

COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

• Nurdan Papila

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Geliş tarihi: 14.06.2020
Kabul tarihi: 12.08.2020

İletişim: Nurdan Papila,
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Turkey

E-posta: nurdanpapila@yahoo.com



Anahtar sözcükler:

COVID-19; kardiyovasküler sistem; tromboz.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ÖZET

“Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”, kardiyovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyebilmektedir. COVID-19 konakçı hücrelerini anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörleri üzerinden enfekte etmektedir. ACE-2; alveoler epitel hücrelerinde, ince bağırsak epitel hücrelerinde, arteriyel ve venöz endotelial ve düz kas hücrelerinde bulunmaktadır. Enfeksiyonun yol açtığı arteriyel ve venöz tromboembolizme bağlı olarak akut koroner sendromlar ve venöz tromboembolizm gelişebilmekte, miyokardite ikincil olarak gelişen akut kalp yetersizliği COVID-19 hastalığının seyrinde görülebilmektedir. Ayrıca COVID-19 için kullanılan ilaçlar ve hastalığın kendisi de aritmiye neden olabilmektedir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan (erkek cinsiyet, ileri yaş, diyabet, hipertansiyon) veya kardiyovasküler hastalığa sahip COVID-19 hastalarında hastalık daha ağır seyretmekte ve daha fazla mortalite izlenmektedir.

“Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)” sadece viral pnömoniye sebep olmamakta, ayrıca kardiyovasküler sistem üzerine de önemli etkileri bulunmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan (erkek cinsiyet, ileri yaş, diyabet, hipertansiyon) veya kardiyovasküler hastalığa (KVH) sahip COVID-19 hastalarında hastalık daha ağır seyretmekte ve daha fazla mortalite izlenmektedir.^[1] Wuhan’da Guo ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışmada, hastaların başvuru esnasında KVH (hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kardiyomyopatisi olan hastalar) ve troponin T yüksekliklerine bakılarak mortalite üzerine etkileri araştırılmış, KVH’ye sahip ve troponin yüksekliği olan hastalarda mortalite %69.4, KVH’si olmayan ancak troponin yüksekliği olan hastalarda mortalite %37.5, KVH’si olup troponin yüksekliği olmayan hastalarda mortalite %13.3, KVH’si ve troponin yüksekliği olmayan hastalarda mortalite %7.6 olarak saptanmıştır.^[2] Ayrıca bu çalışmada troponin yüksekliği olan hastalarda daha fazla aritmi gözlenmiştir.

COVID-19, kardiyovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyebilmektedir. Enfeksiyonun yol açtığı arteriyel ve venöz tromboembolizme bağlı olarak akut koroner sendromlar ve venöz tromboembolizm gelişebilmekte, miyokardite ikincil olarak gelişen akut kalp yetersizliği COVID-19 hastalığının seyrinde görülebilmektedir. Ayrıca

COVID-19 için kullanılan ilaçlar ve hastalığın kendisi de aritmiye neden olabilmektedir.

COVID-19 konakçı hücrelerini anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörleri üzerinden enfekte etmektedir.^[3,4] ACE-2; KVH’lerin patofizyolojisinde yer alan renin anjiyotensin sistemi (RAS)’nin önemli bir parçası olup alveoler epitel hücreleri, ince bağırsak epitel hücreleri, arteriyel ve venöz endotelial ve düz kas hücrelerinde bulunmaktadır.^[5] ACE-2 çok yönlü bir protein olup asıl etkisi anjiyotensin II’nin anjiyotensin I-7’ye çevrilmesidir.^[6] Ang I-7 Mas reseptörüne bağlanarak ön planda vazodilatatör, antiinflamatuvar etkiler yaparak kardiyovasküler korumada rol almaktadır.

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)’nin ve ACE inhibitörlerinin ACE-2 reseptör/proteininin doku düzeyinde artışına neden olarak COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmada yatkınlığı artırabileceği hipotezleri öne sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar kısıtlı in vitro ve in vivo hayvan deneylerine dayanmakta olup doku düzeyindeki ACE-2 düzeyindeki artışa bakılmış, bazı çalışmalarda artış saptanmış, bazılarında ise artış saptanmamıştır.^[7-13] Ayrıca RAS blokerlerinin ve statin kullanımının devamının viral pnömonilerde mortalite ve morbiditeyi azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.^[14-16] Bu bilgiler ışığında Türk Kardiyoloji Der-

neği; herhangi bir ACE inhibitörü/ARB kullanan hastanın ilaçlarına devam etmesini önermekte, yeni ilaç başlanacak hastalara da ACE inhibitörü/ARB ilaçlarına başlama kararlarında öncelikle güncel ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzlarını dikkate almalarını, hastanın COVID-19 hastası/şüpheli olmasının kararlarını etkilememesi gerektiğini vurgulamaktadır.

