

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

HAFİF COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA
TAKİPTE KARDİYAK SORUNLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah ALVUROĞLU

TRABZON-2022

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

HAFİF COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA
TAKİPTE KARDİYAK SORUNLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah ALVUROĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cihan ÖREM

TRABZON-2022

TEŞEKKÜR

Bu zor ve meşakkatli asistanlık eğitimi döneminde bizi burada kendi evimiz sıcaklığında, samimiyetinde hissettiren, iyi bir hekim olmamızda bize gerekli her türlü bilgiyi, cesareti veren başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Merih KUTLU'ya, sıkılmadan bizi her türlü koşulda sevgiyle dinleyen, tez sürecimde her türlü sorunumla ilgilenen Prof. Dr. Cihan ÖREM'e, samimiyetiyle, birikimiyle bizlere hep örnek olan Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ'ye, kapısı sürekli bizlere açık olan, bizlere çok emek veren Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE ve Dr. Öğr. Üyesi Mürsel ŞAHİN'e, kısa zaman aramızda kalıp bize kattıklarıyla, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde emeği olan Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Ekrem TURAN'a çok teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Bu uzun, yorucu, zor eğitim ve öğrenme sürecini, beraberce güzel ve eğlenceli hale getiren, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kendilerini tanımaktan ve çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum işlerimizi hep kolaylaştıran, bizlere arkadaş, dost olan tüm kardiyoloji personeline teşekkür ederim.

Son olarak tabiki de bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, desteklerini sürekli hissettiğim, her kararında bana güç veren, yol gösteren, motive eden, koşulsuz sevgileriyle beni büyüten annem Hatice ALVUROĞLU ve babam Hayrettin ALVUROĞLU'na, her türlü desteğini yardımını hissettiğim abim ve kardeşlerime, sevgili eşim, yol arkadaşım, bu zorlu süreçte en yakınımda olup güç kaynağım olan Elif KOYUN ALVUROĞLU'na, evimizin neşeleri, bana dünyayı unutturan, asistanlığım ile beraber büyüyen, kalbimden parça olan Erva Hatice ALVUROĞLU ve Zeynep ALVUROĞLU'na sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Abdullah ALVUROĞLU

ÖZET

Hafif Covid-19 Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Takipte Kardiyak Sorunların Değerlendirilmesi

Amaç: Covid-19 enfeksiyonunun solunum sistemi tutulumuna ait bulguları ön planda olsa da, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de dikkatle değerlendirilmelidir. Covid-19 enfeksiyonu, akut koroner sendrom, miyokardit, miyoperikardit, akut kalp yetmezliği, aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyak sorunlara neden olabilir. Covid enfeksiyonunu hafif veya asemptomatik, özellikle hastaneye yatırılmadan ayaktan geçiren hasta grubundaki kardiyovasküler komplikasyonlar ve sonuçları iyi bilinmemektedir. Ayaktan hastalık geçiren bu grup, kardiyak sorunlar açısından yeterince tetkik edilememektedir. Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastaların, hastalık sonrası süreçte kardiyoloji polikliniklerine çarpıntı ve nefes darlığı gibi aritmi ve kalp yetmezliğinden şüphelendirecek semptomlarla sıkça başvurduklarını ya da beklenmedik ciddi kardiyak sorunlar yaşadıklarını gözlemlemekteyiz. Tez çalışmamızda, toplumun büyük çoğunluğunu oluşturan hafif veya asemptomatik enfeksiyon geçiren hasta grubunda Covid-19'un miyokard etkilenmesi ve aritmiye yatkınlık yaratabilecek uzun dönem etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran, son 1 yıl içinde (en erken 3 ay önce) ayaktan, hafif covid geçirmiş oldukları öğrenilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü toplam 60 hasta alındı. Hastaların covid geçirme zamanları, semptomları, covid enfeksiyonu sırasında kullanılan ilaçlar, enfeksiyon sonrası karşılaşılan tıbbi sorunlar, yapılmışsa aşı, tipi ve sayıları kaydedildi. Kardiyopulmoner semptomları olan hastalarda yapısal ve fonksiyonel kardiyopulmoner etkilenimi belirlemek açısından elektrokardiyografi (EKG), posteroranterior akciğer (PAAC) grafisi çekildi, iki boyutlu (2D) transtorasik ekokardiyografi (EKO) ve strain EKO yapıldı, tanısal amaçlı rutin biyokimyasal tetkikler (tam kan sayımı, Crp, troponin, BNP, D-dimer vs) istendi.

Bulgular: Hafif covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar kardiyoloji polikliniğimize en sık nefes darlığı (%83.3) olmak üzere, göğüs ağrısı (%70) ve çarpıntı (%63.3) şikayetleri ile başvurdu. Çalışma grubumuzda ölçülen biyokimyasal parametrelerde herhangi bir patoloji izlenmedi. Hastalarımızın 5 (%8.3)'inde sağ dal bloğu (RBBB), 6'sında fragmente QRS, 3 (%5)'ünde de ST/T dalga değişiklikleri vardı; ancak bu hastalar semptom olarak diğer hastalara benzerdi ve aritmileri yoktu. Aritmiye yatkınlık açısından önemli olan T-peak T end (TPE) süresi ve kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (İCEB)'nde herhangi bir bozukluk izlenmedi. 2D EKO incelemesinde sol ve sağ ventrikül boyut ve fonksiyonları normal sınırlarda izlendi. Ciddi kapak patolojisi izlenmedi. Miyokard etkilenimini erken evrede gösterebilen strain ölçümleri 21.27 ± 1.88 olarak normal sınırlarda izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda, hafif covid-19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların kronik dönem takiplerinde kardiyovasküler komplikasyonlar açısından kardiyak aritmi, miyokardiyal ve perikardiyal patolojiye rastlanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hafif covid-19 enfeksiyonu, kardiyak yaralanma, kronik kardiyak takip, ekokardiyografi, elektrokardiyografi, troponin

SUMMARY

Evaluation of cardiac problems in follow-up in patients with mild Covid-19 infection

Aim: Although the findings of respiratory system involvement of Covid-19 infection are at the forefront, its effects on the cardiovascular system should also be carefully evaluated. Covid-19 infection can cause cardiac problems such as acute coronary syndrome, myocarditis, myopericarditis, acute heart failure, arrhythmia and sudden cardiac death. Cardiovascular complications and outcomes are not well known in the group of patients with mild or asymptomatic Covid infection, especially in the outpatient group without hospitalization. This group, which has outpatients, cannot be adequately investigated in terms of cardiac problems. We observe that patients with Covid-19 infection frequently apply to cardiology outpatient clinics with symptoms such as palpitations and shortness of breath, which may suggest arrhythmia and heart failure, or experience unexpected serious cardiac problems. In our thesis, it was aimed to investigate the long-term effect of Covid-19, which may cause myocardial involvement and predisposition to arrhythmia, in the patient group who have mild or asymptomatic infections, which constitute the majority of the population.

Material and Method: Patients who applied to the cardiology outpatient clinic with various complaints and were learned to have had mild covid within the last 1 year (at the earliest 3 months ago) were included in the study. A total of 60 patients over the age of 18 were included in the study. The patients' times of covid exposure, symptoms, drugs used during covid infection, medical problems encountered after infection, vaccination, type and numbers were recorded. In order to determine the structural and functional cardiopulmonary involvement in patients with cardiopulmonary symptoms, electrocardiography (ECG), posteroanterior lung (PAAC) radiographs were taken, two-dimensional (2D) transthoracic echocardiography (ECHO) and strain ECHO were performed, routine diagnostic biochemical tests (complete blood count, Crp, troponin, BNP, D-dimer etc.) were measured.

Results: Patients with mild Covid-19 infection applied to our cardiology outpatient clinic with complaints of chest pain (70%) and palpitation (63.3%), most commonly dyspnea (83.3%). No pathology was observed in the biochemical parameters measured in our study group. Five (8.3%) patients had right bundle branch block (RBBB), 6 patients had fragmented QRS and 3 (5%) patients had ST/T wave changes, but these patients were similar in symptoms to other patients and did not have arrhythmias. No impairment was observed in TPE (T-peak Tend) duration and cardiac electrophysiological balance index (ICEB), which are important in terms of arrhythmia susceptibility. In 2D ECHO, left and right ventricle dimensions and functions were within normal limits. No serious valve pathology was observed. Strain measurements, which can show myocardial involvement at an early stage, were within normal limits as 21.27 ± 1.88 .

Conclusion: In our study, no cardiac arrhythmia, myocardial and pericardial pathology were found in terms of cardiovascular complications in the chronic period follow-up of patients with mild covid-19 infection.

Key Words: Mild covid-19 infection, cardiac injury, chronic cardiac follow-up, echocardiography, electrocardiography, troponin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. COVID-19 GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Epidemiyoloji	2
2.4. Bulaştırıcılık ve İnkübasyon Süresi.....	3
2.5. Klinik Özellikler.....	4
2.5.1. Covid-19'un Semptomlara Göre Evreler:.....	4
2.5.2. Covid-19'un Semptomların Süresine Göre Evreleri.....	5
2.5.3. SARS-CoV-2 Mikrobiyolojik Özellikleri, Genom Yapısı ve Replikasyon	6
2.5.4. Reseptör Etkileşimi ve Hücre İçine Giriş	8
2.5.5. Bağışıklık Sisteminin Uyarılması ve İmmunité.....	8
2.5.6. Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Test Yöntemleri.....	9
2.5.7. Korunma ve İzolasyon	10
2.6. Covid-19'un Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	10
2.6.1. Covid-19 ve Koroner Arter Hastalıkları	13
2.6.2. Covid-19 ve Kardiyak Aritmi	14
2.6.3. Covid-19 ve Miyokardit	15
2.6.4. Covid-19 ve Venöz Tromboemboli	18
2.7. Tanı ve İzlemde Laboratuvar Testleri	18
2.7.1. Biyokimyasal Testler	19
2.7.2. İnflamasyon ile İlgili Belirteçler.....	19

2.7.3. Hematolojik Testler	20
2.7.4. Kardiyak Belirteçler	21
2.8. Covid-19 ve Kardiyak Görüntüleme	21
2.8.1. Elektrokardiyografi	21
2.8.2. Elektrokardiyogramda (EKG) Ventriküler Repolarizasyon Parametreleri ve Klinik Önemleri	22
2.8.3. Ekokardiyografi	27
3. MATERYAL ve METOT	30
3.1. Çalışma Popülasyonu	30
3.2. Dahil Edilme Kriterleri	30
3.3. Dışlama Kriterleri	31
3.4. Fizik Muayene	31
3.5. Biyokimyasal Parametreler	31
3.6. Posteroanterior Akciğer (PAAC) Grafisi	31
3.7. EKG Değerlendirmesi	32
3.8. Ekokardiyografik Değerlendirme	33
3.9. İstatistiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
6. KISITLILIKLAR	44
7. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
8. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKS	: Akut Koroner Sendromlar
ARDS	: Akut Respiratuvar Distress Sendromu
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testleri
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	: Korona Virüs Hastalığı 2019
CRP	: C-reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
FiO2	: Verilen Havadaki Oksijen Yüzdesi
Fqrs	: Fragmente QRS
GLS	: Global longitudinal strain
HT	: Hipertansiyon
I-CAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
IG	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
IVS	: İntervenriküler septum
İCEB	: Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LA	: Sol atrium
LBBB	: Sol Dal Bloğu

LV	: Sol Ventrikül
MI	: Miyokard infarktüsü
MR	: Manyetik Rezonans
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
PAAC	: Posteroanterior akciğer grafisi
PaCO ₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO ₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PW	: Sol Ventrikül Arka Duvar
RA	: Sağ atrium
RBBB	: Sağ Dal Bloğu
RV	: Sağ Ventrikül
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs
SARS-Cov-2	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs2
SKB	: Sistolik kan basıncı
SOFA	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SR	: Sinüs Ritmi
SVDÇ	: Sol Ventrikül Diyastolik Çap
SVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SVO	: Serebrovasküler Olay
SVSÇ	: Sol Ventrikül Sistolik Çap
Tn	: Troponin
TPE	: T-peak Tend
VCİ	: Vena Kava Inferior
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
VT	: Ventriküler Taşikardi

VTE : Venöz tromboemboli
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi
2D EKO : İki boyutlu Ekokardiyografi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Covid-19 ve kardiyovasküler tutulumu olan hastalarda tanı testleri	12
Tablo 2. Covid-19 hastalarında miyokardit şüphesi durumunda önerilen araştırmalar	17
Tablo 3. Demografik ve klinik özellikler	35
Tablo 4. Hastaların Covid-19 geçirdiği zamandaki semptomları ve sıklığı	36
Tablo 5. Hastaların Covid-19 sırasında kullandıkları ilaçlar	36
Tablo 6. Hastaların Covid-19 sonrası ek sorunları, poliklinik başvuru semptomları	37
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların EKG bulguları	38
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri	39
Tablo 9. Çalışmaya alınan hastaların Ekokardiyografi bulguları	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Covid-19 şematik görünümü	7
Şekil 2.	Covid-19'da kardiyovasküler tutulum belirtileri ve varsayımsal mekanizması	11
Şekil 3.	Covid-19 'lu bir hastadan alınan transtorasik ekokardiyografi görüntüleri	16
Şekil 4.	EKG dalgaları ve aralıkları.....	22
Şekil 5.	Epikardiyum, M hücreler, endokardiyum ve purkinje liflerinin repolarizasyon zamanı	24
Şekil 6.	Fragmant QRS (RSR2 modeli ve çeşitleri).....	25
Şekil 7.	iCEB'e şematik genel bakış. Kardiyak elektrofizyolojinin depolarizasyonu QRS süresi ve repolarizasyonunun (QT aralığı) dengesi.....	26
Şekil 8.	Strain formülü ve şeması	28
Şekil 9.	Apikal görüntü ölçümleri alındıktan sonra oluşan ‘‘boğa gözü’’.....	29

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı-2019 (Covid-19)'da vakaların çoğu hafiftir ve sıklıkla asemptomatiktir, ancak hastaların az bir bölümünde en sık ölüm nedeni olan şiddetli akut solunum sendromu vardır (1). Şiddetli hastalıkta çoklu organ tutulumu ortaya çıkar ve hastaneye yatırılan Covid-19' lu hastalarda genellikle kardiyovasküler sistem tutulumu ön plandadır. Mekanizmalar arasında önceden var olan kardiyovasküler hastalığın alevlenmesi, aritmi, miyokardit, akut koroner sendrom (AKS) ve mikroanjiyopatik tromboz yer alır (2). Patofizyolojik mekanizmalar arasında kontrolsüz pıhtılaşma, enfeksiyon, hemofagositik lenfositik lenfositosis ve sitokin fırtınası vardır (3, 4).

Hastaneye yatırılan ağır hastalarda troponin yükselmesi yaygındır (5) ve olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (6). Kronik dönemde, uzun vadeli kardiyovasküler etkiler ve bunların (7) mekanizmaları belirsizdir, ancak ağır seyreden Covid-19'u takiben kronik miyokardit vakaları bildirilmiştir (8). Yapılan kardiyak manyetik rezonans (kMR) çalışmaları, hastaların %78'inde hafif Covid-19 sonrası kardiyak anormallikler bildirmiştir ve vakaların %60'ında devam eden miyokardit kanıtı izlenmiştir (9). Hafif Covid-19 geçirmiş kişilerde kronik miyokardit ihtimali, toplumsal kaygılara yol açmış ve Covid-19'u asemptomatik geçirmiş bireylerde bile kardiyak taramanın gerekli olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte otopsi çalışmaları sonuçları, miyokarditin başlangıçta düşünüldüğü kadar yaygın olmadığını göstermiştir (10).

Bu nedenle çalışmamızda, ayaktan takip edilen hafif SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası, geç kardiyak sorunların varlığı ve yaygınlığının EKG, PAAC grafisi, 2D EKO, strain EKO ve ilgili biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesiyle araştırılması amaçlanmıştır.

