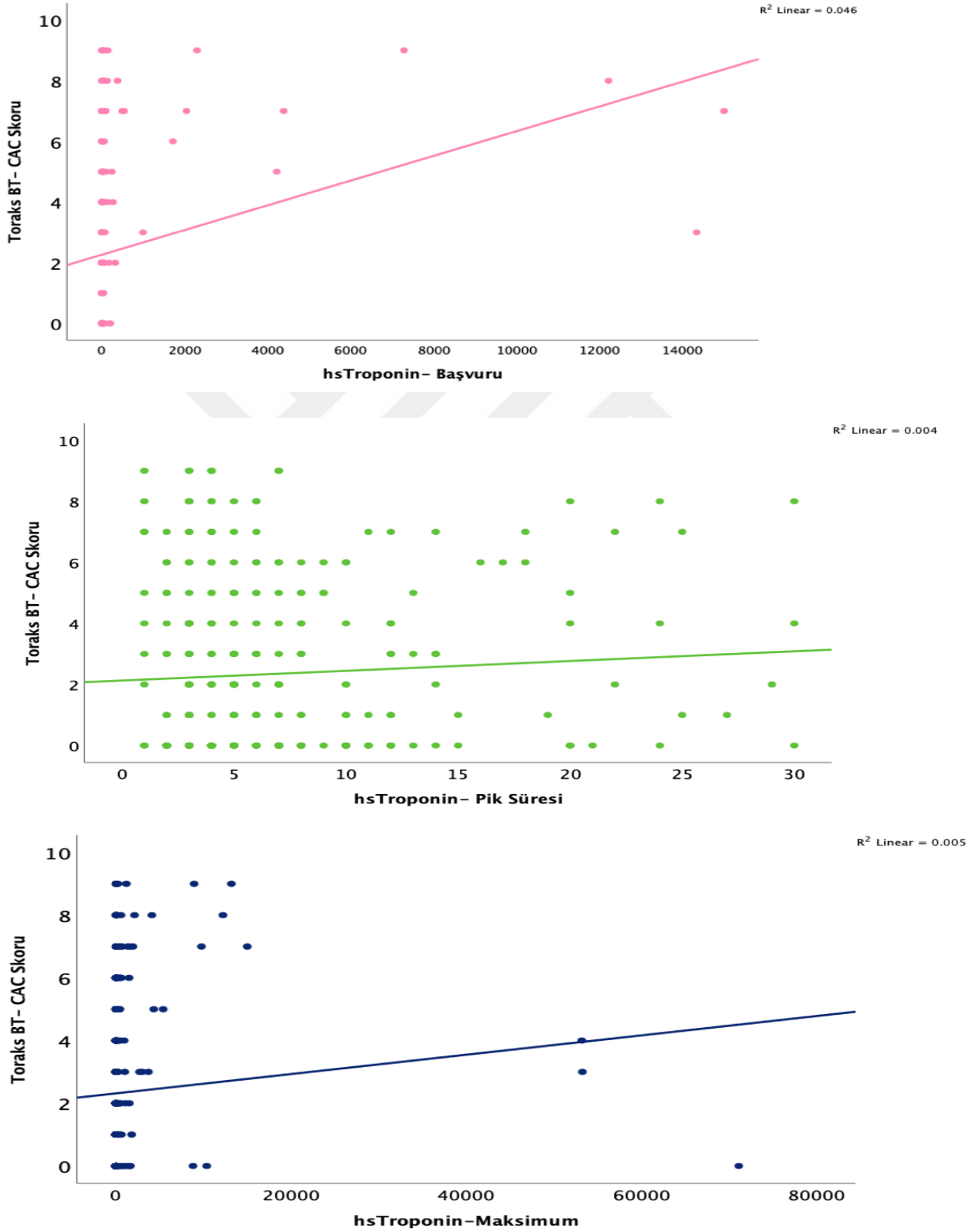


5.3. Toraks BT- Görüntüleme Bulguları Korelasyon Analizi

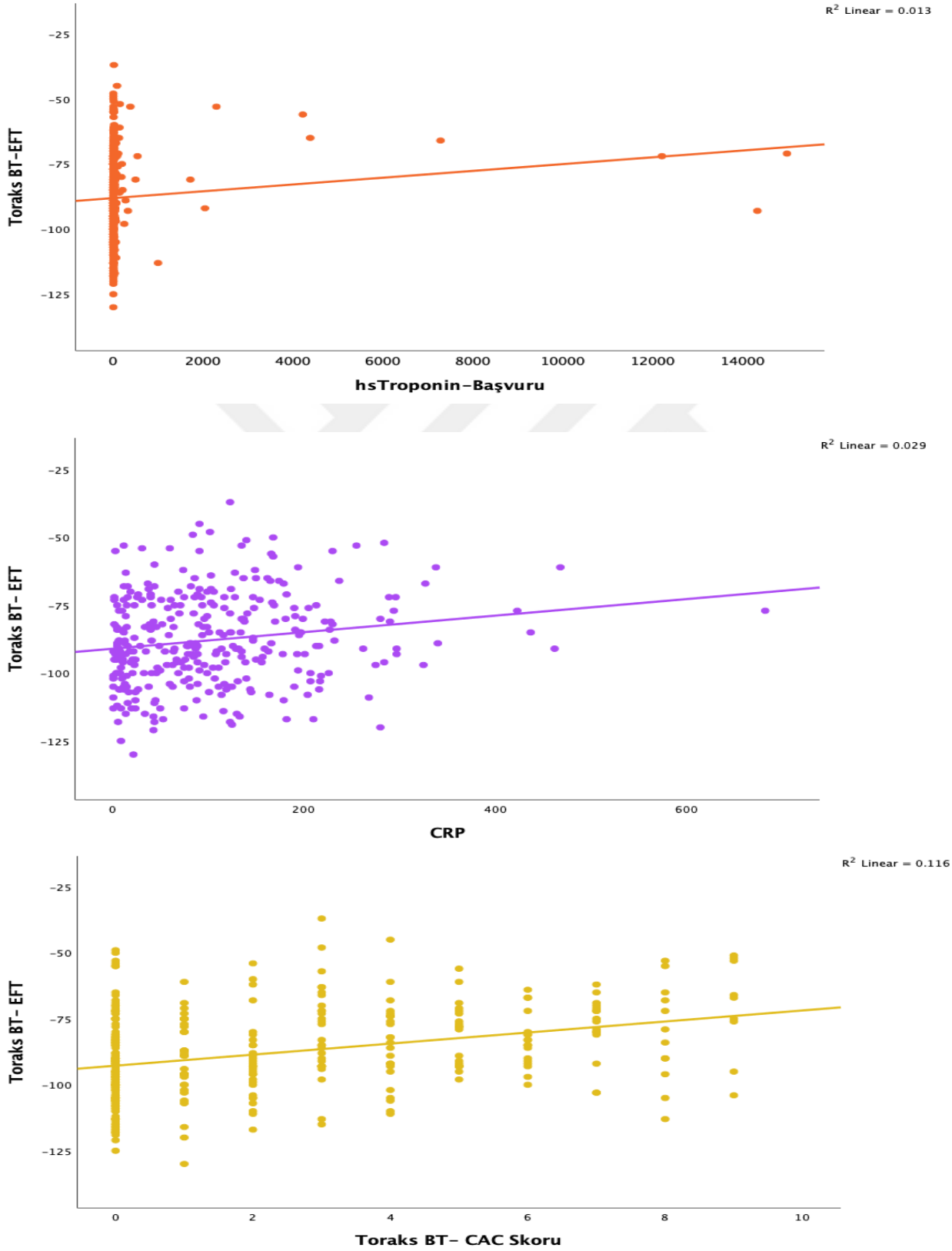
Toraks BT- KAK skorunun EYD ile orta ($r=0.34$), başvuru ve pik hs-Troponin ile iyi ($r=0.54$, $r=0.48$), hs-Troponin pik yapma süresi ($r=0.1$) ile ise kötü dereceli korelasyon gösterdiği bulundu (Şekil-11).

EYD ile yaş, WBC, Ferritin düzeyi, CRP düzeyi ve başvuruda ölçülen hs-Troponin düzeyi zayıf korelasyon gösterirken, Toraks BT-KAK skoru ile orta dereceli korelasyon saptanmıştır. EYD ve lipid parametreleri, VKİ, DM, HL arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Şekil-13).

Şekil 11: Toraks BT KAKS Korelasyon Analizleri



Şekil 12: Toraks BT EYD Korelasyon Analizleri



6. Komplikasyonlar ve Taburculuk Sonrası İzlem

Covid-19 nedeniyle hastanemizde izlenen 325 hastadan yatışları süresince olay yaşayanların sayısı 51 saptandı. SVO 13, kanama 8 , yeni gelişen ritm bozukluğu 15 (AT, AF, VT, VF), revaskülarizasyon gerektiren AKS 9 ve PE 5 hastada gelişti. Hastane içi olay yaşayan ve yaşamayanlar hastaların demografik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının karşılaştırılması Tablo-10'da sunulmuştur.

Tablo 10: Hastane İçi Olay Yaşayan ve Yaşamayan Hastaların Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

	Hastane İçi Olay Yaşayanlar n:51	Hastane İçi Olay Yaşamayanlar n:274	P değeri
VKİ, kg/m ²	26.5±12.0	33±11.1	0.029
EKG- SR olmayan, n(%)	20 (%39)	29(%10.5)	<0.001
Kalp Hızı >100 v/dk, n(%)	22 (%43)	64(%23.3)	0.003
Yaş, yıl	68.4±16	62.1±16	0.011
Saturasyon, %	90 (85-94)	92 (89-96)	0.007
Hemoglobin, mg/dl	11.2 ±2.2	12.1±2.2	0.006
WBC,10 ³ /uL	9.4 (5.7-15)	6.6 (4.8-10)	0.006

AST, U/L	50 (28-72)	35 (24-53)	0.011
BNP, µg/L	328(107-1260)	104 (54-550)	0.033
D-Dimer, µg/L	3 (1.2-7.6)	1.3 (07-3.7)	0.001
hsTroponin- Başvuru ng/L	16 (6-36)	6 (5.6-17)	<0.001
hsTroponin- Maksimum ng/L	89 (18-1632)	12 (5.6-54)	<0.001
Toraks BT-KAK, n(%)	3 (0-6)	1 (0-4)	0.028
Toraks BT- EFT, HU	-81.9 ±14.6	-88.9±16.8	0.006
Toraks BT-Aort kalsifikasyonu (+/-), n(%)	36 (%70.5)	153 (%56)	0.050
OAK kullananlar, n(%)	7 (%13.8)	15 (%5.5)	0.015
Aort Darlığı (4+/-), n(%)	4 (%12.5)	2 (%2)	0.031

*: ortalama ± standart sapma, †: medyan ;(çeyreklerarası aralık)

Taburculuk sonrası 79 hasta Kardiyoloji Polikliniklerine başvurdu. Angina ile başvuran 44 hasta mevcuttu. Kardiyak değerlendirme yapılan 74 hastadan; 51 hastaya TTE, 10 hastaya efor testi /holter, 6 hastaya KAG, 7 hastaya ise KBTA yapıldığı tespit edildi.