COVID-19 hastalarına ilişkin ilk yayında olguların %12'sinde akut kardiyak hasar bildirilmiştir.^[17] Kardiyak troponin artışı miyokart hasarı göstergesidir. Ancak bu artış sadece miyokart infarktüsü veya miyokardit olduğunu göstermez. Akut kardiyak hasar ACE-2'ye bağlı direkt olabileceği gibi, hastalık seyrinde gelişen sitokin fırtınasına ve solunum yetersizliğine bağlı hipoksemiye sekonder olarak da miyokart hücre hasarı gelişebilmektedir ve troponin artışına sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının otopsilerinde interstisyel mononükleer inflamasyon hücrelerinin miyokart dokusunu infiltre ettiği gösterilmiştir.^[18] Çin'de yayınlanan uzman uzlaşısı raporunda; yenidoğanlarda kalp hasarının daha çok doğrudan viral hasar ile ilişkili olduğu, ancak yetişkinlerde miyokart hasarından daha çok immün yanıtın sorumlu olduğu belirtilmiştir.^[19] Ulusal Çin Sağlık Komisyonunun bildirimine göre altta yatan KVH'si olmayan COVID-19 hastalarının %11.8'inde kalp hasarı ve troponin I düzeylerinde artış saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda da yoğun bakıma alınan ve ölen hastalarda troponin I/T düzeylerindeki artışların daha yaygın olduğu saptanmıştır. Hastalıktan kurtulamayanlarda bu artışın progresif olarak sürdüğü bildirilmiştir.^[20-23] COVID-19 seyrinde miyokardit görülebilir ve hatta literatürde başvuru esnasında miyokardit ile karşılaşabileceğimiz az sayıda olgu yer almaktadır.^[24] Bunun dışında ciddi inflamatuvar sürecin tetiklediği protrombotik sistem aktivasyonu ve plak rüptürü sonucu ortaya çıkan Tip-I miyokart infarktüsü veya oksijen sunumunda azalmayla ortaya çıkan Tip-II miyokart infarktüsü ile hastalık karşımıza çıkabilmektedir.

COVID-19'a bağlı miyokart hasarında aritmiler olabileceği gibi,^[25] hastalığın seyrinde görülen hipoksemi ve elektrolit anormallikleri kardiyak aritmilerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde lopinavir, ritonavir, favipiravir, hidroksiklorokin ve azitromisin yaygın olarak kullanılmaktadır. Antiviral olarak kullanılan liponavir ve ritonavire bağlı atriyoventriküler blok meydana geldiğine dair olgular bildirilmiştir.^[26] Şu an için tedavide sıklıkla kullanılan hidroksiklorokin ve azitromisin elektrokardiyografi (EKG)'de QT intervalini uzatabilmekte ve Torsades de Pointes (TdP) gibi ciddi aritmileri tetikleme potansiyeli bulunmaktadır. Özellikle QT mesafesini uzatan amiodaron gibi ilaçlar ile kalp hastalarında sıklıkla kullandığımız beta-bloker, ivabradin, digoksin gibi ilaçların kullanımı mevcut ise bu hastalar yakından izlenmeli, yarar-zarar oranı gözetilerek gerekiyorsa bu ilaçlara ara verilmelidir. Tedavi başlangıcında ölçülen düzeltilmiş QT (QTd), hastanede yatış sırasında 500 msn'den, ayaktan tedavide 480 msn'den uzunsa ilaca başlama kararı altta yatan olası nedenleri (QT uzatan ilaçlar, elektrolit bozuklukları vb.) de sorgulayarak risk-fayda analizi ile yeniden değerlendirilmelidir. Kalp pili

veya dal bloğu olan QRS süresi genişlemiş hastalarda QTd için sınır değerler 500 msn'den daha yüksek tutulmalı yani 550 msn olarak kabul edilmelidir. İlaça bağlı TdP gelişimi için QTd >500 msn'nin üzerinde olması veya son EKG'ye göre QTd'de >60 msn uzama saptanması TdP gelişimi için risk oluşturmaktadır. Bu nedenle, tedavi öncesi ve sonrası izlemede hastanın EKG tetkikinin yapılması önerilmektedir. EKG çekiminin 12 derivasyonlu EKG olması şart değildir, monitör çıktıları ve telemetri yöntemleri de yeterli olacaktır. Hastaların potasyum seviyesinin 4.5–5 mEq/L, magnezyum seviyesinin >3 mg/dL düzeylerinde tutulması TdP gelişimini önlemek açısından önemlidir.