2. COVID-19 GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Covid-19 ön planda solunum yolunu tutan bulaşıcı bir hastalıktır. Covid-19 etkeni, koronavirüs ailesinden zarflı bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'dir. İlk olarak 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanan hastalık, hızlı bir şekilde tüm dünyaya yayılarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (11).

2.2. Tarihçe

Aralık 2019 tarihinde Çin, etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları hakkında DSÖ'ye bildirimde bulunmuş, 7 Ocak 2020'de virüsün genom dizilimi ortaya çıkarılmış ve daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) etkeni olduğu gösterilmiştir. Çin dışında ilk vaka, 13 Ocak 2020'de Tayland'dan 1 kişide rapor edilmiştir. 30 Ocak 2020'de DSÖ, 2019-nCoV'u uluslararası öneme sahip altıncı halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiştir. Çin dışındaki ilk ölümlü vaka 1 Şubat 2020 tarihinde Filipinler'de rapor edilmiştir. 2019-nCoV, DSÖ tarafından 11 Şubat 2020'de Koronavirüs hastalığı-2019 (Covid-19) olarak adlandırılmıştır. 11 Mart 2020'de ise DSÖ tarafından resmi olarak pandemi ilan edilerek SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (11, 12).

2.3. Epidemiyoloji

08 Haziran 2022 tarihi itibarıyla Dünya'da 533,039,053 onaylanmış vaka varken, 6,302,261 hasta ise SARS-CoV-2 nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Öncelikle Asya kıtasında başlayan salgın, sonrasında Avrupa kıtasına, ardından Amerika ve Afrika kıtalarına yayılmıştır (13). Hastalığın bulaşma hızı ve mortalitesi bölgesel olarak incelendiğinde bölgeler arasında oldukça farklılıklar izlenmektedir. Ülkeler arasındaki yaş dağılımının farklılığı veya altta yatan komorbiditelerin birlikteliği mortalitede farklılığa sebep olan temel etmenlerdir (14). Hastalığı klinik olarak ağır

geçirme oranı ileri yaş, komorbidite ve yaştan bağımsız olarak erkek cinsiyette yüksek bulunmuştur. Genel mortalite oranı %2.3 olmakla beraber kritik olmayan vakalar arasında mortalite bildirilmemiştir (15).

Çin’de 72.314 Covid-19 hastasının yer aldığı bir meta-analizde, tüm olguların % 87’si 30–79 yaş aralığında olup hastaların toplam olgu-ölüm hızı %2.3’tür. Ölüm oranı 70–79 yaş arasında %8, 80 yaş ve üzerinde ise %14.8’dir. Öncesinde kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlarda %10.5, kronik akciğer hastalığı olanlarda %6.3, hipertansiyonu (HT) olanlarda %6, diyabetiklerde %7.3 ve kanser hastalarında %5.6 olarak izlenmiş olup eşlik eden hastalıkları olanlarda ölüm oranları genel popülasyona göre daha yüksek gerçekleşmiştir (16).

Mizumoto ve ark.’nın yaptığı homojen bir kohort olan, bir yolcu gemisinde bulunan 3.600 kişinin tarandığı bir çalışmada gemideki nüfusun yaklaşık %17’sinin tarama anında pozitif olduğu, pozitif saptanan 634 Covid-19 vakasının 328’inin (%51.7) ise tanı sırasında asemptomatik olduğu belirlenmiştir (17).

2.4. Bulaştırıcılık ve İnkübasyon Süresi

SARS-CoV2 enfekte kişilerden esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bu damlacıkların hem doğrudan solunum yoluyla alınması hem de dış yüzeylerde kalan damlacıklara ellerin temas etmesi sonrasında ağız, burun veya göz mukozasına götürülmesi ile de dolaylı olarak bulaşabilmektedir. DSÖ’ye göre fekal-oral bulaş olduğuna dair kanıtlar, kan ve dışkıda virüs tespit edilen çalışmalar olmasına rağmen yetersizdir. Transplasental geçiş henüz gösterilmemiştir (18, 19).

Covid-19 pandemisinde hastaların enfekte olduktan sonraki asemptomatik olduğu süreç, hastalığın yayılım ve bulaştırıcılığı açısından büyük öneme sahiptir. Asemptomatik hastaların toplumsal hayatta günlük aktivitelerine devam ettiğini düşünecek olursak salgının kontrolü için asemptomatik vakaların ne kadar önemli olduğu anlaşılacaktır. Hastalığı hafif geçiren kişilerin semptom başlangıcından 10 gün sonra yapılan sürüntülerinde viral RNA saptanmamış olup hastalığı ağır geçiren hastalarda viral RNA saptanma süresinin uzadığı görülmüştür. Virüsün bulaşmasındaki önemli noktalarından biri de virüs yükü olup, virüs yükü yüksek enfekte kişilerin daha yüksek bulaştırıcılığa sahip olduğu bilinmektedir. Temastan

sonra Covid-19 için inkübasyon süresinin 2-14 gün olduğu, çoğu vakanın ise temastan yaklaşık 4-5 gün sonra semptom göstermeye başladığı görülmüştür (20).

2.5. Klinik Özellikler

Hastalık asemptomatikten ciddi semptomlara ve ölüme kadar değişen geniş klinik yelpazede görülebilir. Çoğu Covid-19 enfekte insan hastalığı hafif şiddette geçirir ve semptomlar bir hafta içinde düzelir. Semptom süreleri ne kadar uzarsa, hastanın kliniğinin daha şiddetli olma ihtimali o kadar yüksek olur ve hastaneye yatış riski artar. Yaşlı ve komorbiditesi fazla olan vakalarda prognoz görece daha kötüdür (21, 22).

Covid-19 vakalarında en yaygın görülen semptomlar solunum sistemi semptomları olup ateş, öksürük, burun tıkanıklığı, hapşıрма, nazal akıntı, boğaz ağrısı, koku ve tat bozuklukları, nefes darlığı, kas ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı ve halsizliktir. Solunum semptomlarına ek olarak daha seyrek olmakla beraber bulantı-kusma, karın ağrısı ve ishal gibi yakınmalar da Covid-19 hastalarında bildirilmiştir (22).

2.5.1. Covid-19'un Semptomlara Göre Evreler:

Hastaların genelde büyük çoğunluğu (%81) asemptomatik-hafif-orta semptomatik iken %14'ü ciddi semptomatik ve %5'i ise kritik şiddettedir.

1. Asemptomatik Covid-19: Hastalarda semptom yoktur. Genelde temastan dolayı tetkik edilip tanı konulan hastalardır.

2. Hafif şiddetteki Covid-19: Hastalarda ateş, öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları vardır. Toraks görüntülemesinde pnömoni bulgusu yoktur.

3. Orta şiddetteki Covid-19: Hastalarda ağır pnömoni bulguları olmayıp solunum sayısı < 30/dakika, oda havasında O₂ saturasyonu > %90 üzerindedir ve dirençli ateş, nefes darlığı gibi semptomları vardır. Radyolojik olarak pnömoni bulguları eşlik edebilir.

4. Ciddi şiddetteki Covid-19: Hastalarda nefes darlığı, ateş, takipneik solunum (solunum sayısı >30/dk), istirahatte düşük O₂ saturasyonu (<%94), anormal arteriyel kan gazı (PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 50 mmHg) bulguları mevcuttur. PaO₂ / inspire edilen havada O₂ fraksiyonu (PaO₂/FiO₂) ≤ 300 mmHg'dir ve radyolojik olarak >%50 akciğer tutulumu olması gibi ağır pnömoniye işaret eden bulgular mevcuttur.

5. Kritik şiddetteki COVID-19

- Takiplerinde O₂ ihtiyacı artışı, dispne ve solunum distressi, dehidratasyon ile açıklanamayan hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya olağan sistolik kan basıncından > 40 mmHg düşüş, ortalama arter basıncı < 65 mmHg) varlığı ve vazopressör ihtiyacı,
- Solunum sayısı ≥ 30/dakika, 5 L/dakika O₂ tedavisine rağmen SpO₂ < %90 veya PaO₂ < 60 mmHg olan ve PaO₂/FiO₂ < 300,
- Akciğer grafisi veya tomografide bilateral infiltrasyonlar veya multilober tutulum veya önceki görüntülemesine göre infiltrasyonda artış izlenmesi ve beraberinde klinik kötüleşme durumu,
- Klinik bulgularla birlikte konfüzyon, taşikardi, cilt perfüzyon bozukluğu, kapiller geri doluş zamanı > 2 saniye, Laktat > 4 mmol/L, oligüri vb. olması,
- SOFA (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru) ≥ 2,
- Troponin yüksekliği ve ciddi aritmi izlenmesi
- Akut böbrek yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği, kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalarda solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği tablosu olarak tanımlanır (23, 24).

2.5.2. Covid-19'un Semptomların Süresine Göre Evreleri

Covid-19 akut dönemde birçok semptoma yol açmakla birlikte, multisistemik tutulum yaparak yatarak tedavi ihtiyacı oluşturmakta ve komplike olgularda ölüme yol açabilmektedir. Akut dönem bittikten sonra yol açtığı uzamış etkiler nedeniyle uzamış-Covid Sendromu tanımlanmıştır.

1. Akut Covid-19: 4 haftaya kadar semptom ve bulguların olması

2. Uzamış semptomatik dönem: 4-12 hafta arasında devam eden semptom ve bulguların varlığı

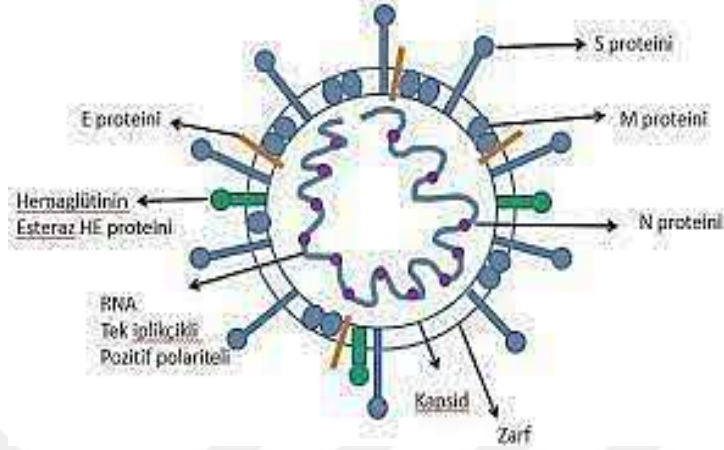
3. PostCovid-19 sendromu: Covid-19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların 12 haftadan daha uzun sürmesi, bu durumu açıklayacak başka nedenlerin dışlanması olarak kabul edilir. Özellikle bu dönemle ilgili patogeneze net olmamakla birlikte persistan hiperinflamatuvar süreç, konak viral rezervuarında devam eden viral aktivite, yetersiz antikor yanıtı ve doku tropizminin uzun dönemdeki sonuçları postCovid-19 sendromundan sorumlu tutulmaktadır.

2.5.3. SARS-CoV-2 Mikrobiyolojik Özellikleri, Genom Yapısı ve Replikasyon

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesinde yer alırlar. Coronaviridae ailesi genotipik ve serolojik olarak Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus ve Gammacoronavirus olmak üzere 4 türe ayrılır. İnsanda enfeksiyon yapan koronavirüsler, Alphacoronavirus cinsinde yer alan HCoV-229E, HCoV-NL63 ile Betacoronavirus cinsinin A soyunda bulunan HCoV-OC43, HCoV-HKU1'dir (25). HCoV-229E, HCoVNL63 ve HCoV-OC43 hafif solunum yolu enfeksiyonuna, HCoV-HKU1 ise pnömoni tablosuna yol açar. Ciddi akut solunum sendromuna yol açan yarasa kaynaklı SARS-CoV ve deve kaynaklı MERS-CoV, Betacoronavirus cinsinin B ve C soylarında yer almaktadır. Yapılan filogenetik çalışmalarda SARS-CoV-2 genomunun Betacoronavirus cinsindeki virüsler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (26). Günümüzde, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV ve SARS-CoV'dan sonra insanları enfekte edebilen yedinci koronavirüs olan SARS-CoV-2 Betacoronavirus cinsi içinde yer almaktadır (27).

Koronavirüsler, 65–125 nm çapında zarflı RNA virüsleridir. Yuvarlak yapıdaki nükleokapsidi çevreleyen zarftan çıkan glikoprotein yapıdaki sivri uçlar şeklinde görünen Spike (S) proteinler, elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde güneşin çevresindeki korona tabakasına benzeyen ışık halkası gibi bir görünüme yol açarlar. Bu nedenle Latince taç anlamına gelen “korona” kelimesi ile birleştirilerek

koronavirüsler şeklinde isimlendirilmişlerdir (27). Koronavirüsün şematik yapısı ve genomu Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Covid-19 Şematik Görünümü

Tek zincirli ve pozitif polariteli olan viral RNA’nın uzunluğu 26–32 kbs arasında değişir. RNA genomunun büyük olması, viral replikasyonun konak hücreye daha az bağımlı olmasını sağlar. Pozitif polarite nedeniyle konak genomuna entegre olmadan, kendi viral genomunu kalıp olarak kullanarak replike olur. Replikasyon esnasında, viral genom yapısal ve yapısal olmayan proteinleri direkt olarak kodlar. Aslında viral genom mRNA işlevi görür ve çıplak RNA enfeksiyöz potansiyel taşır (27, 28).

Koronavirüs genomu en az 10 “openreadingframes (ORF)” içerir. ORF1a/b, iki büyük poliproteine çevrilir. İki poliprotein (pp1a ve pp1ab), viral replikaz transkriptaz kompleksini oluşturan 16 yapısal olmayan proteine (nsp1- nsp16) dönüşür. Yapısal olmayan proteinler, endoplazmik retikulumdan köken alan membranları veziküllere dönüştürür. Viral replikasyon ve transkripsiyon bu veziküllerin içinde gerçekleşir. Bununla birlikte yapısal olmayan proteinlerin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir (27). Diğer ORF’ler ise Spike (S), Zarf (E), Nükleokapsid (N) ve Matris (M) proteinler gibi dört ana yapısal proteini kodlar. Yapısal proteinler virionun bir araya getirilmesi ve enfeksiyon patogenezinde rol almaktadır. Nükleoprotein (N), sarmal yapıdaki RNA genomuna bağlı halde bulunan bir fosfoproteindir. Viral replikasyon ve transkripsiyon basamaklarındaki görevinin yanı sıra interferon antagonistik etkisiyle konak immün sisteminin yok edici

etkisinden virüsü korur. Nükleokapsidi çevreleyen Zarf (E) ve zarf içinde gömülü olarak bulunan Matris (M) proteinleri virionların hücre içerisinde bir araya getirilmesinde ve virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılması aşamasında rol almaktadır. Zarfın içine tutunarak dışarı doğru uzanan S proteini virüsün tipik şeklini verir. S proteinleri benzeyen ancak daha kısa olan viral zarfla ilişkili hemagglutinin esteraz (HE) proteinleri de dış yüzeyde bulunur (29, 30).

2.5.4. Reseptör Etkileşimi ve Hücre İçine Giriş

Koronavirüslerin konak hücreye tutunmasını S proteinin yüzeyinde bulunan ve değişkenlik gösterebilen reseptör bağlanma bölgesi (RBB) sağlar (31). SARS-CoV-2 için, S proteinin hedefi kalp, akciğerler, böbrekler ve gastrointestinal sistem (GİS)'de bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüdür (25,27). Virüsün konak hücrelerine tutunmasından sonra virüs ve plazma membranı arasında doğrudan membran füzyonu gerçekleşir. Membran füzyonunun yanı sıra virüsün hücreye girişinde klatrin bağımlı ve bağımsız endositoz da rol oynar. Konak hücresi içine salınan viral genom bir şablon görevi görerek, replikasyon ve subgenomik mRNA sentezi için gerekli enzim ve proteinleri kodlar. Viral RNA'dan iki poliprotein ve yapısal proteinler sentezlenir. Bunu takiben viral genom çoğalmaya başlar. İlk olarak RNA polimeraz sentezlenir, RNA'nın küçük parçalara bölünmesi ile negatif polariteli RNA'lar oluşur. Transkripsiyon sonucu mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Yeni sentezlenen zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulum veya Golgi membranına yerleşir. Genomik RNA ve nükleokapsid proteininin kombinasyonu sonucunda nükleokapsid meydana gelir. Bunu takiben viral partiküller içeren veziküllerin plazma membranı ile füzyonu sonucunda virüs ortama salınır. Tüm replikasyon döngüsü sitoplazmada gerçekleşir (25, 27, 28).