Hastaların taburculuk sonrası izlemlerine bakıldığında taburculuk sonrası koroner anjiyografi yapılan hastalarda HT, KOAH daha fazla izlendi. Taburculuk sonrası polikliniğe başvuran veya kardiyak muayene ile değerlendirilen hastalarda

saturasyon ($p=0.047$) ve lenfosit daha düşük ($p=0.023$), D-Dimer daha yüksek ($p=0.008$) saptandı. HT, KOAH, HL ve KAH mevcut olan hastaların polikliniğe daha sık başvurdukları ve daha fazla kardiyak değerlendirilmeden geçtikleri belirlendi.

7. Sağ Kalım Analizleri

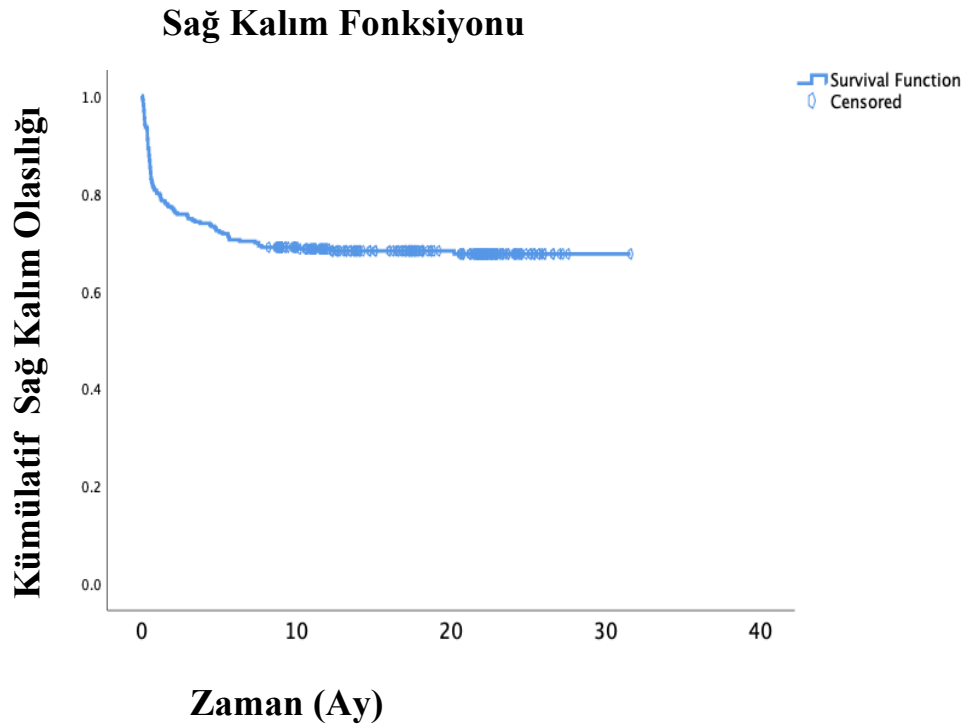
Çalışmamıza dahil edilen 325 hastada 12.9 ± 8.9 aylık takip süresince 104 (%32) hastada ölüm gelişti.

10.günde mortalite %6.7'sinde

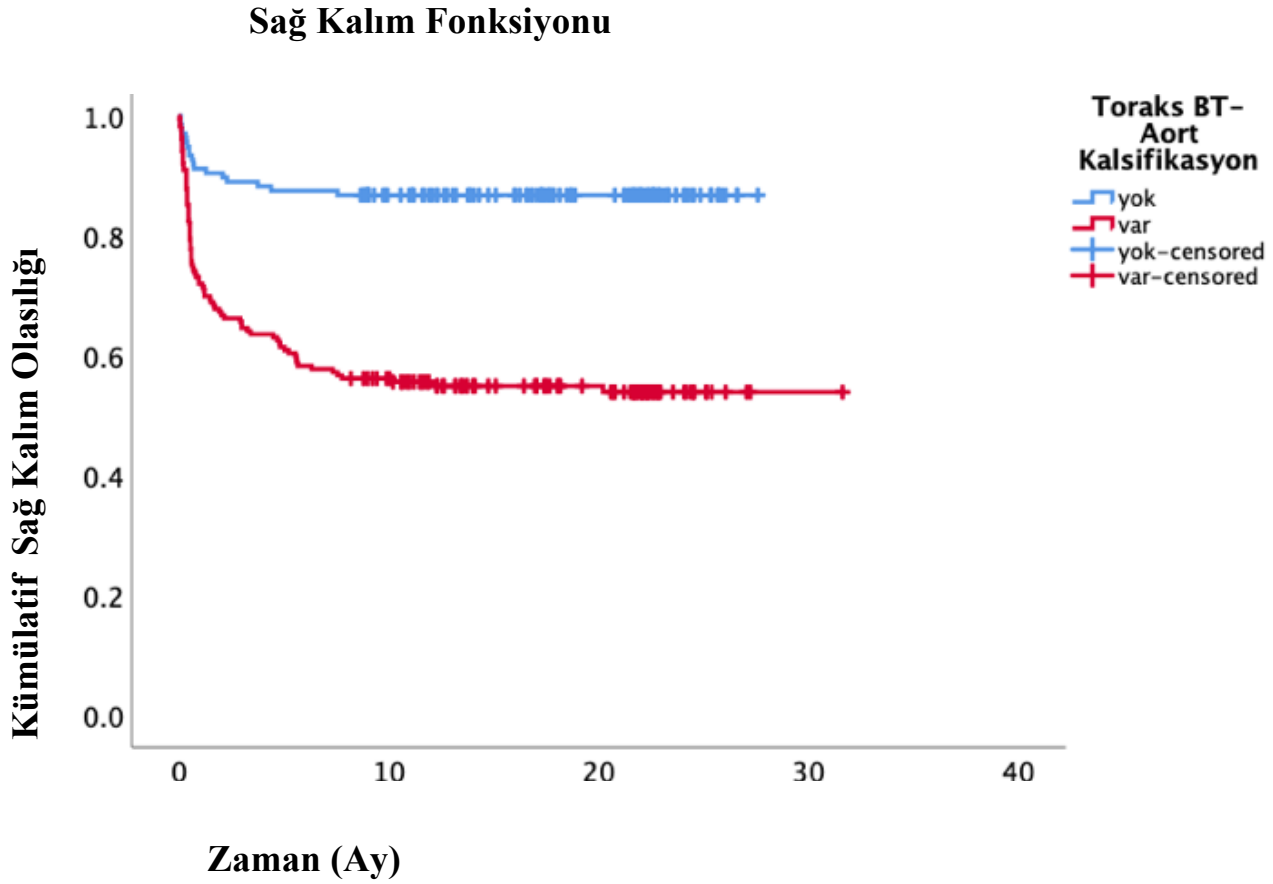
1.ayda %20'sinde

3.ayda %25'inde mortalite gelişmiştir (Şekil-21).

Şekil 13: Çalışmamıza Dahil Edilen Hastaların Sağ Kalım Analizi



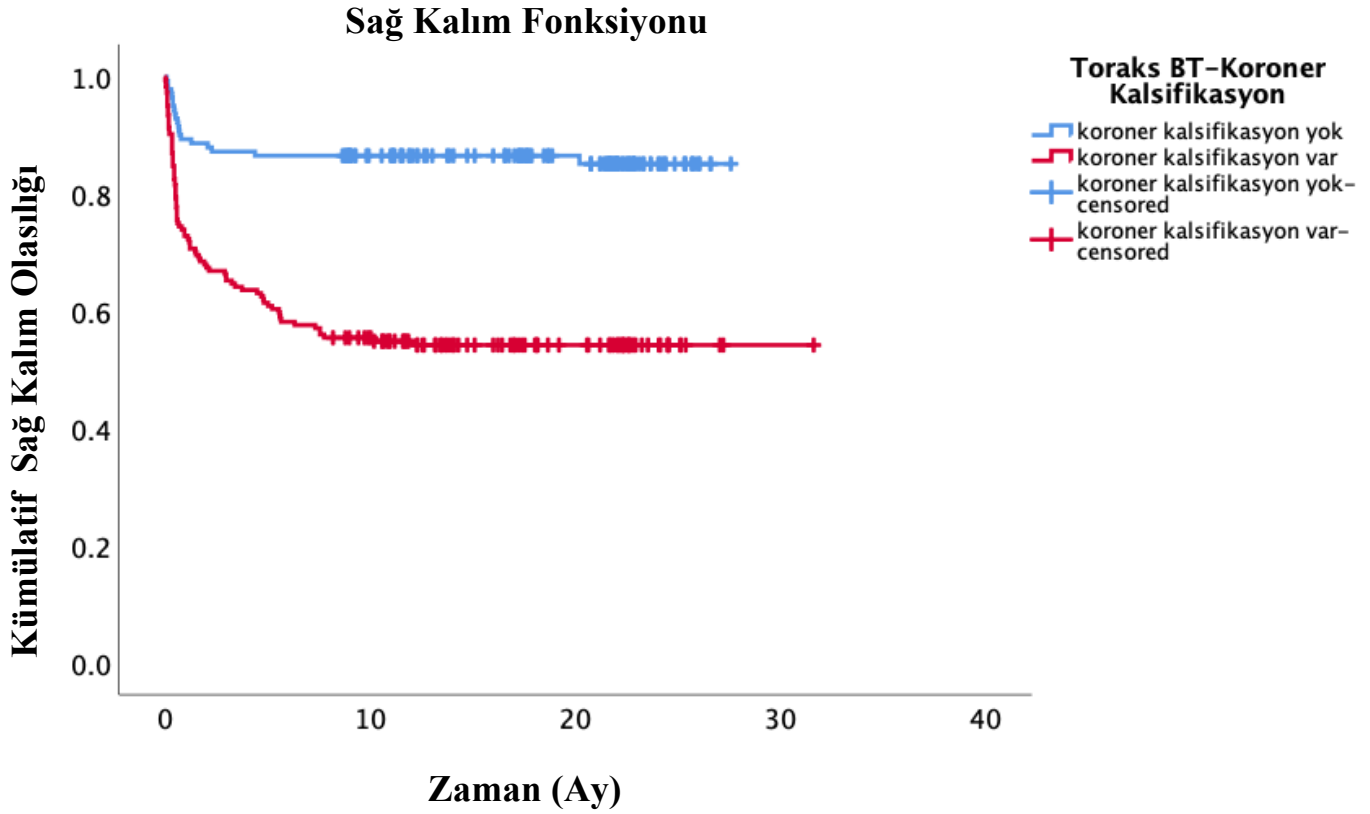
Şekil 14: Toraks-BT- Aort Kalsifikasyonu Varlığına Göre Sağ Kalım Analiz



($p < 0.001$ log rank, $p < 0.001$ breslow, $p < 0.001$ tarone-ware)

Toraks BT'sinde Aort Kalsifikasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında Aort Kalsifikasyonu saptanan hastalarda 3. günden itibaren mortalitenin daha yüksek olduğu izlendi (Şekil-22).

