

## Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

### Kardiyovasküler sistem ve COVID-19

#### Cardiovascular system and COVID-19

Dr. Serap Şimşek Yavuz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

SARS-CoV-2'nin etken olduğu COVID-19 esas olarak, bazı hastalarda akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) da yol açabilen bir viral pnömoniye neden olmakla birlikte, kardiyovasküler hastalıklar, inme, nöbetler, karaciğer hasarı, böbrek fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal semptomlar gibi çok çeşitli ekstrapulmoner görünümle de ortaya çıkabilmektedir. İlk klinik çalışmalar hem COVID-19'a karşı duyarlılığın hem de hastalığın sonucunun kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. COVID-19 hastalarında, KVH prevalansı çok yüksek bulunmuş ve KVH varlığının mortalitede artışla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[1,2]</sup> Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi Dergisi'nin bu sayısında yayımlanan, Quisi ve ark.nın<sup>[3]</sup> makalesinde, normalde atriyal fibrilasyonu olanlarda inmeyi veya başka kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi öngördürebilen bir skorlama olan CHA2DS2-VASc skorunun, COVID-19'da da mortaliteyi öngördürebileceği belirlenmiştir. Bu skorlamada kullanılan ileri yaş, kalp yetersizliği, hipertansiyon, diabetes mellitus, inme ve vasküler hastalıklar ağır seyirli COVID-19 ve COVID-19'a bağlı mortalite için de tanımlanmış en önemli risk faktörlerindedir,<sup>[4,5]</sup> dolayısıyla bu skorun COVID-19'da mortaliteyi öngördürebilmesi akılcıdır. Ancak COVID-19 mortalitesinde erkek cinsiyet bir risk faktörü olduğu için,<sup>[4]</sup> bu skorda yer alan kadın cinsiyetin erkek olarak modifiye edilmesi, skorun COVID-19'da mortaliteyi öngördürmedeki yeterliliğini artırabilir.

COVID-19, KVH'sı olanlarda daha ağır ve ölümcül seyretmesinin yanında, miyokart hasarı, aritmiler, akut koroner sendrom (AKS)

ve arteriyel ve venöz tromboembolizm gibi kardiyovasküler olayların gelişimine de katkı sağlıyor görünmektedir. Bu durum COVID-19 ve kardiyovasküler sistem arasında çift yönlü bir etkileşimin varlığını işaret etmektedir, ancak bu etkileşimin altta yatan mekanizmaları halen tam açıklığa kavuşturulamamıştır. COVID-19'un yol açtığı sistemik enflamasyon yükünün subklinik hastalığın gelişimini hızlandırdığı veya yeni kardiyovasküler hasara neden olduğu ileri sürülmüştür. KVH'lar dahil COVID-19 sırasında görülen tüm ekstrapulmoner görünümünün patogenezinde, SARS-CoV-2'nin konak hücresine girme reseptörü olan ACE2'nin akciğer dışında çok sayıda dokuda bulunması nedeniyle direkt viral invazyonun da önemli bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Patogeneze yeri olabilecek diğer mekanizmalarsa endotel hasarı ve tromboenflamasyon ve ACE2'nin yer aldığı renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzensizliğidir.<sup>[1,2]</sup>

**İmmün yanıtın disregülasyonu ve hiperenflamasyon:** Viral pnömoninin, özellikle etkili bir bağışık yanıtı olmayan kişilerde tetiklediği sistemik hiperenflamasyonun, COVID-19'daki bu çok çeşitli tabloların gelişmesinde önemli bir rolü olması muhtemeldir.

#### Kısaltmalar:

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AKS	Akut koroner sendrom
KVH	kardiyovasküler hastalık
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi



Kontrol altına alınamayan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, immün sistem tarafından tümör nekroz faktörü-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi proinflatuar sitokin ve kemokinlerin aşırı üretildiği çoklu organ hasarıyla sonuçlanan bir sitokin fırtınasını tetikleyebilir.<sup>[1]</sup>