2.5.5. Bağışıklık Sisteminin Uyarılması ve İmmünite

Virüs hücre içine girerken, viral antijenler ilk olarak antijen sunan hücreler (APC) tarafından sunulur. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) veya

insanlarda insan lökosit antijeni (HLA) tarafından sunulan antijenik peptitler, virüse özgül sitotoksik T lenfositler tarafından tanınır. Antijen sunumu başlıca MHC I molekülleriyle olmakla birlikte MHC II de antijen sunumunda rol alır. Antijen sunumu sonucunda virüse spesifik hümmoral ve hüccresel bağışıklık yanıtı uyarılır (32). Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi, SARS-CoV-2'ye karşı da IgM ve IgG tipi antikorlar oluşur. IgM antikorları enfeksiyonun 7–21. gününde, IgG ise 14. gününde tespit edilmeye başlar. IgG tipi antikorların S ve N antijenlerine karşı oluştuğu ve uzun süre kaldığı gösterilmiştir (33).

SARS-CoV ve MERS-CoV immün sistemden kaçınmak ve hücre içi yaşamını sürdürmek için çeşitli yöntemler kullanır. SARS-CoV ve MERS-CoV patern tanımlama reseptörü içermeyen çift membranlı veziküllerin oluşumunu indükler ve bu veziküller içinde çoğalır, böylece konakçının virüsün RNA'sını fark etmesi önlenir. Ayrıca hücre içine girdikten sonra, antijen sunumu ile ilgili viral gen bölgeleri değiştirilir. Oluşan çeşitlilik neticesinde, antijen sunumu virüs tarafından kontrol edilir (34).

2.5.6. Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Test Yöntemleri

Covid-19'un semptom ve bulgularının, pnömoni ile seyreden diğer viral enfeksiyonlardan ayırt edici nitelikte olmaması, ayrıca hastalığın etkin bir tedavisinin veya aşısının bulunmaması nedeniyle, ulaşabilir olduğumuz tanı testleri pandeminin kontrolünde çok büyük önem taşımaktadır. Zamanında ve doğru uygulanan Covid-19 tanı testleri, salgının ve hasta yönetiminin önemli bir parçasıdır (35). Ayrıca virüsü yayma potansiyeline sahip asemptomatik olguların da tespit edilmesine imkân sağlamaktadır.

Viral enfeksiyonların tanısında klasik olarak; virüs kültürü, moleküler yöntemler ve serolojik testler kullanılmaktadır. Tanıda altın standart olan virüs kültürü ve izolasyonu, biyogüvenlik riski nedeniyle SARS-CoV-2'nin tanısında önerilmemektedir. DSÖ'nün yayınladığı rehberde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında doğrulama için virüsün spesifik bir gen dizilimini çoğaltan nükleik asit temelli polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi önerilmektedir (36).

2.5.7. Korunma ve İzolasyon

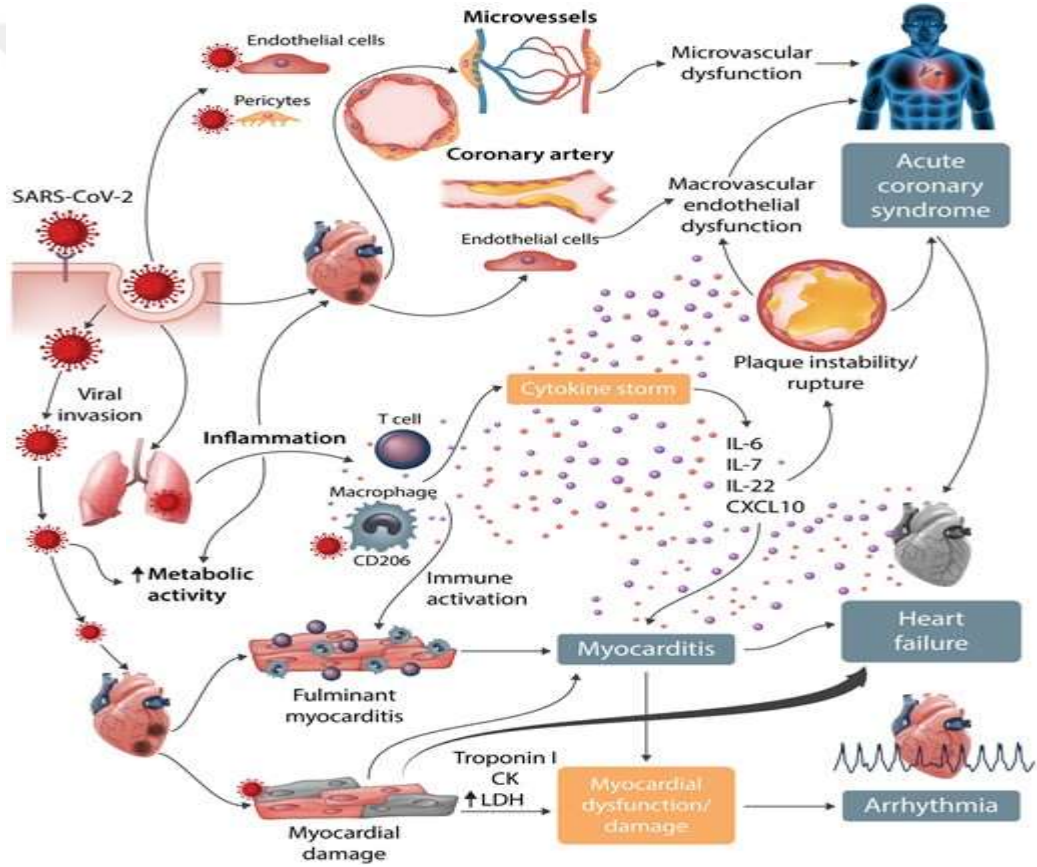
SARS-CoV-2 insanlar arasında mevcut kanıtlara göre damlacık veya temas yoluyla bulaşmaktadır. Hasta kişinin solunum yollarından yayılan damlacıkların direkt solunmasıyla bulaşacağı gibi, damlacıkların bulaştığı yüzeylerle ellerin temasının ardından ağız, burun ve göz gibi mukozalara götürülmesiyle de bulaş mümkündür.

Bulaş yöntemlerine bakıldığında salgını kontrol altına almak, etkilerini azaltmak için en etkili yöntemlerin başında sosyal izolasyon, sosyal mesafe, el hijyeni, maske takmak gibi önlemler gelmektedir. Ayrıca asemptomatik hastaların da bulaştırıcılığı olduğundan bu hasta grubu da önemlidir. Mevcut durumda tam koruma sağlayan bir aşı veya tedavi yöntemi bulunmadığından, vaka ve ölümleri önlemek için semptomu olsun veya olmasın elimizdeki en etkili yöntem herkesin korunma önlemlerine uymasudur. Salgının kontrol altına alınması ve bulaşın azalmasında hastaların saptanması, hem hastaların hem temaslıların uygun şartlarda izole edilmesi önem taşımaktadır. Covid-19 hastalarının büyük bir kısmı hafif düzeyde seyrettiği için bu tür hastalar uygun izolasyon koşulları sağlanarak takip ve tedavi edilebilir.

2.6. Covid-19'un Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Şiddetli Covid-19, hızla ilerleyen sistemik inflamasyon, proinflamatuvar sitokin fırtınası ve sepsis ile ilişkilidir ve çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir (Şekil 2). Covid-19'da kardiyovasküler tutulumun belirti ve varsayımsal mekanizması; SARS-CoV-2, tip 2 pnömositler, makrofajlar, endotelial hücreler, perisitler ve kardiyak miyositler dahil olmak üzere konakçı hücrelere girmek için transmembran ACE2'ye bağlanması ve iltihaplanma ve çoklu organ yetmezliğine yol açmasıdır. Özellikle endotel hücrelerinin veya perisitlerin enfeksiyonu, ciddi mikrovasküler ve makrovasküler işlev bozukluğuna yol açabilir. Ayrıca, immün aşırı reaktivite ile bağlantılı olarak, aterosklerotik plakları potansiyel olarak destabilize edebilir ve AKS gelişimini açıklayabilir. Solunum yollarının, özellikle tip 2 pnömositlerin SARS-CoV-2 tarafından enfeksiyonu, sistemik inflamasyonun ilerlemesi ve bir 'sitokin fırtınasına' yol açan bağışıklık hücresi aşırı aktivasyonu ile

kendini gösterir, bu da IL-6, IL-7, IL-22 ve CXCL10 gibi yüksek bir sitokin seviyesi ile sonuçlanır. Daha sonra, aktive edilmiş T hücrelerinin ve makrofajların enfekte miyokardiyuma sızması ve bunun sonucunda fulminan miyokardit ve ciddi kalp hasarı gelişmesi olasıdır. Bu süreç, sitokin fırtınası tarafından daha da yoğunlaştırılabilir. Benzer şekilde, viral invazyon doğrudan miyokardiyal disfonksiyona yol açan kardiyak miyosit hasarına neden olabilir ve aritmi gelişimine katkıda bulunabilir (53). Covid-19'un akut veya kronik takibinde kardiyovasküler tutulumundan şüphelenilen bireylerde bazı biyokimyasal ve görüntüleme tanı testleri önerilmektedir (Tablo 1).



Şekil 2. Covid-19'da kardiyovasküler tutulum belirtileri ve varsayımsal mekanizması (Kaynak 53'den uyarlanmıştır).

Tablo 1. Covid-19 ve kardiyovasküler tutulumu olan hastalarda tanı testleri (Kaynak 53'den uyarlanmıştır).

Ölçek	Covid-19 Hastalarında Tanısal Hususlar
NT-pro BNP BNP *	Çin kohortunda yüksek NT-proBNP seviyeleri, yoğun bakıma daha fazla ihtiyaç duyulmasıyla ilişkilidir.
Troponin*	Yüksek hassasiyetli troponin testi, YBÜ bakımı gerektiren hastalarda risk değerlendirmesi ve sessiz miyokard hasarı olan bireyleri belirlemede yardımcı olabilir.
D-dimer	YBÜ bakımı gereksinimi ve mortalite ile önemli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.
Prokalsitonin	Bakteriyel enfeksiyon belirtici; YBÜ bakımı gerektirecek hastalarda daha yüksektir.
Tam kan sayımı	Genellikle lökopeni/lenfositopeni gösterilir. Düşük trombositler olumsuz sonuçla ilişkilidir.
IL-6	Yüksek konsantrasyonlar olumsuz sonuçlarla ilişkilidir.
Ferritin	COVID-19 hastalarında kötü sonucun bir göstergesidir.
Kardiyak BT	Obstrüktif koroner arter hastalığı belirtileri olan veya olmayan yüksek troponinleri olan belirsiz hastalarda düşünülmelidir.
EKG	MERS-CoV'de 12 derivasyonlu EKG'de genellikle miyokardiyal tutulumun olduğu yerde yaygın dinamik T dalgası inversiyonu izlenebilir; bu durum Covid-19'da da olabilir.
Ekokardiyografi	Perikardiyal efüzyonlu veya perikardiyal efüzyonsuz global veya bölgesel miyokardiyal sistolik disfonksiyon gösterilebilir.

*Mevcut ACC (ACC 18.03), troponin ve BNP'nin rutin ölçümüne karşı tavsiyede bulunur.

Yeni çalışmalar ışığında insidansı %10 ile %60 arasında değişen post-Covid sendromunda yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, azalmış egzersiz intoleransı, baş ağrısı, tat ve koku kaybı gibi birçok sistemi ilgilendiren semptomlar olabilir. Bunun dışında çarpıntı, eklem ağrısı, kas ağrısı ve güçsüzlük, uykusuzluk, ishal, döküntü veya saç dökülmesi, denge ve yürüme bozukluğu, hafıza ve konsantrasyon sorunları ve kötüleşen yaşam kalitesi gibi sorunlar izlenebilmektedir (37).

1733 Covid hastasının taburculuk sonrası 6 aylık durumlarının incelendiği bir çalışmada hastaların %66'sında yorgunluk ve kas güçsüzlüğü, %26'sında uyku problemleri, %23'ünde anksiyete ve depresyon izlenmiş olup, hastaların %76'sında en az bir semptomun uzun süre devam ettiği görülmüştür. Bu çalışmada kardiyak görüntüleme kullanılmamasına rağmen güçsüzlük ve yorgunluk tarifleyen hastaların bir kısmında altta yatan Covide bağlı kardiyak olayların eşlik edebileceği düşünülmüştür (38).

Covid-19 hastalarında sık görülen kardiyak problemler arasında labil kalp hızı ve aktiviteye anormal kan basıncı yanıtı, miyokardit ve perikardit, mikrovasküler hasara bağlı miyokard akış rezervinde bozulma, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, yaşamı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm yer alır. Koroner arter anevrizması, aort anevrizması, hızlanmış ateroskleroz, hayatı tehdit edici pulmoner embolizm dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıklar da görülebilir (39).

2.6.1. Covid-19 ve Koroner Arter Hastalıkları

Koroner arter hastalığı (KAH), Covid-19 hastaları arasında vakaların %2,5 ile %10'u arasında değişen yaygın bir durumdur (40). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından bildirilen 72314 Covid-19 vakası arasında, önceden kalp damar hastalığı olan hastalarda vaka ölüm oranının %2,3'ten %10,5'e yükseldiği saptanmıştır (41). 1252 hastanın incelendiği bir çalışmada 124 hastanın bilinen KAH öyküsü mevcuttu. KAH öyküsü olan Covid-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı ölümün daha çok olduğu görülmüştür (42). Covid-19 kardiyovasküler sistemi doğrudan ve dolaylı olarak etkileyerek, AKS, miyokardit ve kalp ritm bozukluklarına neden olabilmektedir. KAH olan hastalarda Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle ölümlerin KAH'a ne ölçüde atfedilebileceği net değildir. Mekanik olarak, KAH olan hastalarda daha şiddetli bir Covid-19 seyrinin altında yatan patofizyolojik süreçler; trombosit aktivasyonunu, endotel disfonksiyonunu ve protrombotik ortamı destekleyen herhangi bir viral enfeksiyonda ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkili olabilir. Akut miyokard hasarı, Covid-19'da en sık tanımlanan kardiyovasküler komplikasyondur (43). İnsidansı değişkenlik göstermekle birlikte, akut kardiyak hasarın Covid-19 hastalarında güçlü bir negatif prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (41, 42).

Covid-19 enfeksiyonunda miyokard iskemisine bağlı akut miyokard hasarını açıklayabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Covid-19 virüsünün neden olduğu proinflamatuvar durum ve sitokin fırtınası plak instabilitesine yol açabilir ya da akut solunum yetmezliğine bağlı gelişen protrombotik durum ve hipoksi miyokard iskemisini tetikleyebilir. D-dimer, interlökin-6 ve laktat dehidrogenaz gibi diğer

inflamatuvar biyobelirteçlerle birlikte troponin düzeyindeki artış, bunun izole miyokard hasarı olmadığını, sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (44). Öte yandan kardiyak semptomlar, elektrokardiyografik değişiklikler, transtorasik ekokardiyografide segmenter duvar hareket kusuruyla karşımıza çıkan bazı vakalarda viral miyokardit, stres kardiyomyopatisi gibi farklı paternler de izlenmiştir. Covid-19 ve AKS gelişme sıklığı ile ilgili elimizde yeterli veri olmasa da viral solunum yolu enfeksiyonları ile yatan hastalarda AKS sıklığının arttığı gösterilmiştir. Hiperinflamasyona bağlı gelişen aterosklerotik plak aktivasyonuna (Tip I MI), vazokonstriksiyona veya Covid-19 hastalığına sekonder gelişen hiperkoagülopatiyeye bağlı mikrovasküler tromboz (TİP II MI) ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (45, 46).

Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %20-30'unda troponin yüksek saptanmış olup bu çok büyük olasılıkla tip2 MI sonucu olmaktadır. Bir çalışmada tip 2 MI olan hasta grubunun yaklaşık %50'sinde altta yatan bir koroner arter hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Fakat yapılan anjiyografilerde koroner darlıklar %50'nin üzerinde saptanmamış ve taburculuk sonrası ortalama 5 ay sürecinde aynı yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörleri eşleşmesi yapıldıktan sonra majör kardiyak olaylardan yaşama olasılığı bu grupta 3 kat daha fazla görülmüştür (47).

2.6.2. Covid-19 ve Kardiyak Aritmi

Viral enfeksiyonlar, metabolik işlev bozukluğu, miyokardiyal inflamasyon ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile kardiyak aritmilere yatkınlık oluşturabilir. Akut aritmilerin gelişimine katkıda bulunduğu bilinen hipoksi ve elektrolit anormallikleri, şiddetli Covid-19 enfeksiyonunun akut fazında görülebilir. Covid-19 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen spesifik bir aritmi tipi tanımlanmamıştır. Bu konudaki çalışmaların yetersiz olmasından dolayı aritmi tiplerinin sıklığı belirsizdir. Covid-19 hastalarında genel olarak en yaygın olarak sinüs taşikardisi görülür. Hastanede yatan 138 Covid-19 hastasıyla ilgili bir raporda, hastaların %16.7'sinde aritmi gelişmiş ve aritmiler ciddi komplikasyonlar arasında ARDS'den sonra sadece ikinci sırada yer almıştır (48). YBÜ tedavisi gerektirmeyen hastaların %7'sinde ve YBÜ'ye yatırılanların %44'ünde aritmi gözlenmiştir (49). Bu aritmiler atriyal

fibrilasyon, iletim bloğu, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu içeriyordu. Bu aritmiler viral miyokarditte de görülmektedir. İlginç bir şekilde, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu'nun raporunda, ilk salgın sırasında bazı hastaların solunum semptomlarından ziyade çarpıntı ve göğüste sıkışma gibi kardiyovasküler semptomlar bildirdiği kaydedilmiştir (50).

Post-Covid 6. ayda, hastaneye yatırılarak tedavi edilenler ile yatış endikasyonu olmadan tedavi edilenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada yatarak tedavi ihtiyacı olanlarda 1.7 kat daha yüksek aritmi insidansı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bunun gerçekten daha yüksek aritmi yükünden mi yoksa Covid-19 kohortunda daha yüksek tespit oranı olduğundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir (51).

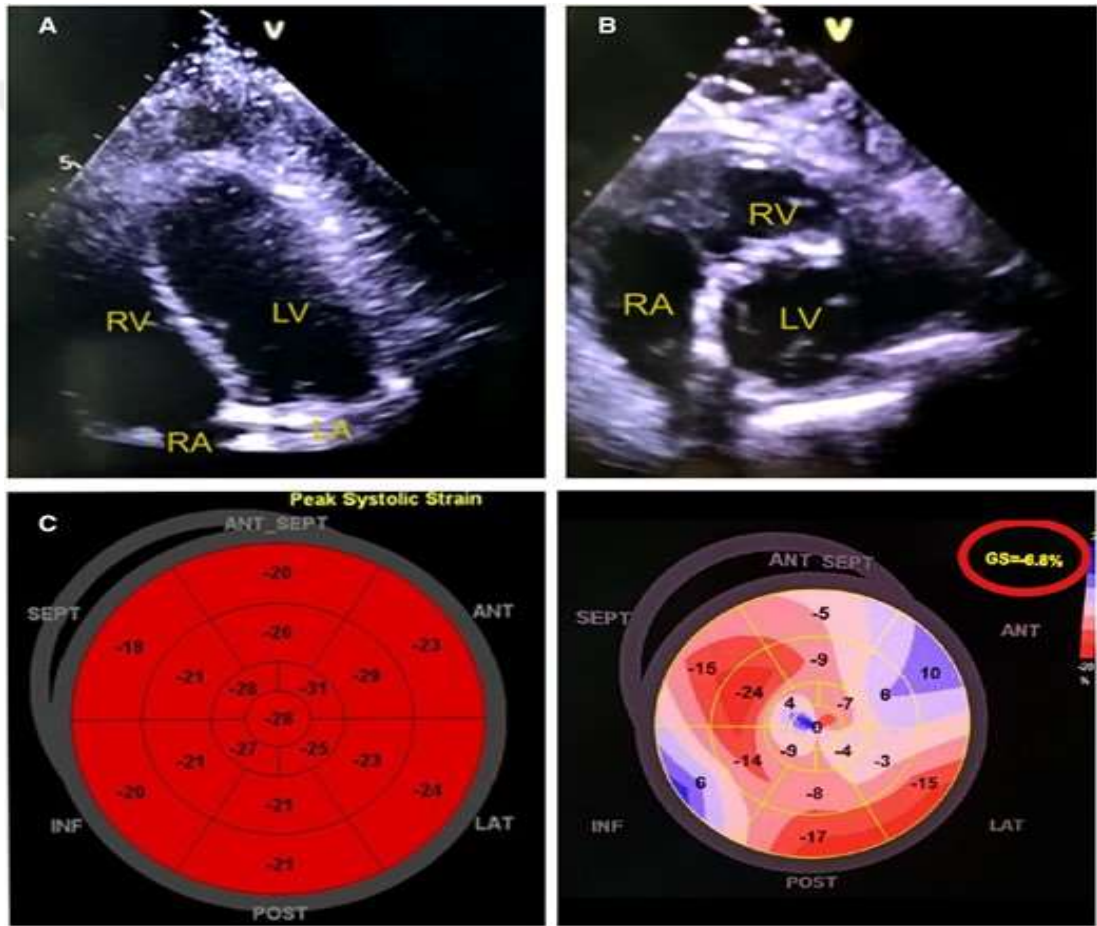
2.6.3. Covid-19 ve Miyokardit

Akut miyokard hasarı; yüksek hassasiyetli kardiyak troponinlerin (hs-Tn) referans aralığının üst sınırından yüksek olması olarak tanımlanmaktadır.

Miyokardit ise; miyositlerin nekrozu ve/veya dejenerasyonu ile seyreden, enfeksiyöz, immün aracılı ve toksik sebeplerle olabilen anamnez, fizik muayene, EKG ve EKO ile tanınabilen miyokardın inflamatuvar hastalığıdır. Farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen, tanısının konulması ve gerçek insidansının belirlenmesi zor olan bir hastalıktır. Ventrikül fonksiyonları normal veya hafifçe bozulmuş, hafif semptomları olan hastalarda miyokardit özel bir tedaviye gerek kalmadan genellikle kendiliğinden düzelir. Olguların %30'unda ise dilate kardiyomiyopati gelişebilir. Dilate kardiyomiyopatiye ilerleyen olguların bir kısmında ventrikül iyileşmesi gerçekleşmezken bir kısmında tedavi ile geri dönüşümlü olabilir. Miyokarditte prognoz değişkendir. Altta yatan neden önemlidir. Kardiyak hasar ve akut miyokardit akut viral enfeksiyonların iyi bilinen komplikasyonlarıdır. Viral miyokardit diyebilmek için, histolojik bulguların pozitif viral polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ilişkili olduğunun gösterilmesi gereklidir. Covid-19 hastalarında sıklıkla troponin yükselmesi izlenmektedir, ancak sadece troponin yükselmesi ile miyokardit tanısı koymak doğru değildir. Covid-19 miyokarditinde

direkt virüsle ilişkili hasardan çok oluşan immün yanıt ve sitokin fırtınasının miyokarditin altta yatan temel mekanizması olduğu düşünülmektedir (52).

Klinik olarak Covid-19 miyokarditi, çoğu hastada diğer nedenlerden ayırt edilmesi zor olabilen hafif göğüs ağrısı ve çarpıntı semptomları ile ortaya çıkabilir. Ancak bazılarında miyokardit fulminan hastalıkla sonuçlanır (Şekil 3). Geçici EKG değişiklikleri yaygındır ve miyokard hasarının varlığını ve ciddiyetini tespit etmeye yardımcı olabilir. Miyokardit; iletim bloğuna, taşiaritmilere ve sol ventrikül fonksiyonunda bozulmaya ilerleyebilir (53).



Şekil 3. Covid-19'lu bir hastadan alınan transtorasik ve strain EKO görüntüleri (Kaynak 53'den uyarlanmıştır)

- a. Özellikle apikal segmentte global olarak azalmış sol ventrikül kontraksiyonunu gösteren apikal dört boşluk görüntüsü. Sağ ventrikül genişlemiştir ve perikardiyal efüzyonu gösteren ekosuz bir boşluk mevcuttur.

- b. Belirgin olarak azalmış sol ventrikül kontraksiyonunu, genişlemiş sağ ventrikülü ve sağ ventrikül çıkış yolunda duvar trombozunu gösteren parasternal kısa eksen görünümü.
- c. Benek izleme görüntüleme teknolojisine (2D STE) dayalı iki boyutlu strain EKO görüntüsü. Sol panelde normal 2B STE, sağ panelde Covid-19 ve miyokarditi olan bir hastadan alınan bölgesel pik sistolik strain oranlarının azaldığı 2B STE görüntüsü.

Asıl dikkat edilmesi gereken ise asemptomatik hastalarda miyokarditin sıklığı ve ciddiyetidir. Yapılan bir çalışmada taburculuk sonrası 6. ayda post-Covid hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış ve bu hastaların hiçbirinde kardiyovasküler semptom olmamasına karşın kMR’da %29 oranında miyokardiyal ödem, %4’ün de ise fibrozis saptanmıştır. Buna karşın 59 atletin dahil edildiği başka bir kMR çalışmasında ise bu miyokardit kriterini karşılayan hasta sayısı ise sadece 2 olarak tespit edilmiştir. Yine başka bir çalışmada 145 atlet öğrenciden sadece 2 tanesinde post-Covid aylar sonra hala miyokardit bulgularının mevcut olduğu görülmüştür.

AKS yokluğunda ve kardiyak hasar tespit edildiğinde, genellikle miyokarditten şüphelenilir. Kardiyak MR görüntüleme tipik akut miyokardiyal hasar sinyallerini tespit ederse tanı genellikle doğrulanır (54). Altın standart yöntem olarak kabul edilen endomiyokardiyal biyopsi (EMB), miyosit nekrozunu ve mononükleer hücre sızıntılarını doğrudan gösterebilir (55). Tanı araçları olarak kMR ve EMB’lerin mevcut Covid-19 pandemisi ve ilişkili sağlık sistemi krizi sırasında uygun olmaması muhtemeldir, ancak gelecekte düşünülmelidir (Tablo 2).

Tablo 2. Covid-19 hastalarında miyokardit şüphesi durumunda önerilen araştırmalar (Kaynak 53’den uyarlanmıştır).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Ayrıntılı öykü ve fizik muayene.• İlk ziyarette ve gerektiğinde periyodik olarak 12 derivasyonlu EKG.• Serum yüksek duyarlıklı troponin, NT-proBNP (klinik şüphe indeksine göre).• Küresel ve bölgesel duvar hareket anormalliklerini ve işlevini değerlendirmek için EKO.• Kardiyak ritim izleme.• Klinik olarak belirtildiği gibi kMR.• Kardiyak otoantikör titreleri yardımcı olabilir (akut fazda faydası kısıtlı) |
|--|

2.6.4. Covid-19 ve Venöz Tromboemboli

Covid-19 pandemisinde sık olarak görülen komplikasyonlardan biri de tromboembolik olaylardır. Bu durum hem akut hem de kronik dönemde gelişebilmektedir. Covid-19 hastalarında koagülasyon anormallikleri sık olarak saptanmaktadır. D-dimer, fibrinojen ve faktör VIII seviyelerinde artma, trombosit sayısında azalma, protrombin zamanında uzama gibi anormallikler laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Solunum yetmezliği, komorbid durumların varlığı, hareketsizlik Covid-19 hastalarında venöz tromboemboli (VTE) riskini artırır (56). Çin’de yapılan bir çalışmada Covid-19 hastalarının yarısında D-dimer düzeylerinde artma olduğu ve D-dimer düzeyinin 1 mg/dl üzerine ulaştığı olgularda ölüm riskinin 18 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Yine Covid-19 nedeniyle ölen hastaların D-dimer değerleri de daha yüksek bulunmuştur. İleri yaş, düşük lenfosit düzeyleri diğer ilişkili risk faktörleridir. Özellikle komorbiditesi olan ileri yaştaki hastalarda VTE riski değerlendirilmeli ve önleyici tedaviler verilmelidir. Ayaktan izlenen, komplikasyon gelişmemiş hastalar dışında hastaneye yatırılan tüm Covid-19 hastalarında ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzları uyarınca tromboprofilaksi uygulanmalıdır (57). Taburculuk sonrası ise rutin profilaksi önerilmemektedir.

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) Komitesi tüm VTE yüksek risk kriterlerini taşıyan ve hastaneye yatırılan ve düşük kanama riskine sahip Covid-19 hastalarına taburculukta tromboprofilaksi önermektedir (58). Taburculuk sonrası tromboprofilaksi süresinin 14-30 gün olabileceği, seçilmiş hastalarda 6 haftaya kadar uzatılabileceği bildirilmektedir (58). Taburculuk sonrası VTE profilaksisini kullanma kararı, immobilizasyon, kanama riski ve uygulanabilirlik dahil olmak üzere, hastanın bireysel risk faktörleri dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

2.7. Tanı ve İzlemde Laboratuvar Testleri

Covid-19’da kronik takipte ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi tespit edilmiş çok sayıda laboratuvar parametresi vardır. Hematolojik, biyokimyasal (hepatik,

renal), inflamatuvar, koagülasyon, doku hasarı, kardiyak belirteçler gibi pek çok parametrenin ağır hastalık tablosu ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir.

2.7.1. Biyokimyasal Testler

Karaciğer Fonksiyon Testleri (Aminotransferazlar): Covid-19 hastalarında hepatoselüler hasara bağlı olarak aminotransferaz enzimleri artışı görülür. Covid-19’ da karaciğer hasarının nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da karaciğer enzimlerinin yüksekliğinin sitokin fırtınası sendromundan ve ilaca bağlı karaciğer hasarından kaynaklandığı da ileri sürülmektedir (59).

Böbrek Fonksiyon Testleri (BUN ve Kreatinin): Covid-19 böbrek hücrelerinde hasara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda BUN ve kreatinin düzeylerinin genellikle yüksek olduğu ve glomerüler filtrasyon hızının da $<60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olduğu gözlenmiştir. Hastanede kalış süresi boyunca hastalarda kreatinin artışı ile birlikte proteinüri ve olası hematüri de gözlenmektedir (60).

2.7.2. İnflamasyon ile İlgili Belirteçler

Covid-19’da hastalık şiddetinde ve kötü prognozda rol oynayan en önemli süreç viral enfeksiyonun neden olduğu abartılı, kontrolsüz ve şiddetli inflamatuvar konak yanıtıdır. Bu inflamatuvar yanıtta rol oynayan pek çok farklı molekül olsa da ağır hastalık tablosu ve mortalite ile en belirgin ilişkisi bulunanlar; C-reaktif protein (CRP), Ferritin, interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve prokalsitonin (PCT) düzeylerinin yüksekliğidir (61).

C-Reaktif Protein (CRP): Karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artış gösteren akut faz reaktanıdır. Covid-19 hastalarının büyük çoğunluğunda yüksek olarak tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (62).

Sitokinler: Kritik Covid-19 hastalarında yüksek sitokin düzeylerinin, inflamatuvar fırtınanın etkisiyle hastalığın patogenezinin açıklanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda IL-6, IL-2, IL-10 ve IFN düzeylerinin

arttığı tespit edilmiştir. Hiperinflamasyon özellikle IL-6 aracılığıyla sitokin fırtınası sendromuna yol açabilir (63).