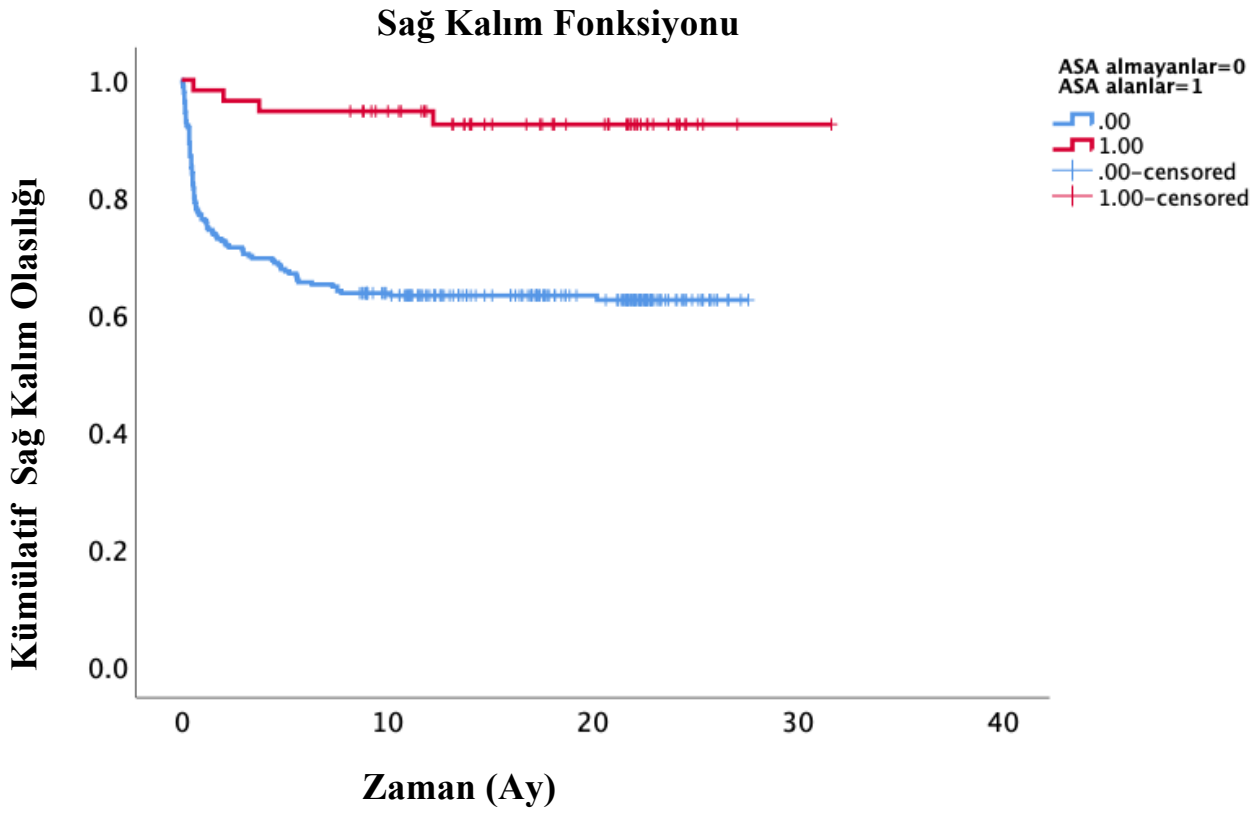
Şekil 15: Toraks-BT- KAK Varlığına Göre Sağ Kalım Analizi



($p < 0.001$ log rank, $p < 0.001$ breslow. $p < 0.001$ tarone-ware)

Toraks BT'sinde KAK saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında KAK saptanan hastalarda 3. günden itibaren mortalitenin daha yüksek olduğu izlendi(Şekil-23).

Şekil 16: Başvuruda ASA Kullanımına Göre Sağ Kalım Analizi



($p < 0.001$ log rank, $p < 0.001$ breslow. $p < 0.001$ tarone-ware)

Hastaneye başvuruda ASA alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında ASA almayan hastalarda 1. günden itibaren mortalitenin daha yüksek olduğu izlendi (Şekil-24).

8.Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite

Çalışmamıza dahil edilen 325 hastada 12.9 ± 8.9 aylık takip süresince 104 (%32) hastada ölüm gelişti. Hastaların 67' sinde (%20) ölüm hastane içi takip sürecinde gerçekleşti.

Hastaların demografik verileri değerlendirildi. Ölüm gelişen hastaların yaşı daha yüksek 70.9 ± 12.2 yıl, VKİ'leri daha düşük 24.5 ± 12.0 iken cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ölüm gelişen hastalarda HT, KBH, Malignite, SVO, KAH, komorbiditilerine daha sık rastlandı. Hastane içi olay yaşayanlar ve yatışında YBÜ ihtiyacı gelişen hastaların ölüm daha yüksek idi. Başvuru anında ASA, DMAH, ACE-İ, ARB, BB, CaCB, Statin alan hastaların sağ kalımları daha iyi saptandı.

Ekokardiyografik parametreleri incelendi. LVEF düşük olan hastalarda ölüm daha sık izlendi ($p=0.017$). Laboratuvar parametrelerinde ise ölüm gelişen hastalarda hemoglobin daha düşük (10.7 vs 12.6 g/dL , $p<0.001$), TK (167 vs 199 mg/dl, $p=0.001$) HDL (40.6 vs 50.6 mg/dL, ($p<0.001$) LDL (98 vs 118 mg/dL $p=0.004$), WBC daha yüksek (10 vs 6.4 $10^3/uL$, $p<0.001$) lenfosit daha düşük (7.1 vs 15.1 $10^3/uL$, $p<0.001$), kreatin (1.3 vs 0.8mg /dL, $p<0.001$), AST (45 vs 34 U/L, $p=0.003$), LDH (449 vs 297 U/L $p<0.001$), ferritin (637 vs 276ml /N $p<0.001$), CRP (129 vs 75 mg /L , $p<0.001$), başvuru (21.5 vs 5.6 ng/L, $p<0.001$) ve izlemdeki maksimum (139 vs 8 ng/L, $p<0.001$) hs -Troponin düzeyi daha yüksek, pik süresi daha uzun (6 vs 5 gün, $p=0.001$), BNP (272 vs 69 μ g/L, $p=0.001$) ve D-Dimer (4 vs 1.1 μ g/L , $p<0.001$) daha yüksek, saturasyon (%89 vs %94, $p<0.001$) ise daha düşük saptandı.

Toraks BT tutulum hafif olan 80 hasta (%24.6) , orta-ağır tutulum gösteren 245 hasta (%75.4) mevcuttu. Hafif tutulum gösteren 15 (%18.7) hastada, orta-ağır

tutulum gösteren 89 (%36.3) hastada ölüm gelişti ($p=0.003$). Toraks BT - EYD (HU) ölüm gelişenlerde daha yüksekti (-82.7 vs -90, $p<0.001$). Toraks BT Aort kalsifikasyonu saptanan 189 (%58), saptanmayan 136 (%42) hasta mevcuttu. Aort kalsifikasyonu saptanan 86 hastada (%45.5), saptanmayan 15(%11) hastada ölüm gelişti ($p<0.001$). Toraks BT KAK saptanan ($KAKS\geq 1$) 184 (%56), saptanmayan 141 (%44) hasta mevcuttu. KAK saptanan 84 (%45.6) , saptanmayan 20 (%14) hastada ölüm gerçekleşti ($p<0.001$). Sağ kalan hastalarda Weston KAKS ortanca değeri 0 (0-3), ölüm gelişenlerde 3.5 (1-6.7) saptandı.

8.1. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi İle Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Prediktörlerinin Belirlenmesi

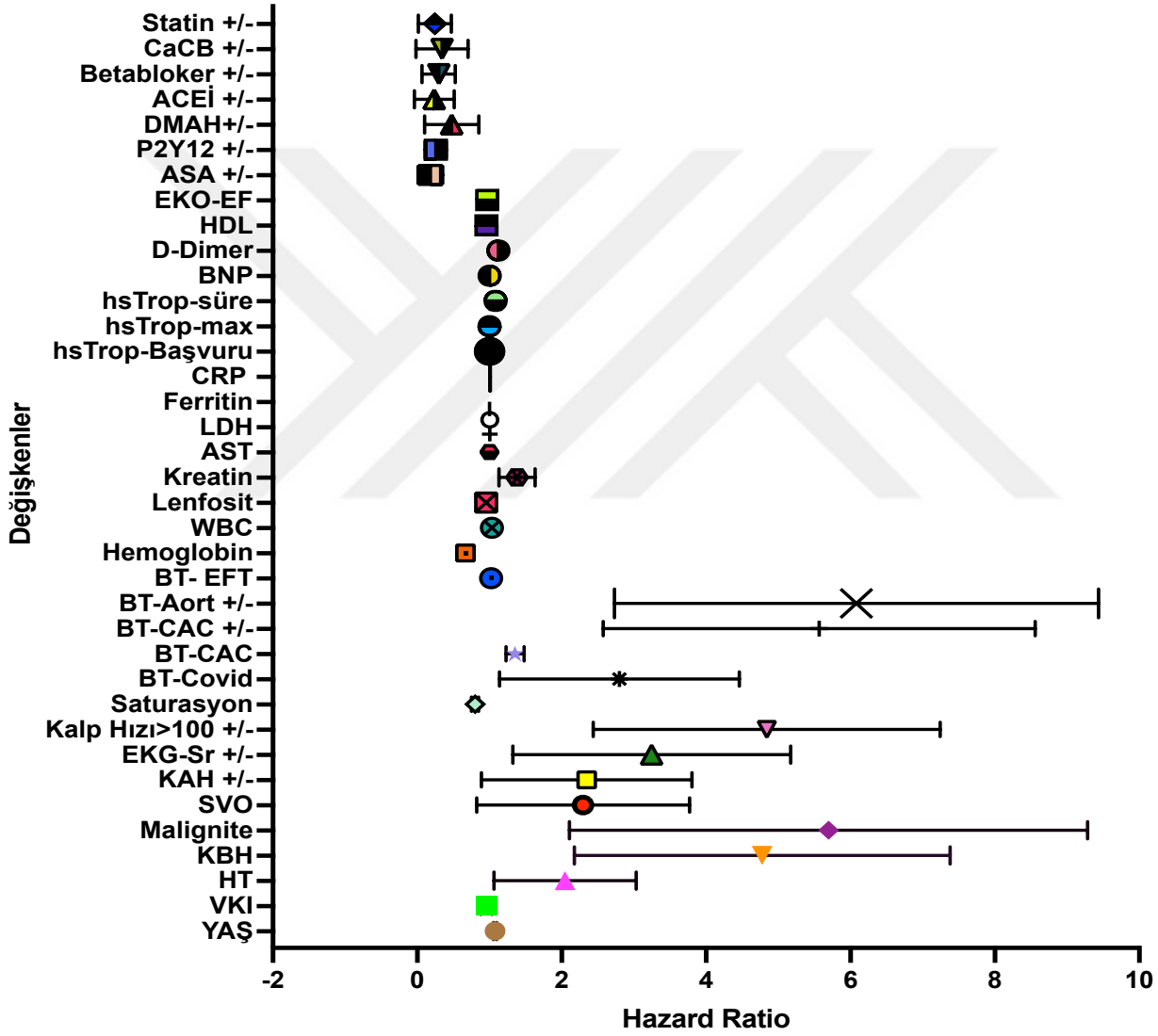
Tüm nedenlere bağlı mortalite prediktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. bakıldığında Yaştaki bir birim artış mortaliteyi %8 artırmakta, VKİ bir birim artış ise mortaliteyi %7 azaltmaktadır. HT 1.89 kat, KBH 4.3 , Malignite 4.9 , SVO 2.2, KAH 2, EKG SR olmaması 2.8, Kalp Hızı >100 v/dk olması 4.4, Toraks BT Covid açısından Orta-Ağır tutulum 2.4, KAK saptanması 5, Aort kalsifikasyonu ise 5.4 kat artırmaktadır. Hemoglobindeki bir birim artış mortaliteyi %34, başvuruda ASA kullanıyor olmak mortaliteyi %87 azaltmaktadır (Tablo-11) (Şekil-14).