COVID-19 hastalığı; özellikle kritik hastalarda venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır.^[27-29] Bu nedenle venöz tromboemboli gelişmesinin önüne geçilmesi için hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzları uyarınca tromboprofilaksi uygulanmalıdır.^[30] Kullanılan antiviral, hidroksiklorokin ve azitromisin direkt oral antikoagülanlar ve warfarinin etkinliğinde artışa sebep olabileceklerinden tromboprofilaksiste düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmelidir. Düşük riskli hastalarda (D-dimer <1000 ng/mL) enoksaparin 1x40 mg/gün (beden kitle indeksi <40 kg/m²), yüksek riskli hastalarda (D-dimer >1000 ng/mL) ise enoksaparin 0.5 mg/kg, 2x1 olarak önerilmektedir.

COVID-19 hastalarında hastane içi organizasyonun hızlıca sağlanması gelişebilecek komplikasyonların erken tanı ve tedavisine olanak sağlayarak hastane içi mortaliteyi ve hastanede kalış sürelerini azaltacaktır.^[31]

Kaynaklar

- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775–6. [\[CrossRef\]](#)
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–8. [\[CrossRef\]](#)
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281–92. [\[CrossRef\]](#)
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367:1444–8. [\[CrossRef\]](#)
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–7. [\[CrossRef\]](#)
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98:505–53. [\[CrossRef\]](#)
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605–10. [\[CrossRef\]](#)
- Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial

- infarcted rat. *Hypertension* 2006;48:572–8. [CrossRef]
9. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970–6. [CrossRef]
 10. Huang ML, Li X, Meng Y, Xiao B, Ma Q, Ying SS, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:e1–6. [CrossRef]
 11. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369–75. [CrossRef]
 12. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)* 2012;123:649–58. [CrossRef]
 13. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace* 2017;19:1280–7. [CrossRef]
 14. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018;31:419–23.
 15. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–9. [CrossRef]
 16. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;81:537–40. [CrossRef]
 17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506. [CrossRef]
 18. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2. [CrossRef]
 19. Wang D, Li S, Jiang J, Yan J, Zhao C, Wang Y, et al; Section of Precision Medicine Group of Chinese Society of Cardiology; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology; Working Group of Adult Fulminant Myocarditis. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. *Sci China Life Sci* 2019;62:187–202. [CrossRef]
 20. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–8. [CrossRef]
 21. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802–10. [CrossRef]
 22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
 23. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6;]. *Intensive Care Med* 2020;46:846–8. [CrossRef]
 24. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020 Mar 16 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190. [CrossRef]
 25. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. [CrossRef]
 26. Chaubey SK, Sinha AK, Phillips E, Russell DB, Falhammar H. Transient cardiac arrhythmias related to lopinavir/ritonavir in two patients with HIV infection. *Sex Health* 2009;6:254–7. [CrossRef]
 27. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421–4. [CrossRef]
 28. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7. [CrossRef]
 29. Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Pulmonology* 2020 Mar 14 [Epub ahead of print], doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1. [CrossRef]
 30. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Genel Bilgiler.
 31. Demirhan R, Çimenoğlu B, Yılmaz E. The effects of hospital organization on treatment during COVID-19 pandemic. *South Clin Ist Euras* 2020;31:89–95. [CrossRef]

COVID-19 and Its Effect on the Cardiovascular System

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has implications for the cardiovascular system. The host receptor through which COVID-19 enters cells to trigger infection is angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2). ACE-2 is expressed in alveolar epithelial cells, intestinal alveolar epithelial cells, arterial and venous endothelial cells and smooth muscle cells. In addition to arterial and venous thrombotic complications presenting as acute coronary syndromes and venous thromboembolism, myocarditis plays an important role in patients with acute heart failure. Moreover, arrhythmias has been reported to complicate the course of COVID-19 including potential pro-arrhythmic effects of medical treatment of COVID-19 and associated diseases. Patients with cardiovascular risk factors including male sex, advanced age, diabetes, hypertension and patients with established cardiovascular have been identified as increased morbidity and mortality.

Keywords: Cardiovascular system; COVID-19; thrombosis.