Ferritin: Demir deposu işlevi gören bir protein olan ferritin Covid-19'da makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu artış gösterir. Diğer viral enfeksiyonlardan farklı olarak sitokin fırtınası sendromunda ferritin orta düzeyde bir artış gösterir. Sepsis mortalitesinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (64).

Prokalsitonin: Akut faz reaktanıdır ve Covid-19'da az sayıda çalışmada artan prokalsitonin sonuçları gözlenmiştir. İlerleyici olarak artış gösteriyorsa bu kötü prognoza işaret edebileceği gibi sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak da artabileceği düşünülmelidir (65).

2.7.3. Hematolojik Testler

Tam Kan Sayımı: Covid-19 hastalarında lökosit sayısı normal veya azalmış olabilir. Ancak ciddi hastalıkta, özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositoz görülme sıklığı fazladır. Lökositoz eklenen bakteriyel enfeksiyonlar veya kortikosteroid kullanımı gibi durumlarla ya da ileri yaşla ilişkili olabilir. Benzer şekilde nötrofili de özellikle ciddi hastalıkta görülmekle birlikte tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle lökositoz ve nötrofili prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmez (66).

Enfeksiyon hastalıklarında anemi sık karşılaşılan bir durumdur. Bununla birlikte tekrarlayan pnömoni gibi kronik akciğer hastalıklarında, hipoksemiye ikincil olarak gelişen eritropoietin artışı polisitemiye neden olabilir. Yapılan araştırmalarda Covid-19 hastalarında hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Trombosit düzeyleri ciddi hastalıkta düşer, bu trombosit yıkımının artışı ve hasarlı akciğer dokusundaki yapının azalması ile ilişkili olabilir. Bunlara ek olarak, Covid-19 hastalarında düşük trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

Koagülasyon Testleri: Covid-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu gözlenmiştir. Özellikle yoğun bakım hastalarının D-dimer düzeylerinin yoğun bakımda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir.

2.7.4. Kardiyak Belirteçler

Covid-19’da hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili en önemli kardiyak belirteçler; kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT) ve beyin natriüretik peptid (BNP) tir. Bunlar arasında prognostik potansiyeli en yüksek olanlar cTnI ve cTnT’dir. Bu belirteçler Covid-19’da akut miyokardiyal zedelenme, yoğun bakım gerekliliği, hastane içi ölüm ve şiddetli inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (67). cTnT düzeyinin normalin üst sınırının 2 katından fazla yükselmesi kötü prognostik belirteç olarak kabul edilebilir (68).

Beyin Natriüretik Peptit (BNP)/N terminal-proBNP (BNP/NT-proBNP):

Kardiyomiyositler tarafından ventrikülde eksprese edilen biyolojik aktif bir hormondur. Kalp yetmezliği klinik tanısında ve inflamasyonu göstermede önemlidir. Çalışmalar kritik Covid-19 hastalarında NT-proBNP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (69).

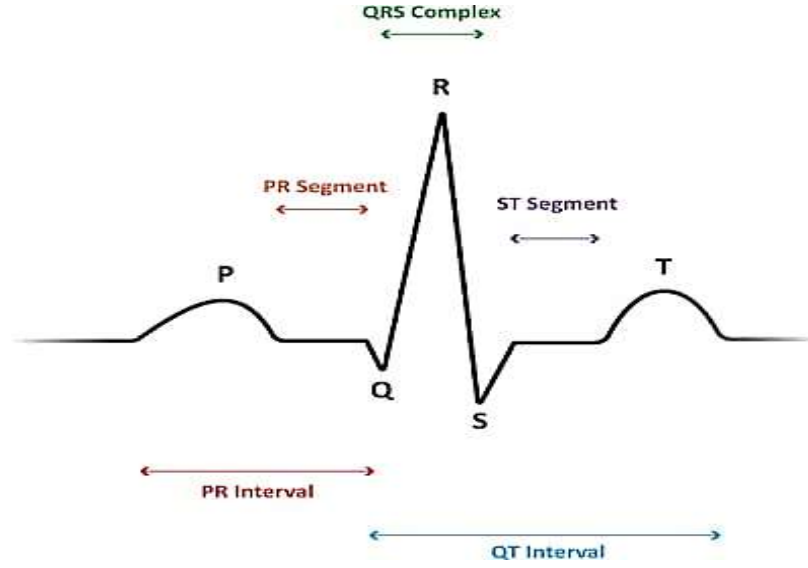
Kardiyak Troponinler (TnT/TnI):

Kardiyak troponinler miyokard hasarının hassas göstergelerinden biridir. Virüsler veya inflamasyon doğrudan miyokard hasarına neden olabilir (70).

2.8. Covid-19 ve Kardiyak Görüntüleme

2.8.1. Elektrokardiyografi

Vücuda yapıştırılan elektrotlar aracılığı ile grafiksel olarak kalbin elektriksel aktivitesini kaydeden dalga formudur. EKG’de her kalp atımının karşılığı olan P, Q, R, S, T, U dalgalarından ve aralıklarından oluşmuş bir kompleks görülür (Şekil 4). Bu dalgalardaki değişiklikler, farklı dalgaların görülmesi, dalgalar arası sürelerdeki değişimler bazı kalp hastalıkları hakkında ipuçları verirler.



Şekil 4. EKG dalgaları ve aralıkları

Elektrokardiyogram (EKG), ST segmenti ve T dalgası değişiklikleri, elektriksel iletim bozuklukları ve taşiaritmiler dahil olmak üzere çeşitli anormal bulgular yoluyla akut veya kronik kalp hastalıklarını tanımak için kullanılan kolay bir tetkiktir. EKG ile kalp hızını, ritmi, aritmileri, kalp depolarizasyon-repolarizasyonunu, dal bloklarını, bazı aritmik yatkınlığı öngörececek parametreleri (TPE, İCEB, Fragmente QRS varlığı vs) değerlendirmek mümkündür.

2.8.2. Elektrokardiyogramda (EKG) Ventriküler Repolarizasyon Parametreleri ve Klinik Önemleri

QT İntervali: Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan süreye QT intervali denir ve ventriküler depolarizasyonun başlangıcından repolarizasyonun sonuna kadar geçen süreyi tanımlar (71). QT intervali kalp hızıyla birlikte değişmektedir. Yavaş kalp atımında uzun QT, hızlı kalp atımında kısa QT intervali olacağı için düzeltilmiş QT'nin kalp hızına göre hesaplanması gerekmektedir.

QT aralığının uzamasına neden olan birçok ilaç grubu vardır: kinidin, amiodaron, sotalol gibi antiaritmikler, makrolid ve fluorokinolon grubundan antibiyotikler, antifungaller, antiviraller, migren ve kanser ilaçları, antihipertansifler gibi. Ayrıca hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit imbalansları, bradikardi,

mitral valv prolapsusu, diüretik kullanımı, intrakranial kanama, hipotermi, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, karbonmonoksit zehirlenmesi, hipokalsemi, DM gibi hastalıklar da QT uzamasına neden olur (72).

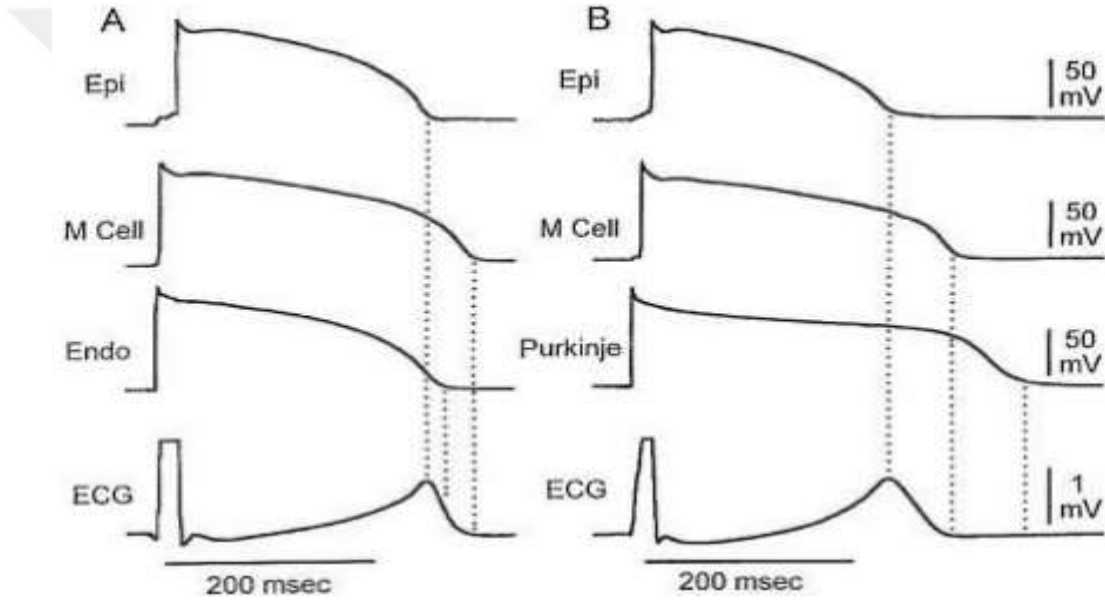
QT ölçümünün 12 derivasyonlu EKG kaydından en iyi D2, V5-6 derivasyonlarında yapılması önerilmektedir. U dalgasının net ayırt edilemediği durumlarda EKG kayıt voltajının artırılması önerilir. Böylelikle hem T hem de U dalgasının amplitüdünü büyütülür ve iki dalganın ayırımı daha net yapılabilir.

QT aralığının ölçümünde T dalgasının bitim noktasının saptanmasındaki zorluklar nedeniyle ölçüm hataları izlenebilmektedir. T dalgasını izleyen U dalgasının olması, T dalgasının U veya hızlı kalp atımlarında P dalgası tarafından baskılanması ve ayrıca T dalga amplitüdünün düşük olması gibi nedenler QT ölçümünün doğru yapılmasını zorlaştıran nedenlerdir. Bir diğer etken ise QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının bitişinin EKG derivasyonları arasında farklılık göstermesidir (73).

Düzeltilmiş QT İntervali: Yüksek kalp hızı QT intervalinin kısalmasına neden olurken, düşük kalp hızı QT intervalini uzatır. Bu nedenle kalp hızına göre düzeltilmiş QT hesabı yapılmaktadır. Birçok formül olmasına rağmen en sık olarak Bazett ve Fridericia formülleri kullanılır. Bazett formülüne göre $QT_c = QT / \sqrt{RR}$, Fridericia formülüne göre ise $QT_c = QT / \sqrt[3]{RR}$ şeklinde hesaplanmaktadır. Sağlıklı kişilerde Bazett's formülüne göre QT_c ortalama ergenlik öncesi 410 msn, ergenlik sonrası erkeklerde 410 msn, kadınlarda 420 msn dir. AHA kılavuzuna göre kadınlarda 460 msn ve üzeri, erkeklerde 450 msn ve üzeri uzun QT intervali, 390 msn ve altındaki değerler ise kısa QT intervali olarak belirtilmiştir (74).

TP-E ve Hesaplanması: Miyokardda repolarizasyon süreci depolarizasyon sürecinden farklıdır. Ventrikül hücreleri boyunca repolarize edici iyon akımlarının heterojen dağılımında sekonder ventriküler hücrelerin farklı aktivasyon süreleri ve farklı aksiyon potansiyeli süreleri mevcuttur (Şekil 5). Ventrikül miyokardiyumunda transmural kesitte morfolojik olarak birbirine benzeyen ancak aksiyon potansiyeli süreleri farklı olan 3 tabaka bulunur. En kısa aksiyon potansiyeline sahip olan epikardiyal hücreler, endokardiyal hücreler ve en uzun aksiyon potansiyeline sahip olan M hücreleridir (75). Yapılan çalışmalar sonrasında repolarizasyonu ilk olarak epikardiyumun tamamladığı gösterilmiş olup epikardiyumun repolarizasyonu

EKG’de T dalgasının peak’i (Tpeak) olarak izlenir. M hücrelerinde ise diğer hücrelerden farklı olarak sahip olduğu az potasyum iyon kanalı ve yoğun sodyum iyon kanalları nedeni ile aksiyon potansiyeli en uzun olup repolarizasyonu en son gerçekleşir ve bu EKG’de T dalgasının sonu (T end) olarak izlenir (76). Miyokard dokusunun farklı bölgelerinin repolarizasyonlarını tamamlamaları arasındaki bu farka transmural repolarizasyon dispersiyonu ismi verilir ve EKG’de Tp-e intervali olarak gözlenir (77). Uzun Tp-e intervali ve uzun ventriküler repolarizasyon dispersiyonunun malign aritmi gelişimine ve ani kardiyak ölüme artışa neden olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (76-78).



Şekil 5. Epikardiyum, M hücreler, endokardiyum ve purkinje liflerinin repolarizasyon süreleri (Kaynak 76’dan uyarlanmıştır).

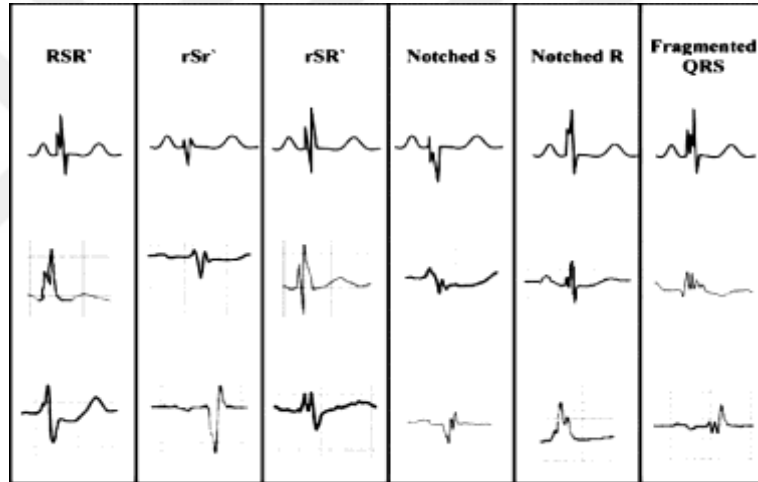
Repolarizasyon dispersiyonuna bağlı olarak hücrelerin refrakterlik dönemlerinde de farklılıklar mevcuttur. Bu nedenle elektrolit bozukluğu, hipoksi, asidoz, farmolojik ajanlar veya M ve purkinje hücrelerinden kaynaklanan erken ardıcı depolarizasyonlar reentri mekanizmasını tetikleyip R on T fenomenini oluşturup ventriküler fibrilasyona neden olabilirler (79).

1. “Tanjant Metodu”: T dalgasının pik noktasından (ya da negatif veya bifazik T dalgası varsa en alt noktadan) T dalgasının tanjantının izoelektrik hatla kesiştiği nokta arasındaki sürenin ölçülmesi yöntemidir (80).

2. “Tail Metodu”: T dalgasının pik ya da en alt noktasından T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği nokta arasındaki sürenin ölçülmesi yöntemidir (81).

Normal Aralığı: Tp-e süreleri ile ilgili büyük çalışmalar bulunmamaktadır. Transmural aksı en iyi şekilde yansıtmaması nedeniyle V6 derivasyonunun incelendiği bir çalışmada Tp-e intervalı 40-110 msn (ort. 76.1 ± 1.7 msn) olarak ölçülmüştür (82).

Fragmente QRS (fQRS): Rutin 12 derivasyonlu EKG’de tipik dal bloğu olmayan çeşitli RSR' paternlerini içeren parçalanmış QRS kompleksleri (fQRS'ler) , S dalgasının en alt noktasında ek bir R dalgası veya çentik varlığı veya bir ana koroner artere karşılık gelen 2 bitişik derivasyonda > 1 ek R dalgası (fragmentasyon) varlığı ile tanımlanır (83) (Şekil 6).