Tablo 11: Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Tek değişkenli lojistik regresyon analizi			
Değişken	OR	%95 GA	P Değeri
Yaş	1.080	1.05-1.1	<0.001
VKİ	0.93	0.87-0.99	0.027
HT	1.89	1.15-3.1	<0.011
DM	1.19	0.72-1.96	0.49
KBH	4.31	2.44-7.58	<0.001
Malignite	4.95	2.54-9.60	<0.001
SVO	2.20	1.08-4.47	<0.029
KAH	2.05	1.06-3.93	0.031
EKG, SR+/-	2.87	1.54-5.33	0.001
Kalp Hızı>100 v/dk	4.43	2.67-7.42	<0.001
Saturasyon	0.80	0.75-0.85	<0.001
Toraks BT-Covid Tutulumu (Orta-Ağır)	2.47	1.33-4.59	<0.001
Toraks BT- KAKS	1.35	1.23-1.48	<0.001
Toraks BT- KAK saptanması	5.0	2.9-8.8	<0.001
Toraks BT -Aort Kalsifikasyonu saptanması	5.47	3.08-9.70	<0.001
Toraks BT- EYD (HU)	1.028	1.01-1.04	<0.001

Hemoglobin	0.66	0.59-0.75	<0.001
WBC	1.03	1.00-1.07	0.45
Lenfosit	0.95	0.93-0.98	0.001
Kreatin	1.37	1.14-1.64	0.001
AST	1.00	1.00-1.01	0.007
LDH	1.005	1.003-1.006	<0.001
Ferritin	1.00	1.00-1.00	<0.001
CRP	1.008	1.005-1.011	<0.001
Başvuru hs-Troponin	1.00	1.00-1.00	0.064
Maksimum hs-Troponin	1.00	1.00-1.00	0.090
hs-Troponin -Pik süresi	1.1	1.05-1.15	<0.001
BNP	1.00	1.00-1.00	0.073
D-Dimer	1.12	1.07-1.18	<0.001
HDL	0.96	0.93-0.98	<0.001
TTE-LVEF %	0.97	0.94-0.99	0.043
ASA +/-	0.13	0.04-0.37	<0.001
P2Y12İ +/-	0.31	0.09-1.09	0.069
DMAH +/-	0.38	0.16-0.89	0.027
ACEİ +/-	0.13	0.03-0.55	0.006
BB +/-	0.24	0.10-0.55	0.001
CaCB +/-	0.22	0.06-0.75	0.016
Statin +/-	0.17	0.06-0.50	0.001

Şekil 17: Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları



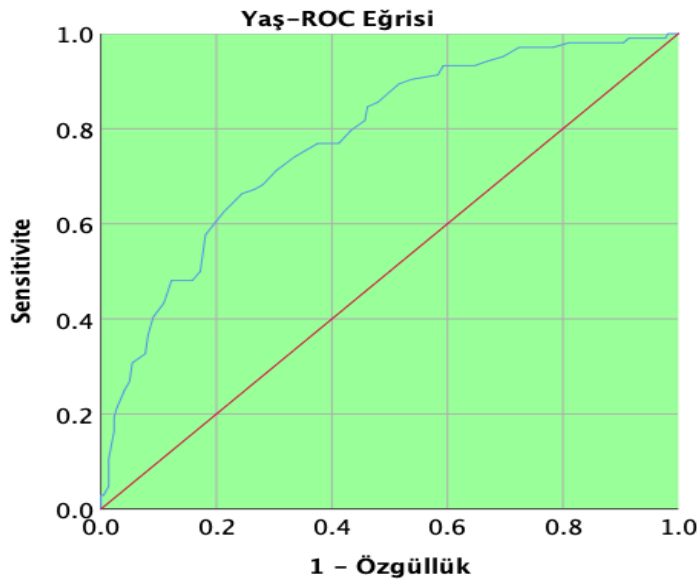
8.2. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi İle Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Prediktörlerinin Belirlenmesi

Binary lojistik regresyon analizine göre geç dönem mortalite üzerine etkili olabilecek değişkenler modele "enter" yöntemiyle alındı. Çoklu regresyon analizi ile mortalite prediktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

ROC Curve analizi ile sayısal değerler olan yaş, saturasyon, hemogram, Toraks BT- EYD ve başvuru hs-Troponin için kestirim değerleri belirlendi.

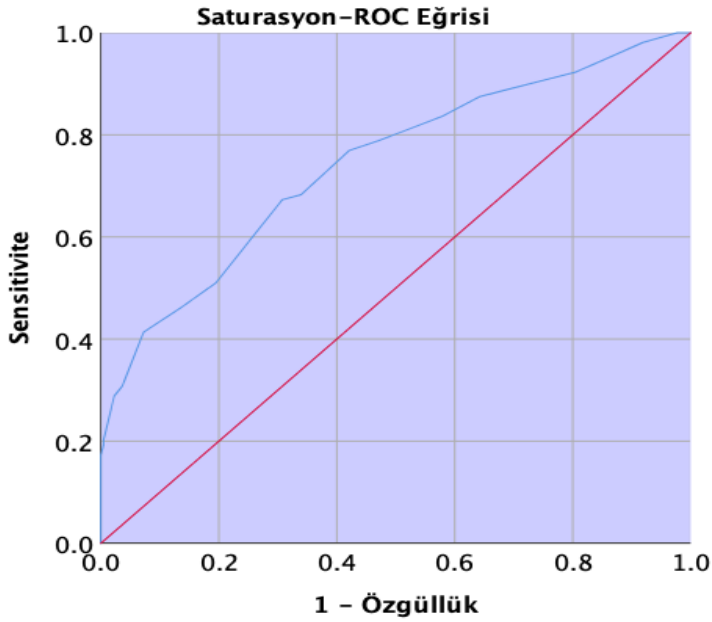
ROC analizinde yaş için kestirim değeri 67.5 yaş olup; tüm nedenlere bağlı mortalitede; %69 duyarlılık, %71 özgüllük ile anlamlı bulundu (Şekil-15). [Areaundercurve (AUC)=0,77 (%95 GA: 0,72-0,83) $p<0,001$].

Şekil 18: Yaş- ROC Analiz Eğrisi



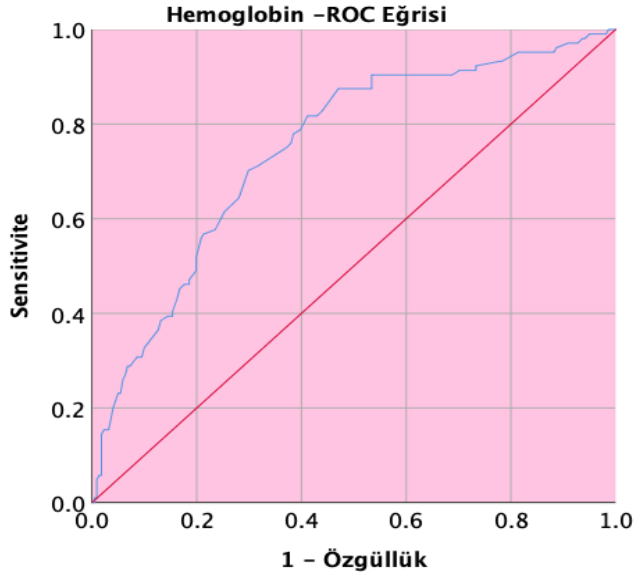
ROC analizinde saturasyon için kestirim değeri %90.5 olup; tüm nedenlere bağlı mortalitede; %69 duyarlılık, %67 özgüllük ile anlamlı bulundu (Şekil-16). [Areaundercurve (AUC)=0,74 (%95 GA: 0,68-0,80) $p<0,001$].

Şekil 19: Saturasyon- ROC Analiz Eğrisi



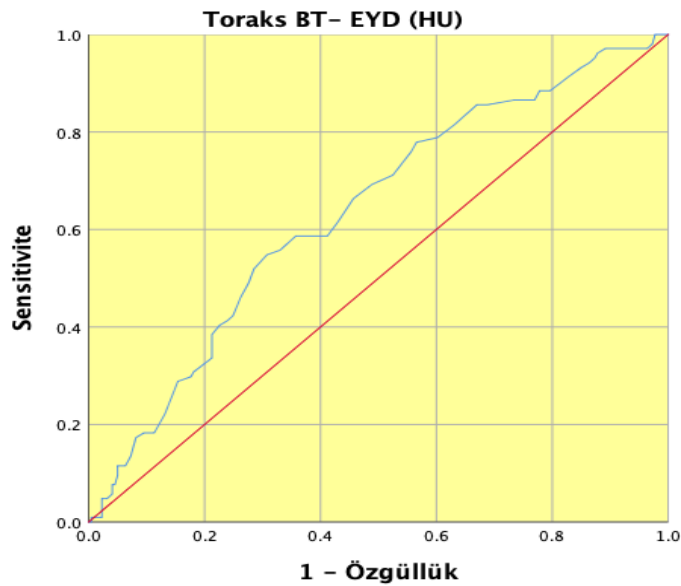
ROC analizinde hemoglobin için kestirim değeri 11.8gr /dL olup; tüm nedenlere bağlı mortalitede; %70 duyarlılık, %70 özgüllük ile anlamlı bulundu (Şekil-17). [Areaundercurve (AUC)=0,747 (%95 GA: 0,69-0,80) $p<0,001$].

Şekil 20: Hemogram- ROC Analiz Eğrisi



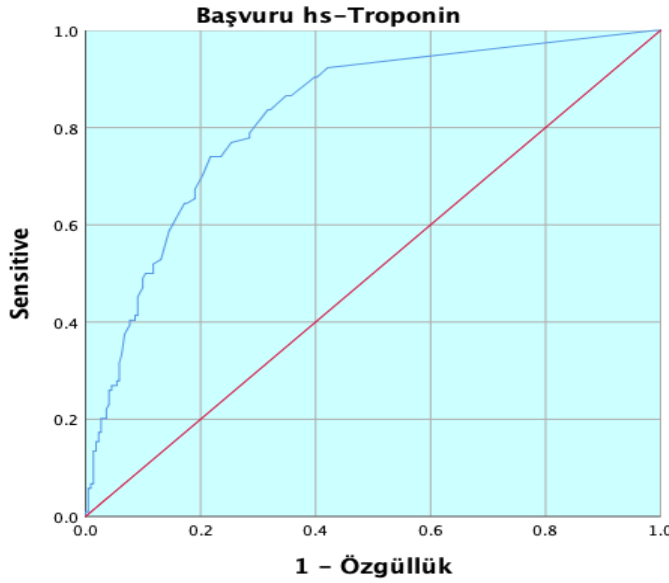
ROC analizinde Toraks BT- EYD için kestirim değeri-88.5 HU olup; tüm nedenlere bağlı mortalitede; %58 duyarlılık, %59 özgüllük ile anlamlı bulundu (Şekil-18). [Areaundercurve (AUC)=0,63 (%95 GA: 0,57-0,70) $p<0,001$].

Şekil 21: Toraks BT-EYD -ROC Analiz Eğrisi



ROC analizinde Başvuru hs-Troponin için kestirim değeri 9.5 ng/L olup; tüm nedenlere bağlı mortalitede; %76 duyarlılık, %75 özgüllük ile anlamlı bulundu (Şekil-19).[Areaundercurve (AUC)=0,82 (%95 GA: 0,77-0,87) $p<0,001$].

Şekil 22: Başvuru hs-Troponin -ROC Analiz Eğrisi



ROC analizi ile belirlenen kestirim değerlerine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Yaş>67 olan ≤67, saturasyon<%90 ve ≥%90, hemogram <12 gr/dL ve ≥12 gr/dL, başvuru hs-Troponin >9.5 ng/L ve ≤9.5 ng/L, Toraks BT EYD >-88.5 HU ve ≤88.5 HU olanlar olmak üzere gruplandırıldı.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu istatistiksel anlamlılık saptanan değerler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm nedenlere bağlı mortalite prediktörleri belirlendi. Yaş>67 (OR=2.8, $p=0.012$), başvuruda hs-Troponin >9.5 ng/L (OR:6, $p=0.001$), başvuruda kalp hızı >100 v/dk (OR=4, $p=0.002$), saturasyon <%90 (OR=3.5, $p=0.001$), KAK+ aort kalsifikasyonu varlığı (OR=3.8, $p=0.001$) (Şekil-6-B,C), hemoglobin <12 gr/dL (OR=3.8, $p<0.001$),

başvuruda ASA almıyor olmak (OR=15.6, p<0.001) ana prediktörler olarak saptandı (Tablo-12).

Tablo 12: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	Tek değişkenli lojistik regresyon analizi			Çok değişkenli lojistik regresyon analizi		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Yaş >67 yıl	5.67	3.39-9.46	<0.001	2.8	1.25-6.24	0.012
HT	1.89	1.15-3.1	<0.011			
KBH	4.31	2.44-7.58	<0.001			
KAH	2.05	1.06-3.93	0.031			
EKG, SR olmaması	2.87	1.54-5.33	0.001			
Kalp hızı>100 v/dk	4.43	2.67-7.42	<0.001	4.02	1.78-9.06	0.001
Saturasyon < %90	4.63	2.81-7.63	<0.001	3.52	1.72-7.19	0.001
Toraks BT-Covid Tutulumu Orta/ Ağır	2.47	1.33-4.59	<0.001			
Toraks BT- KAK saptanması	5.0	2.9-8.8	<0.001			
Toraks BT-Aort kalsifikasyonu saptanması	5.47	3.08-9.70	<0.001			

Toraks BT KAK ve Aort kalsifikasyonu saptanması	5.28	3.13-8.91	<0.001	3.85	1.69-8.78	0.001
Toraks BT - EYD >-88.5 HU	2.07	1.26-3.25	0.003			
Hemoglobin <12gr/dL	5.32	3.19-8.86	<0.001	3.80	1.87-7.68	<0.001
Hs-Troponin >9.5 ng/L	9.82	5.68-16.98	<0.001	7.03	2.90-13.52	<0.001
ASA -/+ (başvuruda ASA almıyor olmak)	7.69	2.70-21.90	<0.001	15.61	4.46-54.62	<0.001

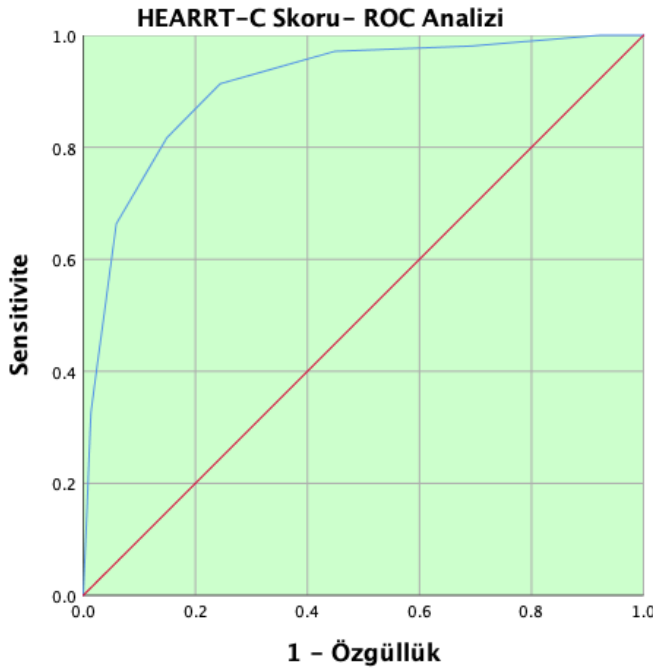
8.3. HEARRT-C Skoru

Covid-19 nedeni ile Acil Servis veya Pandemi Polikliniğine başvuran hastalarda mortalite riskinin belirlenmesi amacı ile skorlama sistemi oluşturuldu. Bu amaçla klinik kardiyolojide sıklıkla kullanılan CHA₂DS₂VASc, HASBLED, H₂FPEF gibi skorlama sistemleri örnek alındı.

Skorlama sistemi için sayısal değerler olan yaş, saturasyon, hemogram, Toraks BT- EYD ve başvuru hs-Troponin için ROC Curve analizi ile kestirim değerleri belirlendi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tüm nedenlere bağlı mortalite öngördürücüleri; yaş>67 yıl (OR=2.8, p=0.012), başvuruda hs-Troponin >9.5 ng/ml (OR:7, p=0.001), başvuruda kalp hızı >100v/dk (OR=4, p=0.002), saturasyon <%90 (OR=3.5, p=0.001), KAK+Aort kalsifikasyon varlığı (OR=3.8, p=0.001), hemoglobin <12 mg/dl (OR=3.8, p<0.001), başvuruda ASA almıyor olmak (OR=15.6, p<0.001) olarak belirlendi.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu belirlenen tüm prognostik öngördürücüler 'Odds Ratio' değerlerine göre puanlandı. Diğer mortalite öngördürücülerine göre, başvuruda hs-Troponin>9.5ng/ml olması ve başvuruda ASA almıyor olmanın riski daha fazla artırdığı görüldü. HEARRT-C skorlama sistemi oluşturuldu (Tablo-13). Tüm hastalar için HEARRT-C skoru hesaplandı. ROC analizi sonucu, HEARRT-C skoru için kestirim değeri 5 olarak belirlendi (Şekil-20). Tüm nedenlere bağlı mortalitede; %81 duyarlılık, %86 özgüllük ile anlamlı bulundu. [Area under curve (AUC)=0,91 (%95 GA: 0,87-0,94) $p<0,001$]. HEARRT-C skoru ≥ 5 ise tüm nedenlere bağlı mortalitenin 32 kat arttığı görüldü. (OR:32.6 CI:15.4-69.0, $p<0.001$).

Şekil 23: HEARRT-C Skoru-ROC Analiz Eğrisi



Tablo 13: HEARRT-C Skorunun Hesaplanması

Hemoglobin <12mg /dL	1 puan
Elderly (Yaş) >67	1 puan
ASA almıyor olmak	2 puan
Rate (Kalp Hızı >100 v/dk)	1 puan
Respiration (Saturasyon <%90)	1 puan
Troponin- hs $\geq$9.5 ng/L (başvuruda)	2 puan
CAC>1 +Aort kalsifikasyon+	1 puan
TOPLAM PUAN:	$\geq$5 puan

TARTIŞMA

Yeni koronavirüs salgını (SARS-COV-2) DSÖ tarafından 2020 yılında doğrulandı ve günümüze kadar Dünya genelinde 7 milyon, Türkiye genelinde ise 102.000 ölüme neden oldu. Yüksek aşılama oranlarına rağmen yeni varyantlar ortaya çıkmakta ve vakalar görülmeye devam etmektedir (38). Uzun dönem takipte ise hastalar Uzamış Covid Sendromu ile karşımıza çıkmaktadır (2).

Covid-19 geniş bir spektrumda seyreder; asemptomatik geçirilebilir veya mortalite ile sonuçlanabilir. İleri yaş, DM, HT, KY ve aterosklerotik KVH gibi komorbiditeler Covid-19 nedeni ile hastane yatışı ve hastalığın şiddetli geçme riskini artırır. Hastalığın tanısı ön planda akciğer tutulumu ile konulsa da kardiyovasküler tutulum hastane içi olay ve mortalite gelişiminde önemlidir. Covid-19; AKS, KY, inme, miyokardit, aritmi ve kardiyak arrest dahil olmak üzere pek çok kardiyovasküler komplikasyona yol açabilir (2). Hastalığın akciğer tutulumlarının değerlendirilmesi amacı ile kullanılan Toraks BT'ler hastanın kardiyovasküler, aterosklerotik yükü ve inflamasyon bulgularının değerlendirilmesi amacı ile de kullanılabilir. Hastane başvurusunda tetkik edilen biyobelirteçler de kardiyak hasar hakkında bilgi verir (15,16,17). Çalışmamızın amacı, hastaneye başvuruda hastaların risk sınıflamasının yapılması, hastane içi ve taburculuk sonrası mortalite öngördürücülerinin saptanması ve riskli hastaların erken tanı ve tedaviye ulaşmasının sağlanmasıdır.

Covid-19 nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda Toraks BT'de görüntüleme bulgularının (KAK, aort kalsifikasyonu ve EYD) araştırıldığı diğer randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) hastane içi mortaliteyi araştırmıştı (3,5,15,17). Ancak taburculuk sonrası da hastalar sıklıkla dispne, angina gibi şikayetlerle acil servise başvurmaktadır. Covid-19 ilişkili komplikasyonlar taburculuk sonrasında da devam

edebebilmekte ve mortaliye yol açmaktadır. Çalışmamızda takip süresi 12.9 ± 8.9 aydır. Covid-19 ilişkili erken- orta dönem klinik sonuçları belirlendiği çalışmamız bu nedenle diğer RKÇ' lardan ayrılmaktadır.

1. Mortalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastalara ait demografik veri dağılımları Gupta ve arkadaşları (ark.) (2021), Dillinger ve ark. (2020), Gianni ve ark. (2021) (31) tarafından yapılan çalışmalar ve 5 çalışmanın metaanaliz sonuçları ile benzerdi.