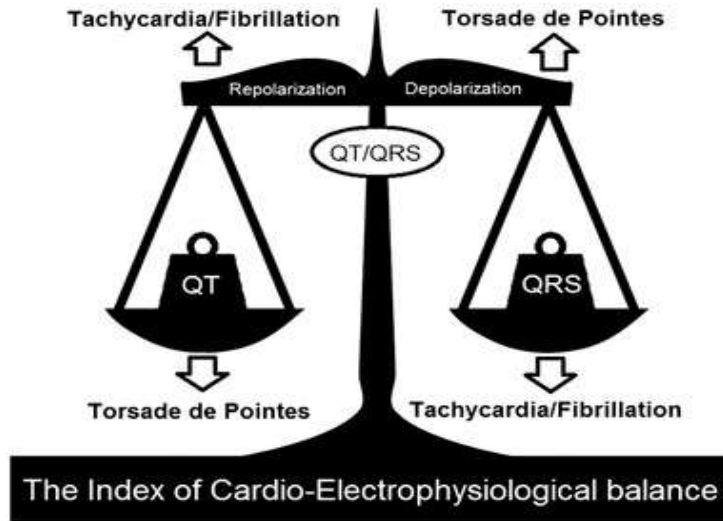
Şekil 6. Fragmante QRS (RSR2 modeli ve çeşitleri)

Yapılan bir çalışmada, miyokardiyal enfarktüs sonrası fQRS'nin artmış enfarktüs boyutu, miyokardiyal perfüzyon anormallikleri, azalmış LVEF ve artmış sol kalp hacimleri ile ilişkili olduğunu ortaya koyulmuştur. Bu bulgular, fQRS'nin enfarktüs boyutu ve akut ventriküler yeniden şekillenmenin güvenilir bir belirtici olduğunu göstermektedir (84).

fQRS, miyokardiyal skar nedeniyle ventriküllerin homojen olmayan aktivasyonundan kaynaklanan iletim gecikmesini temsil eder ve depolarizasyon anormalliğinin bir göstergesidir. KAH hastalarında miyokardiyal skar ve mortalite için yüksek bir prediktif değere sahiptir. fQRS ayrıca implante edilebilir

kardiyoverter defibrilatörü olan hastalarda aritmik olayları ve mortaliteyi de tahmin ettirebilir. Ayrıca iskemik olmayan kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi ve Brugada sendromu olan hastalarda kötü prognoz göstergesidir. Ancak fQRS spesifik olmayan bir bulgudur ve prognostik değeri yalnızca ilgili klinik kanıt ve miyokardiyal tutulum varlığında yorumlanmalıdır.

Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi (İCEB): Yeni bir noninvaziv belirteç olan aksiyon potansiyelinin depolarizasyonu ve repolarizasyonu arasındaki kardiyο-elektrofizyolojik denge (iCEB) indeksi, aritmi için potansiyel bir risk belirleyicisi olarak bildirilmiştir (85). Bu parametrenin mantığı, QT aralığının QRS süresine bölünmesiyle ölçülen iCEB'in, aritmojenizde önemli bir rol oynayan kardiyak dalga boyu λ 'nın ($\lambda = \text{etkin refrakter periyot (ERP)} \times \text{iletim hızı}$) EKG tabanlı bir türevi olarak hizmet edebilmesidir. Dalga boyunu artıran ilaçlar vs. Torsades de pointes (TdP) riskinde, dalga boyunu azaltan ajanlar ise TdP olmayan VT veya VF riskinde artışa yol açma eğilimindedir (86,87). Kardiyak dalga boyu λ , fonksiyonel refrakter periyot sırasında depolarizasyon dalgasının kat ettiği mesafedir. Bu nedenle iCEB'nin kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki dengeyi yansıttığını varsaymaktayız (Şekil 7).



Şekil 7: iCEB'e şematik genel bakış. Kardiyak elektrofizyolojinin depolarizasyonu (QRS süresi) ve repolarizasyonu (QT aralığı) dengesi. QT aralığındaki artış/azalma veya QRS süresindeki artış/azalma ile iCEB'de önemli artış/azalma ($\uparrow$ veya $\downarrow$) potansiyel olarak TdP- ve TdP-olmayan VT/VF için proaritmik olabilir (kaynak 88'den uyarlanmıştır).

İCEB'in yapılan bir çalışmada normal değer aralığı 3,14-5,35 ($4,24 \pm 0,55$) olarak hesaplanmıştır (88).

2.8.3. Ekokardiyografi

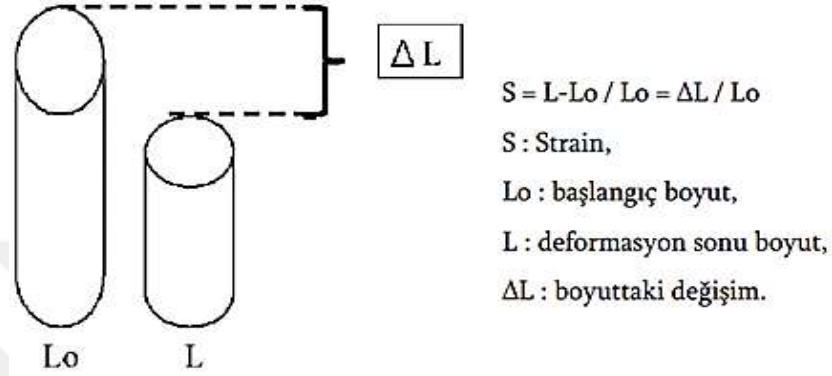
Ekokardiyografi (EKO), ses dalgaları aracılığıyla kalbin yapısal ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi yöntemidir. Kalbin yapısal hastalıklarının (kalp yetmezliği, miyokard hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, hipertansif kalp hastalıkları, perikard hastalıkları, doğumsal kalp anormallikleri vs gibi) tanısı EKO işlemi ile konur. 2 boyutlu, 3 boyutlu EKO, strain EKO gibi çeşitli EKO görüntüleme yöntemleri vardır.

Strain EKO, birçok kalp hastalığının teşhis ve takibinde kullanılmaktadır. Global ve bölgesel miyokardiyal fonksiyonların kantitatif analizinde yaygın kullanım alanı vardır. Geleneksel EKO'nun bu konuda kısıtlılıkları mevcuttur. Global ya da bölgesel strain ölçümü miyokardiyal deformasyon ve fonksiyonlarını objektif olarak ölçebilmektedir.

Kalbin miyokardiyal lifleri birbirlerine sarmal şeklinde sarılmış üç tabakadan oluşur. Normal sol ventrikül kasında siklüs boyunca 3 düzlemde deformasyon olur ve bu liflerin kasılması longitudinal ve radyal hareketleri gerçekleştirir. Uzun ekseninde sistolde kısalma diyastolde uzama, transvers ekseninde (radyal) sistolde kalınlaşma diyastolde incelmeye olurken sirkumferansiyel sistolde kısalma, diyastolde uzama izlenir (89). Sol ventrikülü uzun ekseninde saran subendokardiyal ve subepikardiyal lifler sistolde kasılarak sol ventrikülün ejeksiyonunu yerine getirirler (longitudinal hareket). Sirkumferansiyel lifler ise orta tabakada bulunurlar ve sistolde ventrikül içi basıncı artırırlar (radyal hareket) (90). Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını bozan hastalıklar öncelikle longitudinal hareketi etkiler. Bu nedenle hastalık süreci hakkında öncelikli bilgiler longitudinal hareketin değerlendirilmesiyle elde edilir (91).

Strain ve strain rate ekokardiyografi, doku doppler prensibine dayanan kardiyak görüntüleme yöntemidir (92). Doku doppler ekokardiyografi, yüksek frekanslı kan elemanlarının hareketini filtre ederek, düşük frekanslı ve yüksek amplitüdlü, miyokard dokusunun hareketinin elde edilmesi temeline dayanır (93).

Temel olarak strain deformasyon miktarını ifade eder ve sembolü S veya epsilon (ϵ)'dur. Strain asıl boyuta göre yüzde (%) değişim olarak veya kesirli olarak ifade edilebilmektedir. Strain uygulanan kuvvete bağlı dokuda oluşan deformasyondur. Bir boyutlu olarak bu deformasyon longitudinal planda uzama-kısalma, radyal planda ise kalınlaşma-incelme şeklindedir (94) (Şekil 8).



Şekil 8. Strain formülü ve şeması

Rutin 2D EKO'nun dijital görüntüsünde görüntü işleme algoritması kullanılarak, ultrason-miyokard doku etkileşimi tarafından, belirli bir miyokard alanındaki küçük sabit "parmak izlerinin" ya da beneklerin takip edilmesi olarak tanımlanabilir. Kalp döngüsü boyunca kare-kare izlenen benekler arasındaki mesafe ya da uzaysal-zamansal yer değiştirmeleri, global ya da segmental miyokard deformasyonu hakkında bilgiler sağlar (95).

Geleneksel ekokardiyografik değerlendirmeye göre Speckle tracking ekokardiyografi (STE) değerlendirmelerde anlatıldığı gibi, deformasyon hızı ve hareketlerin değerlendirmesinde daha net, daha kantitatif değerlendirme imkanı sunar.

Miyokardiyal strain ölçümü ilk olarak kMR ile yapılmıştır ve ekokardiyografideki gelişmeler ile yaygınlık kazanmıştır. Ekokardiyografik strain ölçüm metotları, doku doppler ve speckle tracking (benek takibi)'dir. Speckle tracking strain görüntülemeye global ve bölgesel strain ölçümleri yapılabilen, miyokard yarı ya da tam otomatik olarak takip edilebilmekte, bu nedenle de operatör bağımlılığı azalmaktadır. Ancak strain ölçümü, görüntüleri işleyen programlar arasındaki farklılıklar nedeniyle görüntü kalitesinden çok etkilenmektedir. Alınan

görüntülerdeki yansımalar ve görüntü kayıpları sonuçları ciddi şekilde etkilemektedir. Bu kısıtlılıklara rağmen speckle tracking ile strain ölçümü daha çok tercih edilmektedir (96).

Benek takibi yöntemiyle apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal uzun eksen görüntülerinde, sınırları cihaz tarafından otomatik belirlenen alanlar sayesinde segment uzunluklarındaki değişim hesaplanarak her bir segment ayrı ayrı strain eğrileri ve tüm segmentlerin ortalama strain eğrileri elde edilebilir. Bu üç apikal görüntüden elde edilen endokardiyal, miyokardiyal ve epikardiyal strainlerin birleşiminden oluşan son görüntüde bölgesel ölçümlerin temsil edildiği “*bull's eye* (boğa gözü)” grafikleri elde edilmektedir (Şekil 9). Bu sayede iki boyutta duvar hareketi boyunca doku takip edildiği için açıdan bağımsız strain ve strain rate hesaplanabilmektedir (97).



Şekil 9. Apikal görüntü ölçümleri alındıktan sonra oluşan “boğa gözü”

Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneğinin 2015 yılında yayınladığı ortak güncellemede, çalışmalarda farklı sonuçlardan dolayı ve analiz yapan yazılımlar arasında farklı değerler nedeniyle GLS'nin normal aralıklarını tanımlamaktan kaçınılmıştır. Yine de bu kılavuzda global longitudinal strain (GLS) için ~%2 standart sapma ile -%20'nin üzerinde bir değer muhtemelen normal olduğu belirtilmektedir (98).

Mutlak strainin azalması, akut ve/veya kronik çoğu miyokard hastalığının bir göstergesidir ve bazıları için kötü prognozu gösterir (95).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Popölasyonu

Çalışmamıza, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Faköltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğı'ne kardiyopulmoner hastalık semptomlarıyla başvuran (dispne, çarpıntı, göğüs ağrısı vs), son 1 yıl içinde (en erken 3 ay önce) ayaktan, hafif Covid enfeksiyonu geçirmiş oldukları öğrenilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı gibi demografik özellikleri poliklinik başvurusunda muayene esnasında kaydedildi. Kronik böbrek yetersizliğı, gebelik durumu, malignensi, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliğı, ciddi kapak hastalığı, kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalığı, aritmi, diyabetes mellitus öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra, çalışmaya 18 yaş üstü toplam 60 hasta alındı. Hastaların Covid geçirme tarihi, şimdiki ve Covid sırasındaki semptomları, kullandığı ilaçları, enfeksiyon sonrası karşılaşılan tıbbi sorunlar, yapılmışsa aşı, aşının tipi ve sayıları kaydedildi. Ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Sonrasında elektrokardiyografi (EKG) çekildi, tanısal amaçlı rutin tetkikleri (CBC, Crp, troponin, BNP, D-dimer dahil rutin biyokimyasal parametreler) istendi, 2D transtorasik EKO ve ek olarak strain EKO yapıldı. Tüm veriler kayıt edildi. Çalışmaya alınan bu hastalardan tetkik istenmesi ve tetkik sonuçlarına göre tedavi düzenlenmesi poliklinik doktoru tarafından gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil olan tüm hastalara çalışmanın amacı ve detayları hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı. Onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Faköltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni alınarak yapıldı.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- >3 ay ile 1 yıl < arasında ayaktan, PCR (+) kanıtlı, hafif Covid enfeksiyonu geçirmiş hastalar
- 18 yaşından büyük olmak

3.3. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Kronik böbrek hastalığı
- Gebelik
- Malignensi
- Koroner arter hastalığı
- Kalp yetmezliği
- Ciddi kapak hastalığı
- Kardiyomiyopati
- Konjenital kalp hastalığı
- Aritmi
- Diyabetes mellitus

3.4. Fizik Muayene

Hastaların poliklinik başvuru sırasında sistolik/diyastolik kan basıncı ölçümü, venöz dolgunluk, akciğerlerde ral, pretibial ödem, batında asit ve kardiyak üfürüm muayenesi yapıp kaydedildi.

3.5. Biyokimyasal Parametreler

Hastaların poliklinik başvurusu sırasında hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayısı, Hs-Troponin-T, NT-proBNP, glukoz, kreatinin, GFR, sodyum, potasyum, ALT ve CRP değerleri kaydedildi.

3.6. Posteroanterior Akciğer (PAAC) Grafisi

Hastaların poliklinik başvurusu sırasında istenen PAAC grafisi ile akciğerde atelettazi, efüzyon, infiltrasyon ve bronkopulmoner dallanmada artış gibi patolojiler çalışmayı yürüten doktor tarafından değerlendirilip kaydedildi.

3.7. EKG Değerlendirmesi

EKG kayıtları 12 derivasyonlu yüzey EKG cihazları ile 25 mm/sn hızında ve 10 mm/mV olarak alındı. EKG'deki ölçümler, değerlendirmeler tüm hastaların EKG'leri doktor bilgi sisteminde olduğundan bilgisayar ortamında manuel olarak hesaplandı, değerlendirildi.

Ritim; P dalgasına göre hastanın ritmi belirlendi.

Kalp hızı; EKG'den kalp hızı hesaplanıp kaydedildi.

PR süresi; P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin ilk defleksiyonuna kadar olan aralık ölçülüp kaydedildi.

QRS süresi; QRS kompleksinin başlangıcından sonuna kadar olan aralık ölçülüp kaydedildi.

QT; Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan aralık ölçülüp kaydedildi.

QTC süresi; Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan aralık ölçüldü, sonrasında Bazett formülüne göre $QTc = QT / \sqrt{RR}$ hesaplanıp kaydedildi.

TPE süresi; Tanjant Metodu ile T dalgasının pik noktasından T dalgasının tanjantının izoelektrik hatla kesiştiği nokta arası süre ölçülüp kaydedildi.

Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi (İCEB); QT intervali/QRS süresi olan oran hesap makinesi yardımıyla daha önce hesaplanan QRS süresi ve QT'den hesaplandı.

Fragmente QRS (fQRS); Şekil 6'da belirtildiği üzere 12 derivasyonlu EKG'de fragmente QRS paterni varlığı not edildi.