Çalışmamızda primer sonuç tüm nedenlere bağlı mortalite olarak belirlendi. Takip süresinde tüm nedenlere bağlı mortalite 104 (%32) hastada gelişti. Hastane içi mortalite 67 hastada (%20) izlendi. Bu oran diğer RKÇ ile benzer saptandı (31).

1.1 Komorbiditeler- Mortalite

HT (%31), diğer çalışmalar ile benzer şekilde çalışmamızda en sık rastlanan komorbidite idi (2.9). Ölüm gelişen hastalarda HT (%69 vs %5.5, $p=0.011$) daha sık saptandı. HT mevcudiyetinin 1 yıllık takip süresince ölüm riskini %89 artırdığı tespit edildi (OR:1.89, %95 CI: 1.15-3.1, $p<0.001$). HT' un kendi başına ne derece etkili olduğu, ağırlıklı olarak ileri yaş ve bundan kaynaklanan zayıflamış bağışıklık sistemi ile ilişkili doğal bir ortak değişken olup olmadığı belirsizdir.

Çalışmamızda KBH %13.5 oranında saptandı. KBH saptanan hastalarda ölüm oranı daha yüksekti (%37.5 vs %12, $p<0.001$). KBH saptanmasının ölüm riskini 4.31 kat artırdığı tespit edildi. (OR:4.31, %95 CI: 2.44-7.59, $p<0.001$). Bu durum ileri yaş ve diğer komorbiditelerin (HT, DM, KVH veya kronik karaciğer hastalığı) böbrek hastalıkları olasılığını artırması ayrıca Covid-19 hastalığının kendisinin (tedavi

nefrotoksisitesi, hipoksi, virüs kaynaklı sitokin fırtınası gibi) de böbrek yetmezliğine yol açması ile açıklanmaktadır.

Mortalite prediktörleri değerlendirildiğinde; sigara içen ve içmeyen hastalarda mortalite açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.026$). Sigara içmenin solunum yolu enfeksiyonlarında morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Fakat, sigara kullanımında Covid-19 Paradoksu olarak bilinen bu durum pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Nikotinin anti-enflamatuar etkisi, sigara içenlerde körelmiş bağışıklık (Covid-19'da sitokin fırtınası riskini azaltır) ve solunum yollarında artan nitrik oksit (SARS-CoV-2'nin replikasyonunu ve hücrelere girişini engelleyebilir) gibi mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Ancak meta analizler sonucunda güncel veri sigaranın Covid-19 prognozunu olumsuz yönde etkilediği, mekanik ventilasyon ve mortaliteyi artırdığı yönündedir.

1.2. Klinik Bulgular- Mortalite

Hastaların EKG verileri değerlendirildiğinde Gopithannair ve ark. (32) yapmış olduğu çalışma ile benzer şekilde en sık rastlanan aritmi AF idi ve çalışmamızda aynı oranda saptandı (%14). SR saptanmayan hastalarda ölüm daha çok gelişti (%25 vs %10.4, $p=0.001$). Bu durum virus ilişkili inflamasyon, kardiyak hücrelerde bulunan ACE2 reseptörleri, hipoksi, elektrolit imbalansı, kullanılan ilaçlar, akut miyokardiyal hasar ve Covid-19 aşıları ile açıklanmaktadır. Benzer etki mekanizması ile başvuruda kalp hızı >100 v/dk olan hastalarda ölüm gelişen hasta oranı daha yüksekti (%47 vs %16.7, $p<0.001$).

Saturasyon $< \%90$ olması mortalite riskini 4.63 kat artırdığı tespit edildi (OR:4.63, %95 CI:2.81-7.63, $p<0.001$). Çalışmamızdaki önemli mortalite prediktörlerinden biri olan saturasyon düşüklüğü akciğer tutulumunun orta-ağır olması, artmış

mekanik ventilasyon, YBÜ gerekliliği ve mortalite ile ilişkilidir. Solunum yolu ilişkili hastalıklara ait pek çok skorlama sisteminde yer alır (39).

1.3. İlaç Kullanımı- Mortalite

Hastaneye başvuru esnasında hastaların kullandıkları medikasyonlar incelendiğinde DMAH ($p=0.022$) veya ASA ($p<0.001$) alan hastalarda ölüm daha az gelişmişti. Covid-19 enfeksiyonu mikrovasküler ve makrovasküler tromboz ve venöz tromboembolizm aracılığı ile hiperkoagulabiliteye yol açar (Klok ve ark., 2020; Li ve ark., 2020). Endotel disfonksiyonu, hiperinflamatuvar durum, doğrudan viral hasar ve trombosit disfonksiyonu sonucu gelişen Covid-19 koagülopatisi, mortaliteye neden olur. Ağır şiddette hastalık geçirenlerde, hafif veya orta şiddette hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek tromboembolizm insidansı gösterilmişti (Cui ve ark., 2020; Middeldorp ve ark., 2020; Xu ve ark., 2020). Ayrıca otopsi çalışmalarında da , pulmoner damarlarda mikrovasküler tromboz tespit edilmişti (Fox ve ark., 2020). DMAH' nin koruyucu etkisi bu mekanizmalar ile açıklanmaktadır (41).

Çalışmamız sonucunda başvuruda ASA almıyor olmanın çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu mortalite riskini 15.61 kat artırdığı tespit edildi (OR: 15.61, %95 CI: 4.46-64.6, $p<0.001$). Mortalite için en önemli ön gördürücü olarak saptanan ASA'nın bu etkisi çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. Covid-19 şiddetli enflamasyon aracılığı ile pıhtılaşma kaskadını tetikler ve fibrinolizi inhibe ederek kan homeostazını bozar. Vasküler endotel hücrelerini enfekte ederek endotelite yol açar. Endotelyal inflamasyon ve von-Willebrand'ın subendotelyal kolajene maruz kalması ise arteriyel, venöz ve mikrovasküler tromboembolik olaylar olarak kendini gösteren trombüs oluşumunu hızlandırır. Bu etkiler hastalar semptomatik olmadan önce ortaya çıkmaktadır (Tian ve ark., 2020). Bu nedenle aspirin, antiinflamatuvar ve

antitrombotik özellikleriyle Covid 19 hastalarında koruma sağlayabilir. Covid-19 ile takip edilen hastalarda ASA tedavide sıklıkla kullanılmaktadır ve mortaliteyi azalttığı RECOVERY II RKÇ başta olmak üzere 7 çalışmanın meta analiz sonuçları ile de gösterilmiştir (35,36,37).

Fakat başvuruda OAK kullanan hastalarda ise istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.15$). OAK'lar glikoprotein (P-gp) yolu ve sitokrom P450 (CYP) 3A4 yolu ile metabolize edilirler. Tedavide kullanılan antiviral ilaçlar (lopinavir/ritonavir ve darunavir), antibiyotikler, immünosüpresif ajanlar (tosilizumab), steroidler (deksametazon, metilprednizolon) de benzer yolak ile metabolize olurlar. Bu sonuç ilaç-ilaç etkileşiminin OAK'ların etkisini azaltması ile açıklanmaktadır (33).

ACE-İ ($p=0.001$), BB ($p<0.001$), CaCB ($p=0.009$) veya statin ($p<0.001$) tedavisi alan hastalarda ölüm gelişen hasta sayısı daha az saptandı. Başvuruda bu tedavileri alan hasta sayıları görece az idi (ACE-İ %9.5, BB %17.8, CaCB %9, statin %13.8). Bu sonuçlar HT, KY veya angina gibi nedenlerle bu tedavileri alan hastaların kontrol altında olması ile açıklanmaktadır.

ACE-İ kullanımı Covid-19 hastalığının patofizyolojisinin tanımlanması sonrası uzun süre tartışıldı. RAAS, biri ACE-2 enzimini içeren iki eksen aracılığıyla kan basıncının (KB) düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. SARS-CoV-2' i bu reseptörle etkileşerek RAAS destabilizasyonuna yol açar. ACE-İ ; Anjiyotensin II üretimini veya aktivasyonunu inhibe eder, ACE2 mRNA ve protein ekspresyonunu ve upregulasyonu artırır ve hedef organ hasarını azaltır. ACE-İ Covid-19 kaynaklı akciğer hasarını azaltmaktadır ve çalışmamızda da benzer şekilde mortaliteye karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (34).

Beta-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu inflamatuvar sitokin salgılanmasına katkıda bulunur. BB Covid-19'daki sitokin fırtınalarını azaltır, Anjitenin II inhibisyonu yapar ve bu hastalarda faydalı olurlar. Statinler ise endotel nitrik oksit sentazı indükleyerek vasküler endotel fonksiyonlarını korur ve immun modulator etki gösterir. Covid-19 kaynaklı endotel disfonksiyonun etkilerini geri çevirerek etki gösterir (34).

1.4. Laboratuvar Parametreleri- Mortalite

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde ölüm gelişen hastalarda lenfosit daha düşük (7.1 vs 15.1, $p<0.001$) saptandı. Lenfopeni Covid-19'un direkt T hücreli lenfositleri enfekte ederek hücrel immun cevabı baskılamasından kaynaklanır ve hastalığı şiddeti ile korele bulunmuştur.

Lipid parametrelerinden TK ($p=0.001$), LDL ($p=0.004$) ve HDL ($p<0.001$) ölüm gelişen hastalarda daha düşük saptandı. Viral enfeksiyonlar konakçılarında kolesterol salınımını bozarak konak savunmasına sızarlar. Covid-19'da sitokin fırtınası olarak adlandırılan akut inflamatuvar koşullara yanıt olarak, HDL ve LDL-C partiküllerinde işlev bozukluğu gelişir. HIV enfeksiyonunda da benzer mekanizmalar ile hipokolesterolemi gelişir.

Bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, hiperkoagülabilité durumlarında yükselir. Trombotik yük göstergesi D-dimer Covid-19 pozitif hastalarda prognostik bir ölçüt olarak uygulandığı birçok uluslararası çalışma mevcuttur (40). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ölüm gelişen hastalarda D-Dimer seviyesi daha yüksekti ($p<0.001$).

Kardiyak hasarın göstergesi olan hs-Troponin yüksekliği Covid-19'un sitotoksik etkisi, virus ilişki miyokardit ve endotelyal disfonksiyon aracılığı ile mikrotrombüs ve fibrozise yol açmasından kaynaklanır. Bunun dışında makrotrombüs aracılığı ile Tip 1 Mİ, hipoksi ve taşıkardi ile Tip-2 Mİ, SKMP, Akut KY gibi durumlar da miyokard hasarı ve hs-Troponin yüksekliği gelişir. Çoğu çalışmada hastaların sadece başvuru değerleri alınmıştı ve yüksek değerler artmış YBÜ ihtiyaçı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmişti (14,16). Ancak delta hs-Troponin kronik miyokardiyal hasarı olan hastaların, akut kötüleşme yaşayan hastaların (intrakoroner trombüs, PE, SKMP, miyokardit gibi) tespitini sağlar. Bu nedenle çalışmamızda hastaların uzun süreli miyokard hasarının değerlendirilmesi amacı ile başvuru hs-Troponin değerlerinin yanı sıra maksimum hs-Troponin ve pik yapma süreleri de incelendi. Hs-troponin; pik süresi uzun olan (6 vs 5, $p<0.001$), maksimum düzeyi yüksek olan (135 vs 8, $p<0.001$) ve başvuru düzeyi yüksek olan (21.5 vs 5.6, $p<0.001$) hastaların mortalitesi daha yüksek saptandı. Başvuru hs-troponinin >9.5 ng/L olmasının tek başına mortalite riskinin 9.82 kat artırdığı tespit edildi (OR:9.82, %95 CI: 568-16.98, $p<0.001$).

1.5. Görüntüleme Bulguları-Mortalite

Çalışmamızda hastalara ait Toraks BT'ler sadece akciğer tutulumu değil kardiyovasküler tutulum açısından da değerlendirildi ve mortalite ön gördürücöleri belirlendi.

Toraks BT'de KAK saptanması ölüm riskini tek başına 5 kat (OR:5.0 , %95 CI:2.9-8.8, $p<0.001$) artırdığı saptandı. KAKS kardiyovasküler olayların bağımsız bir öngörücüsüdür. EKG bağlanmadan çekilen kontrastsız Toraks BT'lerde görsel KAK skorlaması, kantitatif analiz için kanıtlanmış, etkili ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (4).

Kardiyovasküler kalsifikasyonlar, subklinik ateroskleroza gösterir ve kardiyovasküler hasarın kümülatif bir belirticidir. Daha fazla komorbiditesi olan hastalarda KAK yükü daha fazladır ve kırılabilir hasta grubunu oluşturur. Bu hastalar hipoksi aracılığıyla Tip 2 Mİ'ne daha fazla maruz kalırlar. Ayrıca kalsifikasyonlar, RAAS sistemi aktivasyonu ile viral replikasyon ve vasküler hasarı artırır. Bu nedenle mortalite ve komplikasyonlar KAKS yüksek olan hastalarda daha çok görülür. Aynı zamanda KAK EYD ile ilişkilidir ve hastanın yüksek kardiyometabolik inflamatuvar yükünü gösterir. Bu hastalar SARS-COV-2 tarafından indüklenen sitokin fırtınasına daha fazla maruz kalırlar. Aterosklerotik hastalığın bağışıklık sistemi düzensizliği ve kronik inflamatuvar durumla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Benzer mekanizma daha önce belirtilen statinlerin mortalite üzerindeki etkisini de açıklamaktadır. Sonuç olarak KAK, kardiyovasküler risk sınıflandırmasında öngördürücülük açısından en güvenilir unsurdur. KAK=0 olması güçlü bir negatif risk faktörüdür ve hastaları riskten arındırır (3,4,21).

Sistemik ateroskleroza bir diğer göstergesi olan aort kalsifikasyonu değerlendirildiğinde ise; Toraks BT'de aort kalsifikasyonu saptanması ise ölüm riskini tek başına 5.47 kat (OR:5.47 , %95 CI:3.0-9.7, $p<0.001$) artırmakta idi. Bu durum KAK ile benzer mekanizmalar ile açıklanmaktadır.

Toraks BT'lerde inflamasyon göstergesi olarak EYD dansitesi değerlendirildi. Ölüm gelişen hastalarda (-82 vs -90, $p<0.001$) EYD dansitesi daha yüksek saptandı. Toraks BT'de EYD>-88.5 HU olması mortalite riskini tek başına 2 kat artırmakta idi (OR:2.0, %95 CI: 1.26-3.25, $p=0.003$). Bu sonuç visceral yağ dokusunun kronik proinflamatuvar, protrombotik ve vazokonstriktif etkilerinin yüksek olması ile açıklanmaktadır. EYD, makrofaj, interleukin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerden zengin bir dokudur ve Covid-19'un işlevsel rezervuarı gibidir. Bu nedenle miyokardiyal inflamasyon ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (5,18,26). Bu

konuda Teresa Sevilla ve ark. tarafından 2022 yılında yapılan araştırmada da EYD dansitesi mortalite ile ilişkili bulunmuştu (-91vs -105, $p<0.001$). Çalışmamızdaki EYD dansiteleri daha yüksek saptandı, bu farklılık hasta popülasyonumuzun VKİ'nin daha yüksek olması ile açıklanmaktadır. HT, DM, kadın hasta sıklığı çalışmamızla benzerdir.

2. YBÜ İhtiyacı Sonlanımlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen 325 hastanın 84 (%25.8) tanesinin yatışı süresince YBÜ ihtiyacı oldu. Bu hastalarda ölüm oranı yüksekti (%69). Sigara içen hastalarda mortalite açısından istatistiksel anlamlılık saptanmamasına rağmen YBÜ ihtiyacı daha fazla görüldü ($p=0.048$). Bu sonuç ana olarak mekanik ventilasyon ihtiyacından kaynaklanmaktadır. YBÜ ihtiyacı için ön görüldürücüler mortalite öngörüdürücüleri ile benzer saptandı.

3. Hastane İçi Olay ve Taburculuk Sonrası Sonlanımların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda revaskülarizasyon gerektiren AKS 9 hastada tespit edildi. Başvuruda hs-Troponin değeri ölçülebilir sınırın üstünde saptanan 143 hasta mevcut iken izlemde AKS gelişen hasta sayısının görece az olması hastanemize başvuran hastalarda ivedilikle antikoagulan tedavinin başlanması ve hs-Troponin yüksekliğinin ön planda Tip 2 Mİ ilişkili olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Taburculuk sonrası kardiyoloji polikliniğine başvuran 79 (%35) hastadan 44'ü (%55) angina, 28'i (%35) dispne ile başvurdu. HT, KOAH, HL ve KAH mevcut olan hastaların polikliniğe daha sık başvurdıkları ve daha fazla kardiyak değerlendirme yapıldığı belirlendi. Post-Covid hastalarında dispne ve çarpıntı uzun dönem şikayetler arasında en sık görülenlerdir. Çoklu komorbiditesi mevcut olan hastaların

polikliğine daha sık başvurduğu ve dispne şikayetinin angina eş değeri olarak kabul edilerek tetkiklerin yapıldığı düşünülmektedir.

4. HEARRT-C Skoru

Çalışmamızın ana amaçlarından biri Covid-19 nedeni ile hastanemize başvuran ve yatarak izlenen hastalarda erken-orta dönem mortalite öngörüdürücülerinin tespit edilmesi idi. Klasik risk faktörlerinin yanı sıra mortalitede önemli rol oynayan kardiyovasküler biyobelirteçler ve görüntüleme bulguları skora sisteminde dahil edildi. Skora sisteminin pratikleştirmek adına sayısal parametreler için kestirim değerler belirlendi. Ayrıca Toraks BT'de KAKS' nun her koroner arter için tek tek hesaplanması yerine KAK ve sistemik ateroskleroz göstergesi olarak aort kalsifikasyonunun var/yok şeklinde değerlendirilerek skoru hesaplanması kolaylaştırıldı. Sonuç olarak başvuruda yapılan tetkikler ile kolaylıkla hesaplanabilen HEARRT-C skoru oluşturuldu. Hemoglobin <12 mg/dl 1 puan, Elderyl- Yaş>67 yıl 1 puan, ASA-başvuruda almıyor olmak 2 puan, Rate- başvuru kalp hızı >100v/dk 1 puan, Respirasyon -saturasyon <%90 1 puan, CAC (KAK)+Aort kalsifikasyon varlığı 1 puan olarak hesaplandı. HEARRT-C skoru ≥ 5 ise tüm nedenlere bağlı mortalitenin 32 kat arttığı görüldü. (OR:32.6 CI:15.4-69.0, $p<0.001$).

HEARRT-C skoru parametrelerinden ileri yaş; komorbiditelerin çokluğu ile kırılğan ve yüksek riskli hasta popülasyonunu yansıtır. Saturasyon< %90 olması akciğer tutulumunun orta-ağır olması, artmış mekanik ventilasyon, YBÜ gerekliliği ve mortalite ile ilişkilidir. Başvuruda kalp hızı> 100 v/dk olması da hipoksemi, ateş, anemi, sepsis gibi kötü klinik durumları ve artmış sempatik aktiviteyi yansıtır. Bu adrenerjik yanıt miyokardiyal iskemi ve apoptoz ile mortaliteye yol açar. Aynı zamanda artmış YBÜ ihtiyacı ve hastane içi olay riskiyle de ilişkilidir.

Hemoglobin<12 gr/dL altında olması, özellikle yüksek riskli hastalarda enfeksiyon sırasındaki hipermetabolik durum nedeniyle periferik dokuların artan oksijen taleplerini desteklemek için yeterli hemoglobin kapasitesinin olmamasına yol açar. Mortalite riskini artırır. KAK ve Aort kalsifikasyon varlığı ise tüm nedenlere bağlı mortaliteyi kumulatif komorbiditeleri yansıtmaması, sistemik ateroskleroz ve inflamasyonun bağımsız bir göstergesi olması ve bu nedenle endotel disfonksiyonu göstermesi nedeni mortaliteyi ile artırır.

Diğer risk öngördürücülerine göre başvuruda hs-Troponin düzeyi>9.5 ng/L olması riski 2 kat artırmaktadır. hs-Troponin düzeyi Covid-19 kaynaklı kardiyak hasarın direkt veya indirekt göstergesi olarak hastaların risk sınıflamasında önemli bir parametredir. APACHE-II skoru sistemindeki mortalite prediktörlerinden biri de hs-Troponindir ve negatif değerler düşük riskli hastaların belirlenmesini sağlar (39).

HEART-C skoruna göre hastaneye başvuruda ASA almıyor olmak mortalite için hs-Troponin ile birlikte en önemli öngördürücülerden biri olarak tespit edildi. Diğer parametrelere göre ölüm riskini 2 kat artırdığı saptandı. 1918 İspanya virüsü pandemisi ile popülerlik kazanan bu ajan Ortadoğu Solunum Yetmezliği Koronavirüsünün RNA replikasyonunu azalttığı çalışmalarla gösterildi (35). Aynı zamanda viral veya bakteriyel pnömöni ile hastaneye yatan hastalarda da ARDS gelişimini azalttığını Kristjan G. ve ark tarafından 2022 yılındaki çalışmada gösterildi (42).

Primer korumada ASA etkilerini araştıran tek çalışma ise Eugene Merzon ve ark tarafından 2021 yılında yapıldı. Bu çalışmada da ASA kullanan hastalarda (ASA alanların yaşı daha ileri olmasına rağmen) Covid-19 enfeksiyonu görülme olasılığı daha düşük saptandı (OR 0.71 , CI: 0.52 -0.99; p = 0.041). Düşük doz ASA Prostoglandin 2 biyosentezini inhibe edip interferon indüksiyonu artırarak RNA

virüslerine karşı antiviral bağışıklığı artırmaktadır (35,36,37). Sonuç olarak ASA hastalığın hem erken hem geç evresinde koruyucudur. Erken evrede, antiviral ve antiinflamatuvar özellikleriyle viral replikasyonları azaltır ve proinflamatuvar mediatörlerin salınımını sınırlar. Bu sayede şiddetli Covid-19 enfeksiyonu gelişme riskini azaltır. Öte yandan, hiperinflamasyon ve hiperkoagulabilite durumunun ortaya çıktığı hastalığın geç evresinde ise ASA sitokin fırtınası sendromunun şiddetini azaltır. Protrombin ve trombosit membranlarının asetilasyonu ile ölümcül trombozu önler.