Dal Bloğu;

LBBB için; QRS süresi > 120 ms, V1'de dominant S dalgası, lateral derivasyonlarda (I, aVL, V5-V6) geniş monofazik R dalgası ve Q dalgası yokluğu, sol prekordiyal derivasyonlarda (V5-6) uzamış R dalga pik süresi varlığı,

RBBB için; QRS süresi > 120 ms geniş QRS, V1-3'te RSR' patterni ('M' şekilli QRS kompleksi), Lateral derivasyonlarda (I, aVL, V5-6) geniş, uzamış S dalgası varlığı araştırıldı.

Tanı kriterlerine göre RBBB veya LBBB varlığı not edildi.

ST/T değişiklikleri; 12 derivasyonlu EKG' de ST/T değişiklikleri varlığı kaydedildi.

Diğer aritmiler (erken vuru, VT, SVT); Diğer aritmiler varsa kaydedildi.

3.8. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri Philips Epiq 7C marka EKO cihazı ile poliklinik değerlendirilmesi yapıldı. Görüntüler EKO cihazına kaydedildi ve speckle tracking strain analizi için QLAB yazılımı kullanıldı. Hastaların değerlendirmesi geleneksel EKO kılavuzlarına göre yapıldı. EKG monitörizasyonu yapılarak, EKO görüntüleri standart transdüser pozisyonları ile parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki boşluk, apikal üç boşluk ve apikal dört boşluk görüntüler elde edilerek kayıt altına alındı. Aort kapağın kapanması sistol sonu olarak tanımlandı ve apikal 5 boşluk görüntüde aort kapağa devamlı akım doppler (CW) konularak belirlendi. Bu görüntülere ek olarak M mod ölçümleri, PW (pulse wave) Doppler ölçümleri, doku Doppler ölçümleri kullanıldı. Sol ventrikül EF biplane olarak modifiye simpson metodu kullanılarak hesaplandı.

Parasternal uzun aks ve kısa aks görüntüden sol atriyum (LA) çapı, LV sistol sonu ve diyastol sonu çapları (SVSÇ ve SVDÇ), septum (IVS) , arka duvar (PW), asendan aort çapı, pulmoner arter çapı ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüden sağ ventrikül (RV) ve sağ atriyum (RA) çapları, sağ ventrikül S velosite ve Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi (TAPSE)' si ölçüldü, triküspit kapak jeti üzerinden devamlı Doppler akımı (CW) ile tahmini sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) hesaplandı. Sol ventrikül EF apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntüler kullanılarak biplane Simpson's metodu ile ölçüldü. Apikal dört boşluk görüntüleme, PW Doppler ile mitral kapak uçlarının 1 cm distalinden erken diyastolik dalga (E), geç diyastolik dalga (A), doku Doppler incelemede lateral mitral anulus üzerinden erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') dalgaları ölçüldü.

Tüm hastalarda QLAB yazılımı kullanılarak speckle tracking strain analizi yapıldı. Strain analizleri, apikal 4 boşluk, apikal 3 boşluk ve apikal uzun aks pencerelerinden elde edilen 2 boyutlu görüntülerde, 3 atım süresinde ve frame hızı 50-80 kare/s olacak şekilde yapıldı.

Alınan apikal görüntülerde miyokard segmentlerini program otomatik olarak taradı ve gereklilik halinde manuel ayarlamalar yapıldı. Uygun olmayan segment analizi durumunda mitral anulusun iki ucu ve apeks işaretlendi ve tekrar program aracılığıyla analiz edildi. Tekrarlayan değerlendirmelerde uygun analiz yapılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.3 görüntüde de miyokard segmentleri tarandıktan sonra cihaz otomatik olarak strain değerlerini hesapladı ve 17 segmentli boğa gözü modelini oluşturuldu. Otomatik hesaplama ile boğa gözü modelinin yanında GLS ve bölgesel longitudinal strain olan, apikal iki boşluk longitudinal strain (AP2LS), apikal üç boşluk longitudinal strain (AP3LS), apikal dört boşluk longitudinal strain (AP4LS) ile LV sistol sonu volüm, LV diyastol sonu volüm değerleri ölçüldü.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada elde edilen verilerin analizi SPSS 24.0 paket programı ile yapılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama (mean), standart sapma, minimum ve maximum değerleri verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonumuz toplam 60 hastadan oluşmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 36.67 ± 11.25 ’ dir. Tüm popülasyonun 26 (%43.3)’sı erkek, 34 (%56.7)’ü ise kadındı. Hafif Covid-19 geçiren hastaların kronik dönemdeki kardiyak problemlerinin belirlenmesi için yaptığımız çalışmada, Covid-19 enfeksiyonu sonrası geçen ortalama süre 7.45 ± 3.36 ay idi. Hastaların Covid-19 enfeksiyonu sırasındaki semptom süreleri ortalama 7.38 ± 4.56 gün idi. Çalışma popülasyonumuzda 29 (%48.3) hasta sadece Biontech aşısı, 13 (%21.6) hasta sadece Sinovac aşısı olmuş, 8 (%13.3) hasta hem Sinovac hem Biontech aşısı, 10 (%16.6) hasta ise hiç aşı olmamıştı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3’te verilmiştir. Çalışma hastalarının Covid-19 enfeksiyonu semptomları yüzde olarak sırasıyla en sık halsizlik, kas ağrısı, öksürük, baş ağrısı, çarpıntı ve dispne olmak üzere Tablo 4’de belirtilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar Covid-19 geçirdikleri dönemde antibiyotik hiç kullanmamış, 36 hasta (%60) antiviral, 4 hasta (%6.7) steroid, 30 hasta (%50) ASA+ DMAH olmak üzere çeşitli medikal tedaviler kullanmışlardı. Çalışmaya aldığımız hafif Covid-19 hastalarının hiçbirinde postcovid trombotik komplikasyonlar (DVT, SVO, MI, PTE gibi) izlenmemiştir.

Tablo 3. Demografik ve klinik özellikler

	Hasta sayısı (n:60)
Cinsiyet	
Erkek, n (%)	26 (% 43.3)
Kadın, n (%)	34 (% 56.7)
Yaş (yıl)	36.67 ± 11.25
Covid-19 semptom süresi (gün)	7.38 ± 4.56
Covid enfeksiyonu geçirme süresi (ay)	7.45 ± 3.36
Sigara kullanımı, n (%)	19 (% 31.7)
Alkol kullanımı, n (%)	3 (%5)
SKB (mmHg)	119.7 ± 9.8
DKB (mmHg)	73 ± 8.9
HT, n (%)	7 (%11.7)
Hastaların aşı durumu;	
Biontech aşısı yapılanlar, (n) %	37(% 61.7)
Biontech doz sayısı	1.86 ± 0.58
Sinovac aşısı yapılanlar, (n) %	21 (% 35)
Sinovac doz sayısı	2.19 ± 0.81
Hiç aşı olmayanlar, (n)%	10 (%16.6)

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon

Tablo 4. Hastaların Covid enfeksiyonu sırasındaki semptomları ve sıklığı

Burun akıntısı, n (%)	12 (%20)
Ateş, n (%)	28 (%46.7)
Öksürük, n (%)	40 (%66.7)
Baş ağrısı, n (%)	39 (%65)
Boğaz ağrısı, n (%)	28 (%46.7)
Koku kaybı, n (%)	25 (%41.7)
Tat kaybı, n (%)	22 (%36.7)
Diyare, n (%)	9 (%15)
Kas ağrısı, n (%)	48 (%80)
Dispne, n (%)	30 (%50)
Halsizlik, n (%)	53 (%88.3)
Çarpıntı, n (%)	32 (%53.3)

Tablo 5. Hastaların Covid-19 enfeksiyonu sırasındaki ilaç kullanımları

Antibiyotik, n (%)	0 (%0)
Antiviral, n (%)	36(%60)
Steroid, n (%)	4 (%6.7)
Kan sulandırıcı kullanma durumu, n (%)	30 (%50)
ASA	22 (%36.7)
DMAH	5 (%8.3)
ASA ve DMAH	3 (%5)

ASA: Asetilsalisilik asit, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Hafif/ayaktan Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar akut dönem sonrası kardiyoloji polikliniğimize, en erken 3 ay ve en geç 12 ay içinde, en sık nefes darlığı (%83.3) olmak üzere göğüs ağrısı (%70) ve çarpıntı (%63.3) şikayetleri ile başvurdu (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Covid enfeksiyonu sonrası ek sorunları, poliklinik başvuru semptomları

Postcovid trombotik komplikasyonlar (DVT, MI, SVO, PTE)	0(%0)
Dispne, n (%)	50 (%83.3)
PND, n (%)	0 (%0)
Ortopne, n (%)	1 (%1.7)
Bendopne, n (%)	0 (%0)
Ödem, n (%)	0 (%0)
Karında şişlik, n (%)	0 (%0)
Halsizlik, n (%)	33 (%55)
Çarpıntı, n (%)	38 (%63.3)
Bayılma, n (%)	0 (%0)
Göğüs ağrısı, n (%)	42 (%70)

DVT: Derin ven trombozu, MI: Miyokard infarktüsü, SVO: Serebrovasküler olay, PTE: Pulmoner tromboemboli

Çalışmaya alınan hasta popülasyonumuzda çekilen EKG’lerde hastaların tamamında sinüs ritmi izlendi, aritmi izlenmedi. Hastaların tamamının PR süresi, QRS süreleri, QTc süresi normal aralıklarda izlendi. Aritmiye yatkınlık açısından önemli olan TPE süresi ve kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (İCEB) oranı yine tüm hastalarımızda normal aralıklarda izlendi. Çalışmamızda hastalarımızın 5 (%8.3)’inde RBBB izlendi, LBBB izlenmedi. Çalışma katılan hastalardan 6’sında fragmente QRS izlendi, fakat bu hastalarda diğer hastalardan farklı bir semptom ya da kardiyak aritmi izlenmedi. 3(%5) hastada da ST/T dalga değişikliği mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların EKG bulguları

SR ritmi	60 (%100)	
Kalp hızı	75.97± 12.62	
Kalp hızı >100, n (%)	4 (%6.4)	
Kalp hızı <60, n (%)	4 (%6.4)	
PR aralığı (ms)	147.33± 17.68	
PR <120 ms, n (%)	0	
PR 120–200 ms, n (%)	60 (%100)	
PR> 200 ms, n (%)	0	
QRS süresi (ms)	91.55± 9.58	
QTc süresi (ms)	386.93± 19.216	
QTc> 500 ms, n (%)	0	
TPE süresi (ms)	87.27± 7.837	(40-110)
İCEB oranı	3.9603± 0.4127	(3.14-5.35)
Dal Bloğu, n (%)	5 (%8.3)	
RBBB, n (%)	5 (%8.3)	
LBBB, n (%)	0	
Fragmente QRS varlığı, n (%)	6 (%10)	
ST/T dalga değişikliği, n (%)	3 (%5)	
Diğer aritmiler (VES, VT, AF vs), n (%)	0 (%0)	

SR: sinüs ritmi, Qtc: düzeltilmiş QT, iCEB: Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, RBBB: Sağ dal bloğu, LBBB: Sol dal bloğu, VES: ventriküler ekstrasistol, VT: ventriküler taşikardi, AF: atrial fibrilasyon.

Çalışma grubumuzda ölçülen biyokimyasal parametrelerden özellikle hs-troponin, pro-BNP, KCFT, BFT, elektrolitler düzeylerinde ve hemogramda herhangi bir bozukluk izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri

Parametreler	Değer aralıkları	Normal aralık
Hemoglobin (g/dL)	14.1 ± 1.61	(11.3-14.5)
Platelet (x10 ³ /μL)	276.52 ± 69.5	(130 – 400)
Lökosit (x10 ³ /μL)	9.21 ± 1.3	(3.71 -10.19)
Crp (mg/L)	3.09 ± 3.11	(< 5)
Glukoz (mg/dL)	92.9 ± 10.9	(70 – 100)
Kreatinin (mg/dL)	0.78 ± 0.15	(0.51 -0.95)
Sodyum (mEq/L)	138.2 ± 1.55	(136 – 146)
Potasyum (mEq/L)	4.31 ± 0.3	(3.5 -5.1)
e-GFR (mL/dk)	108.2 ± 16.09	
Hs-Troponin-T (ng/L)	3.86 ± 1.58	(<14)
Pro-BNP (ng/L)	34.27 ± 34.34	(<125)
ALT (U/L)	23.4 ± 22.4	(0 – 45)

Crp:C reaktif protein, e-GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, pro-BNP: brain natriüretik peptit, ALT: Alanin transferaz

Hastalarımıza poliklinik kontrolünde yaptığımız 2D EKO ve strain EKO görüntülememizde LVEF ortalama 61.55± 4.06 olup; LV ve RV boyutları, sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri normal sınırlarda izlendi. Ciddi kapak patolojisi izlenmedi. Miyokard etkilenimini erken evrede gösterebilen strain ölçümleri 21.27 ± 1.88 olarak normal sınırlarda izlendi (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya alınan hastaların Ekokardiyografi bulguları

EF	61.55 ± 4.06
LVDÇ (mm)	44.4 ± 3.5
LVSC (mm)	25.5 ± 3.1
IVS (mm)	9.3 ± 1.3
PW (mm)	8.6 ± 1.2
LA (mm)	32.6 ± 3.3
Asendan aorta (mm)	30 ± 3.2
MK-E (m/s)	0.87 ± 0.16
MK-A (m/s)	0.69 ± 0.17
MK-E/A	1.31 ± 0.32
M-Lat E' (m/s)	0.14 ± 0.03
M- Lat E/E'	6.07 ± 1.33
PA çapı (mm)	17.4 ± 1.75
RV Bazal çap (mm)	31.7 ± 3.3
RA çapı (mm)	34.6 ± 3.6
RV duvar kalınlığı (mm)	5.06 ± 0.48
VCİ çapı (mm)	16.9 ± 2.1
VCİ kollapsı (%)	71.8 ± 9.8
RAB (mmHg)	5.08 ± 0.6
RV- TAPSE (mm)	25.1 ± 2.7
RV -S velocities (m/s)	13.9 ± 1.57
TK-E (m/s)	0.65 ± 0.09
TK-A (m/s)	0.43 ± 0.07
TK-E/A	1.54 ± 0.25
TK-E' (m/s)	0.13 ± 0.02
TK-E/E'	5.05 ± 1.05
TY velocities (m/s)	2.1 ± 0.23
TY Pik gradiyenti (mmHg)	18.5 ± 4.1
TY eser hafif, n (%)	60 (%100)
TY sPAB (mmHg)	23.5 ± 4.1
MY eser hafif, n (%)	31 (%51.6)
AY eser hafif, n (%)	4 (%6.7)
LV global longitudinal strain	21.27 ± 1.88

EF: ejeksiyon fraksiyonu, LVDÇ:sol ventrikül diyastolik çap, LVSC: sol ventrikül sistolik çap, IVS: interventriküler septum, PW: posterior duvar, LA: sol atrium, MK: Mitral kapak

PA: pulmoner arter, RV: sağ ventrikül, RA: sağ atrium, VCİ: vena kava inferior, RAB.sağ atrium basıncı, TK: triküspit kapak, TY: triküspit yetmezlik, PAB: pulmoner arter basıncı, MY: mitral yetmezlik, AY: aort kapak yetmezliği

5. TARTIŞMA

Covid-19 hastalarında, diyabetes mellitus, hipertansiyon veya obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması durumunda endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak pulmoner, kardiyak, renal ve serebral organ hasarının ve ölümün daha sık gerçekleştiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Hafif Covid-19 enfeksiyonu sonrası ya da komorbiditeler olmadan uzun dönemde organ hasarı ve oluşabilecek komplikasyonların gelişimi ile ilgili veriler yetersizdir (99).

Covid-19 hastalarında prognoz; klinik özellikler, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmektedir (100). Kardiyovasküler sorunlar hafif inflamatuvar hasara bağlı olarak hafif Covid-19 hastalarında daha seyrek beklenmektedir. Bu çalışmada hafif Covid-19 geçirmiş hastalarda kronik dönemdeki KV olayların gelişimini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda, SARS-CoV-2 PCR testi ile tanısı konulmuş, Covid-19 nedeniyle ayaktan tedavileri ve izolasyon süreleri biten hastaların en az 3 ay sonra yapılan klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle kardiyovasküler sorunların varlığı araştırılmıştır. Çalışma grubunu oluşturan hafif enfeksiyon geçiren hastalarda anormal bulgulara rastlanmamıştır.