Primer profilakside ASA'nın yeri artmış kanama riski nedeni ile azalmış olsa bile çalışmamızda Covid-19 nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda mortaliteyi %87 oranında azalttığı tespit edildi. Hastaneye başvuruda ASA almıyor olmak HEARRT-C skoru için 2 puan değerinde olup en önemli mortalite öngördürücüsülerdendir.

HEARRT-C skoru parametreleri değerlendirildiğinde Covid-19 nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda mortalite risk sınıflamasının yapılmasında solunumsal parametrelerden çok kardiyovasküler görüntüleme bulguları, kardiyak biyobelirteçlerin etkisi saptandı. Bu sonuç Covid-19'un sistemik tutulumunun mortalitedeki önemini gösterir. Çalışmamız doğrultusunda geliştirilen HEARRT-C skorunun hastaların risk sınıflamasını sağlar. Ayrıca Covid-19'da ASA' nın koruyucu etkisinin gösterilmesi ile çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servis ve/veya Pandemi Polikliniğine başvuran Covid-19 nedeni ile hastanede yatarak izlenen hastaların dahil edildiği, bu hastalar üzerinden mortalite öngördürücülerinin tespit ettiğimiz ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacı ile skarlama sistemi geliştirdiğimiz tek merkezli restrospektif bir çalışmadır.

Hasta populasyonumuz ve bulgularımız güncel yaşam verileri ile uyumludur. Covid-19 hastalarında yüksek riskli hastaların belirlenmesinde geliştirdiğimiz HEARRT-C skorunun etkili olacağını düşünmekteyiz. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri dışında kardiyovasküler görüntüleme bulgularının da her kardiyoloji hekimi tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. ASA kullanımının koruyucu etkisi saptansa da elimizdeki veriler öneri sunmak için yetersizdir. HEARRT-C skorunun geniş çaplı çalışmalar ile valide edilmesi gerekmektedir.

KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeni ile primer sonlanım olarak belirlenen tüm nedenlere bağlı mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda istatistiksel denklik yoktur.

Çalışmamıza sadece hastanede yatarak izlenen hastaların alınmış, ayaktan takip edilen hastaların alınmamıştır ve kontrol grubunun mevcut değildir.

Takip süresi boyunca hastalara hastalara telefonla ulaşılması ve mortalite yaşayan hastaların yakınlarıyla konuşurken ani ölüm açısından bazen net bilgi alınamaması kısıtlılıklarımızdan biridir.

Hastaların Toraks BT görüntülemelerinde Görsel KAKS ve EYD dansitesi radyoloji hekimi eşliğinde değerlendirilse de araştırmacılar arası değişkenlik görülebilmektedir. Çekim tekniği kaynaklı artefaktlar yanıltıcı olabilir.

Hastaların EKG, komorbidite, TTE ve saturasyon gibi klinik verilerine epikriz ve konsultasyon notlarından ulaşılmıştır ve tarafımızca değerlendirilmemiştir.

Başvuruda ASA alan hasta sayısı görece azdır bu da istatistiksel analiz sonucunu etkileyebilir.

KAYNAKÇA

1. Ucar A ve ark. (2020). Türkiye’de COVID-19 Pandemisinin Monitörizasyonu için İnteraktif ve Gerçek Zamanlı Bir Web Uygulaması: TURCOVID19 . Anadolu Klin. 2020; 25(Special Issue on COVID 19): 154-155. doi: 10.21673/anadoluklin.726347
2. Braunwald’s Heart Disease 2022- Endemic and Pandemic Viral Illnesses and Cardiovascular Disease: Influenza and COVID-19
3. Coronary artery calcification in COVID-19 patients: an imaging biomarker for adverse clinical outcomes- Yogesh Sean Gupta, Mark Finkelstein, Sayan Manna, Danielle Toussie, doi: 10.1016/j.clinimag.2021.02.016
4. Detection of coronary calcium during standard chest computed tomography correlates with multi-detector computed tomography coronary artery calcium score- The International Journal of Cardiovascular Imaging 2012
5. Does epicardial fat contribute to COVID-19 myocardial inflammation?- European Heart Journal, June 2020, Epicardial adipose tissue attenuation in admitted patients with COVID-19-Revista Espanola de Cardiologia January 2022
6. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression-International Journal of Infectious Diseases April 2021
- 7.https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?topicRef=129342&source=see_link
8. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1—epidemiology, pathophysiology, and diagnosis -Received 23 April 2021; revised 8 July 2021; editorial decision 10 September 2021.

9. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cardiac-manifestations-in-adults#disclaimerContent>

10. COVID-19 Cardiovascular Connection: A Review of Cardiac Manifestations in COVID-19 Infection and Treatment Modalities- Theresa Maitz,

Dominic Parfianowicz. Ashley Wojtek . doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101186

11. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) - Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato,. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367

12. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States- JH Cho, A Namazi, R Shelton, *et al.*-PLoS One, 15 (2020)

13. Covid-19 and cardiovascular complications: pooled analysis of observational studies- *Circulation*, 142 (2020), p. A15097

14. Role of Cardiac Biomarkers in COVID-19: What Recent Investigations Tell Us?- Shahzad Khan MBBS, PhD ^a, Sahibzada Tasleem Rasool MBBS, PhD - *Current Problems in Cardiology*- Volume 46, Issue 10, October 2021, 100842

15. Role of advanced imaging in COVID-19 cardiovascular complications- Federica Catapano, Livia Marchitelli, Giulia Cundari-*Insights into Imaging* volume 12, Article number: 28 (2021)

16. High sensitivity troponin and COVID-19 outcomes. Nikolaos Papageorgiou, Catrin Sohrabi, David Prieto Merino et al. *Acta Cardiologica*. Volume 77, 2022 - Issue 1. doi:10.1080/00015385.2021.1887586

17. Calcification of the thoracic aorta on low-dose chest CT predicts severe COVID-19. Philipp Fervers, Jonathan Kottlors, David Zopfs et al. PLOS ONE, December 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0244267
18. Epicardial fat as a predictor of COVID-19 disease severity: Just a surrogate for obesity or a true independent predictor? Christopher Strong. Rev Port Cardiol. 2022 Sep; 41(9): 739–740. doi: 10.1016/j.repc.2022.07.004
19. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines-National Institutes of Health
20. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations-Hannah E. Davis, Lisa McCorkell- Nature Reviews Microbiology volume 21, pages133–146 (2023)
21. Coronary artery calcium score: current status-Priscilla Ornellas Neves,¹ Joalbo Andrade,² and Henry Monção¹-Radiol Bras. 2017 May-Jun; 50(3): 182–189.
22. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force-Jennifer S Lin¹, Corinne V Evans -JAMA- 2018 Jul 17;320(3):281-297
23. A New Approach in Risk Stratification by Coronary CT Angiography Rine Nakanishi and Matthew J. Budoff*-Scientifica (Cairo). 2014; 2014: 278039.
24. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice-European Heart Journal (2021) 42, 32273337 doi:10.1093/eurheartj/ehab484
25. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes-European Heart Journal (2020) 41, 407477.
doi:10.1093/eurheartj/ehz425
26. Epicardial adipose tissue thickness is associated with increased COVID-19 severity and mortality- Roopa Mehta, Omar Yaxmehen Bello-Chavolla, Leonardo Mancillas-Adame, International Journal of Obesity volume 46, pages866–873 (2022)

27. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression-International Journal of Infectious Diseases April 2021
28. Calcification of the thoracic aorta on low-dose chest CT predicts severe COVID-19-PLoS One. 2020; 15(12): doi: 10.1371/journal.pone.0244267
29. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest is predictive of death from cardiovascular disease.-Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, Yip R, et al. Radiology. 2010; 257:541–548. doi: 10.1148/radiol.10100383
30. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. Mathias Prokop, Wouter van Everdingen, Tjalco van Rees Vellinga et al. Radiolog 2020, Volume 296, No:2. doi.org/10.1148/radiol.2020201473
31. Systematic review and meta-analysis on coronary calcifications in COVID-19. A. Cereda, L. Allievi, A. Palmisano et al. Emergency Radiology volume 29, pages631–643 (2022). doi: 0.1007/s10140-022-02048
32. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. Rakesh Gopinathannair, Faisal M. Merchant, Dhanunjaya R. Lakkireddy et al. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology volume 59, pages329–336 (2020). doi: 10.1007/s10840-020-00789-9
33. The role of direct oral anticoagulants in the era of COVID-19: are antiviral therapy and pharmacogenetics limiting factors? Hrvoje Roguljić, Jerko Arambašić, Vjera Ninčević et al. Croat Med J. 2022 Jun; 63(3): 287–294. doi: 10.3325/cmj.2022.63.287
34. ACEI/ARB Drug Therapy in COVID-19 Patients: Yes Or No? Jin Gong,^{1,3} Yingxian Sun,² and Dr. Liangdi Xie et al. J Transl Int Med. 2021 Mar; 9(1): 8–11. doi: 10.2478/jtim-2021-0011

35. The use of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease is associated with a lower likelihood of COVID-19 infection. Eugene Merzon, Ilan Green, Shlomo Vinker, Avivit Golan-Cohen et al. *The Febs Journal* Volume 288, Issue 17, September 2021. doi:10.1111/febs.15784
36. The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Indra Wijaya, Rizky Andhika, Ian Huang et al. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021 October-December; 12: 100883. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100883
37. Aspirin in COVID-19: Pros and Cons. Rana Zareef, Marwa Diab, Tala Al Saleh et al. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 849628. doi: 10.3389/fphar.2022.849628
38. <https://covid19.who.int/> Who Covid-19 Dashboard
39. Pneumonia Severity Index and CURB-65 Score Are Good Predictors of Mortality in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Community-Acquired Pneumonia. James Bradley, MD,^a Nadine Sbaih, MD,^b Thomas R. Chandler. *Chest*. 2022 Apr; 161(4): 927–936. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.031
40. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. Hannah M. Nemec, MD,¹ Allison Ferenczy, MD,¹ Benjamin D. Christie, III et al. *Am Surg*. 2022 Sep; 88(9): 2115–2118. doi: 10.1177/00031348221091940
41. Low molecular weight heparin in COVID-19: benefits and concerns. Adham Makarem, Rana Zareef et al. *Front. Pharmacol.*, 27 April 2023 *Sec. Pharmacology of Infectious Diseases*. Volume 14 - 2023. doi: 10.3389/fphar.2023.1159363
42. Acetylsalicylic acid use is associated with improved survival in bacteremic pneumococcal pneumonia: A long-term nationwide study. Kristján G. Rögnvaldsson, Agnar Bjarnason, Karl Kristinsson et al. *J Intern Med*. 2022 Aug; 292(2): 321–332. doi: 10.1111/joim.13485