Gennaro Giustino ve ark. çok merkezli uluslararası bir derlemede Covid-19 ile hastaneye yatarak tedavi gören 305 hastanın 190'ında (% 62.3) miyokard hasarı varlığını bildirmiştir. Miyokardiyal hasarı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, miyokardiyal hasarı olanlarda daha fazla elektrokardiyografik anormallik, daha yüksek inflamatuvar biyobelirteçler ve global LV disfonksiyonu, bölgesel duvar hareket anormallikleri, diyastolik disfonksiyon, RV disfonksiyonu ve perikardiyal efüzyon gibi ekokardiyografik anormalliklerin prevalansı yüksek izlenmiştir. Miyokard hasarı olmayan, TTE anormalliği olmayıp miyokard hasarı (troponin yüksekliği) olan ve TTE anormalliğiyle birlikte miyokard hasarı olan hastalarda hastane içi ölüm oranları sırasıyla % 5.2, %18.6 ve % 31.7 bulunmuştur. Yalnızca TTE' de majör anormallikleri saptanan ve miyokard hasarı olan hastalar, bağımsız olarak artan hastane içi mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analize göre, majör ekokardiyografik anormallikleri ve miyokard hasarı olan hastalar; ARDS, ABH, SVH, PTE ve şok gibi Covid-19 ile ilgili diğer majör komplikasyonları

düzeltiltikten sonra bile, hastane içi artmış mortalite riskiyle güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Tersine, majör ekokardiyografik anormallikler olmaksızın miyokard hasarı, artan mortalitenin önemli bir göstergesi değildi. Bu nedenle, troponin pozitif Covid-19 hastalarında TTE, yararlı prognostik bilgiler sağlayabilir (101).

Barmen ve arkadaşlarının 15 Nisan-5 Mayıs 2020 tarihleri arasında Covid-19 nedeniyle hastaneye yatırılan toplam 219 hastada yaptığı, COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyetine göre şiddetli (n=95) ve şiddetli olmayan (n=124) olmak üzere iki gruba ayrıldığı ve her hasta için başvuru anındaki EKG bulguları kaydedildiği çalışmada klinik özellikler ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Bu çalışmanın amacı, elektrokardiyografide (EKG) tespit edilen bulgular ile Covid-19 şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. ST depresyonu (%28'e karşı %14), T dalgası inversiyonu (%29'a karşı %16), ST-T değişiklikleri (%36'ya karşı %21) ve fragmente QRS (fQRS) varlığı (%17'ye karşı %7) şiddetli olmayan gruba kıyasla şiddetli grupta daha sıklıkla saptandı. Sonuç olarak ST depresyonu, T dalgası inversiyonu, ST-T değişiklikleri ve fQRS varlığı Covid-19 enfeksiyonunun şiddeti ile yakından ilişkili bulundu. Çalışma, bu EKG bulgularının miyokard tutulumu olup olmadığını ve hastalık şiddetini öngörmeye kullanılabileceğini göstermiştir (102).

Malek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Covid-19 enfeksiyonu geçiren 26 elit sporcuda kMR ile ayrıntılı kardiyak değerlendirme yapılmıştır. Çalışma hastalarının %77'si asemptomatik veya hafif enfeksiyon geçirmişti. Çalışmanın amacı, profesyonel sporcularda Covid-19 ile kalp tutulumu arasındaki ilişki hakkında daha fazla bilgi edinmektir. Hastalar tanıdan ortalama 32 gün (22-62 gün) sonra taranmıştı. EKG ve troponin düzeyleri normaldi. MR'da herhangi bir akut miyokardit tablosu izlenmedi. Sadece 4 atlette sınırda izole miyokardiyal ödem belirtileri ve 1 atlette ise plevral ve perikardiyal efüzyonlu iskemik olmayan skarlarla ilişkili kontrast tutulumu izlenmişti (103).

Joy ve arkadaşlarının Covid-19 enfeksiyonunu hafif geçiren sağlık çalışanlarında yaptığı çalışmada, enfeksiyondan 6 ay sonra, 74 PCR(+) hasta ve 75 PCR(-) kontrol grubu kardiyovasküler sorunlar açısından araştırılmıştır. İnceleme kapsamlı fantom kalibreli kMR ve kan biyobelirteçleri ile yapılmıştır. Seropozitif ve seronegatif gruplar arasında kardiyak yapı (LV hacimleri, kütle, atriyal alan), fonksiyonlar (ejeksiyon fraksiyonu, global longitudinal strain, aort

genişleyebilirliği), doku karakterizasyonu (hücre dışı hacim fraksiyonu haritalaması, geç gadolinyum tutulumu) ve biyobelirteçler (troponin, N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid) açısından fark bulunmamıştır. Bu çalışma, sağlıklı, işgücünü temsil eden 6 ay önce hafif SARS-CoV-2 geçirmiş olan bireylerde, enfeksiyon geçirmeyenlerle kıyaslandığında kardiyovasküler anormalliklerin gelişiminin farklı olmadığını göstermektedir. Başka bir deyişle, bu popülasyonda hafif Covid-19, LV yapısı, işlevi, skar yükü, aort sertliği veya serum biyobelirteçleri üzerinde ölçülebilir hiçbir kardiyovasküler etki bırakmamıştır (104). Çalışmamızda da bu makaleyle uyumlu olarak, ayaktan hafif covid-19 geçiren hastalarda kronik dönemde kardiyovasküler sorunların varlığına dair klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına rastlanmamıştır.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamız tek merkezliydi ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı rölâtif olarak azdı. Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması, sadece hafif Covid geçiren hastaların kardiyak problemlerinin kendi içinde değerlendirilmesi kısıtlılıklarından biriydi. Covid-19 semptomlarına göre ayaktan hafif covid geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, Covid-19 enfeksiyonu öncesi hastaların biyokimyasal değerlerinin, EKG ve EKO tetkiklerinin olmaması nedeniyle kardiyak bazal durumunun bilinmemesi çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.



7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda ayaktan hafif Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların kronik dönem takiplerinde kardiyak aritmi, miyokardiyal ve perikardiyal tutulum gibi kardiyak komplikasyonlara rastlanmamıştır. Tüm dünyayı etkileyen bu salgın döneminde, sağlık sisteminin artan iş yükünü de göz önünde bulundurarak, ayaktan hafif Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastaların kronik dönemde kardiyak takibine öncelik verilmeyebilir. Bununla birlikte hasta sayımızın az olması, kontrol grubunun olmaması ve hastaların tek kontrol üzerinden değerlendirilmesi nedeniyle daha kapsamlı ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.



8. KAYNAKLAR

1. Dong E, Du H, Gardner L., et al. "An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time." *The Lancet. Infectious diseases* vol. 20,5 (2020): 533-534.
2. Morris G, Bortolaschi CC, Puri BK, et al. The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sci.* 2020;258:118166.
3. Moore JB, June CH. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-474.
4. Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78.
5. Long B, Long DA, Tannenbaum L, et al. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2020;38(5):998-1006.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
7. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1115-1117.
8. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, et al. COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. *Circulation.* 2020;142(11):1120-1122.
9. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published correction appears in *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1308]. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273.
10. Halushka MK, Vander Heide RS. et al. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol.* 2021;50:107300.
11. World Health Organization (WHO). "Available on <https://www.who.int/healthtopics/coronavirus>." *Diakses tanggal* 10 (2020).
12. Rohde, R. E. "Novel coronavirus (2019-nCoV) update: uncoating the virus." *Am Soc Microbiol* (2020).
13. Reiter, P. L., M. L. Pennell, M. L. Katz. et al. "Acceptability of a COVID-19 vaccine among adults in the United States: How many people would get vaccinated? Vaccine [Internet]. 2020 Sep; 38 (42): 6500–7." (2020): 281-86.

14. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-1407.
15. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2005-2011.
16. Wu Z, McGoogan JM. et al. "Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention." *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
17. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. "Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020" [published correction appears in *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(22):]. *Euro Surveill*. 2020;25(10):2000180.
18. Centers for Disease Control and Prevention. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): how to protect yourself & others. 2020." Available from:[cited 2020 April 5]. Search in (2020).
19. Memikoğlu O, Genç V, et al. "COVID-19." *E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara* 13 (2020).
20. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582.
21. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2005-2011.
22. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
23. ABD, COVID-19 Treatment Guidelines. Available from: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (nih.gov)
24. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
25. Chen Y, Liu Q, Guo D. et al. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis [published correction appears in *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2249]. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-423.

26. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI et al. "The proximal origin of SARS-CoV-2." *Nat Med*. 2020;26(4):450-452.
27. Shereen MA, Khan S, Kazmi A et al. "COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses." *J Adv Res*. 2020;24:91-98.
28. Fehr AR, Perlman S. et al. "Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis." *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
29. Masters PS. et al. "The molecular biology of coronaviruses." *Adv Virus Res*. 2006;66:193-292.
30. Park SE. et al. "Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19)." *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119-124.
31. Li F. et al. "Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins." *Annu Rev Virol*. 2016;3(1):237-261.
32. Liu J, Wu P, Gao F, et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol*. 2010;84(22):11849-11857.
33. ZhaoJ, YuanQ. "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patient sof novel coronavirus disease 2019." *Clinical Infectious Diseases* (2020).
34. Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(5):E1012-E1021.
35. Demirhan R, Çimenoglu B, Yilmaz E, et al. The effects of hospital organization on treatment during COVID-19 pandemic. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, (2020); 31(2), 89.
36. World Health Organization. *Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020*. No. WHO/COVID-19/laboratory/2020.4. World Health Organization, 2020.
37. Sudre, Attributes. "predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App." *medRxiv*.
38. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232.
39. Becker RC. et al. "Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart." *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):33-42.

40. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. "Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China" [published correction appears in *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e208147]. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e205619.
41. Wu Z, McGoogan JM. et al. "Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention." *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
42. Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, et al. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open Heart*. 2020;7(2):e001428.
43. Bansal M. et al. "Cardiovascular disease and COVID-19." *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-250.
44. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-1655.
45. Vallance P, Collier J, Bhagat K. et al. "Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link?." *Lancet*. 1997;349(9062):1391-1392.
46. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation*. 2018;137(12):1236-1245.
47. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693.
48. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810.
49. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1025-1031.
50. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. "COVID-19 and the cardiovascular system." *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-260.
51. Seshadri DR, Davies EV, Harlow ER, et al. Wearable Sensors for COVID-19: A Call to Action to Harness Our Digital Infrastructure for Remote Patient Monitoring and Virtual Assessments. *Front Digit Health*. 2020;2:8.
52. Channappanavar R, Perlman S, et al. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539.

53. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-1687.
54. Gallagher S, Jones DA, Anand V, et al. "Diagnosis and management of patients with acute cardiac symptoms, troponin elevation and culprit-free angiograms." *Heart*. 2012;98(13):974-981.
55. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-792.
56. Khan IH, Zahra SA, Zaim S, et al. At the heart of COVID-19. *J CardSurg* 2020;35:1287-1294.
57. Lee AYY, Connors JM, Kreuziger LB, et al. COVID-19 and coagulopathy: Frequently asked questions. (Available at: [https:// www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy](https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy). 2020).
58. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859-1865
59. Zhang C, Shi L, Wang FS, et al. "Liver injury in COVID-19: management and challenges." *The lancet. Gastroenterology&hepatology* vol. 5,5 (2020): 428-430.
60. Lippi G, Plebani M, et al. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1131–1134.
61. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6;:]. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848.
62. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2174-2179.
63. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
64. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856-862.
65. Lippi G, Plebani M. et al. "Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis." *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-191.

66. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection [published correction appears in *Am J Hematol*. 2020 Nov;95(11):1442]. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E131-E134.
67. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810.
68. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. et al. "Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis." *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-391.
69. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-915.
70. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-193.
71. Julian, D. J., J. C. Cowan, J. M. McLenachan. et al. "The electrical activity of the heart. The electrocardiogram." *Cardiology. ELBS, London* (1983): 28-48.
72. Beyazıt, Y., Gülay Sain Güven, Alper B. İskit. et al. "Uzun QT sendromu." *Hacettepe Tıp Dergisi* 36 (2005): 43-8.
73. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):83-87.
74. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):982-991.
75. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, et al. "T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype." *Europace*. 2010;12(2):271-274.
76. Yan GX, Antzelevitch C. et al. "Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome." *Circulation*. 1998;98(18):1928-1936.
77. Fish JM, Di Diego JM, Nesterenko V, et al. "Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implications for biventricular pacing." *Circulation*. 2004;109(17):2136-2142.

78. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(8):1124-1152.
79. Görennek, Y. Bülent. et al. "Torsade de Pointes' in Oluşum Mekanizmaları." *Ann New York Acad Sci* 644 (1992): 187-209.
80. Charbit B, Samain E, Merckx P, et al. QT interval measurement: evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret corrected QT interval. *Anesthesiology*. 2006;104(2):255-260.
81. Salles GF, Cardoso CR, Leocadio SM, et al. Recent ventricular repolarization markers in resistant hypertension: are they different from the traditional QT interval?. *Am J Hypertens*. 2008;21(1):47-53.
82. Artyeva NV. et al. Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial. *World J Cardiol*. 2020;12(9):437-449.
83. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495-2501.
84. Lorgis L, Cochet A, Chevallier O, et al. Relationship between fragmented QRS and no-reflow, infarct size, and peri-infarct zone assessed using cardiac magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2014;30(2):204-210.
85. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. et al. A new biomarker--index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)--plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2013;68(2):250-259.
86. Robert E, Aya AG, de la Coussaye JE, et al. Dispersion-based reentry: mechanism of initiation of ventricular tachycardia in isolated rabbit hearts. *Am J Physiol*. 1999;276(2):H413-H423.
87. Lu HR, Hermans AN, Gallacher DJ. et al. Does terfenadine-induced ventricular tachycardia/fibrillation directly relate to its QT prolongation and Torsades de Pointes?. *Br J Pharmacol*. 2012;166(4):1490-1502.
88. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(3):294-304.
89. Støylen A, Heimdal A, Bjørnstad K, et al. "Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease." *Journal of the American Society of Echocardiography* 13.12 (2000): 1053-1064.

90. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(10):1988-2001.
91. Sanderson JE, Fraser AG. et al. Systolic dysfunction in heart failure with a normal ejection fraction: echo-Doppler measurements. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(3):196-206.
92. Tsutsui H, Uematsu M, Shimizu H, et al. Comparative usefulness of myocardial velocity gradient in detecting ischemic myocardium by a dobutamine challenge. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):89-93.
93. Nikitin NP, Witte KK. et al. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology.* 2004;101(4):170-184.
94. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations [published correction appears in *Eur J Echocardiogr* 2000 Dec;1(4):295-9]. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(3):154-170.
95. Collier P, Phelan D, Klein A. et al. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(8):1043-1056.
96. Dandel M, Hetzer R. et al. "Echocardiographic strain and strain rate imaging—clinical applications." *International journal of cardiology* 132.1 (2009): 11-24.
97. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2005;112(20):3149-3156.
98. Lang RM, Badano LP, Victor MA, et al. "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16.3 (2015): 233-271.
99. Stamatelopoulos K, Georgiopoulos G, Baker KF, et al. Estimated pulse wave velocity improves risk stratification for all-cause mortality in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):20239. Published 2021 Oct 12.
100. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-862.
101. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2043-2055.

102. Barman HA, Atici A, Alici G, et al. The effect of the severity COVID-19 infection on electrocardiography. *Am J Emerg Med*. 2021;46:317-322.
103. Małek ŁA, Marczak M, Miłosz-Wieczorek B, et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from Covid-19: A magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging*. 2021;53(6):1723-1729.
104. Joy G, Artico J, Kurdi H, et al. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(11):2155-2166.