**Virüsün direkt sitopatik etkisi:** Histopatolojik çalışmalar SARS-CoV-2'nin solunum yolu dışında böbrek, miyokart, nörolojik, farengial ve gastrointestinal dokulara da tropizm gösterdiğini; tek hücre RNA-sekans çalışmalarıysa virüsün reseptörü olan ACE2'nin (ve TMPRSS2) akciğer tip II alveoler epitel hücrelerinde, nazal goblet sekretuar hücrelerinde, kolanjiyositlerde, kolonositlerde, özofageal keratinositlerde, gastrointestinal epitel hücrelerinde, pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde ve renal proksimal tübüller ve podositlerde de bulunduğunu göstermiştir. Birçok çalışmada kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi solunum dışı organlarda da SARS-CoV-2'nin direkt invazyonun histolojik kanıtları tanımlanmıştır.<sup>[6-8]</sup> Kısa süre önce yapılmış *in vitro* bir çalışmada insan pluripotent kök hücrelerinden türetilmiş kardiyomyositlerde (hPSC-CM) ACE-2 viral reseptörü ve diğer viral işlem faktörlerinin bulunduğu, SARS-CoV-2'nin hPSC-CM'yi kolaylıkla enfekte edip, içinde kolaylıkla üreyerek hızla hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak enfekte hPSC-CM'nin hem elektrofizyolojik, hem de kontraktıl özelliklerinde ilerleyici bozulmalar görülmüştür. Bu nedenle COVID-19'la ilişkili kardiyak semptomların SARS-CoV-2'nin direkt kardiyotoksik etkisinden kaynaklanmasının olası olduğu, bu hastalıktan iyileşenlerde uzun dönem sekel kardiyak komplikasyonların görülebileceği ifade edilmiştir.<sup>[9]</sup>

**Endotel hasarı ve tromboenflamasyon:** Otopsi çalışmaları SARS-CoV-2'nin endotel hücrelerini direkt enfekte edebileceğini, bunun da endotelde enflamasyona yol açabileceğini düşündürmektedir.<sup>[7]</sup> Endotel hücrelerinin her organın önemli bir bileşeni olduğu ve çok yüksek oranda ACE2 içerdiği düşünüldüğünde, SARS-CoV-2'nin yol açtığı endotel enflamasyonu ve bunu izleyen koagülasyon aktivasyonu COVID-19'daki geniş klinik görünümünün altta yatan nedeni olabilir.

**Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) disregülasyonu:** SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla ilişkili doku hasarında bir diğer akla yakın mekanizma, RAAS'ın fonksiyonlarının uygunsuz hale gelmesidir. RAAS, sıvı-elektrolit dengesi, kan basıncı regülasyonu, vasküler geçirgenlik ve doku

büyümesi gibi vücudun anahtar süreçlerinde rol alan düzenleyici peptidlerin kaskadından oluşmaktadır. Hücre membranına bağlı aminopeptidaz olan ACE2, SARS-CoV-2'nin konak hücresine giriş reseptörüdür ve normalde RAAS yolağının güçlü bir karşı düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır, akut akciğer hasarına karşı da koruyucu görünmektedir. ACE2, anjiyotensin I'i inaktif anjiyotensin 1-9'a; anjiyotensin II'yi ise vazodilatör, antiproliferatif ve antifibrotik özellikleri olan anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür, böylece renin-anjiyotensin sisteminin aracılık ettiği vazokonstrüksiyonu azaltır. ACE2 kalpte de bol miktarda bulunmakta ve hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği ve ateroskleroz gibi RAAS'ın aktivasyonu durumlarında anjiyotensin II'nin etkilerine karşı koymaktadır. COVID-19 seyrinde ACE2 seviyeleri hastalığın farklı evrelerinde değişkenlik gösterir; hücre yüzeyinde ACE2 seviyesinin yükselmesi SARS-CoV-2'nin konak hücresine girişini kolaylaştırmasına rağmen, otopsi çalışmalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra kalpte ACE2 seviyelerinin düştüğü görülmüş, COVID-19 enfeksiyonunun azalmış ACE-2 görünümüyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Fare modelinde SARS-CoV spike proteininin ACE2'ye bağlanması, ACE2 down-regülasyonu'na, anjiyotensin II artışına ve sonuçta pulmoner vasküler geçirgenliğin artarak akciğer ödemi ve azalmış akciğer fonksiyonlarına yol açmış; rekombinan ACE2 veya losartan tedavisi akciğer hasarını hafifletmiştir.<sup>[10,11]</sup> Kalp ve akciğerler üzerine koruyucu etkileri tanımlanmış olan ACE2'nin azalması, kardiyak disfonksiyona ve aterosklerozun ilerlemesine, aynı zamanda akciğer hasarının artmasına yol açıyor olabilir. Kardiyomyositlerde, kardiyak fibroblastlarda ve koroner endotelde de bulunan ACE2 bir taraftan virüsün konak hücreye girmesi için reseptör görevi görerek vücuda zarar verirken, diğer taraftan konağın kardiyak fizyolojisi için yararlı etkiler göstermektedir. COVID-19 tedavisinde rekombinan ACE2 kullanımı veya RAS inhibisyonuyla ACE2 seviyesini manipüle eden terapötik müdahaleler halen tartışmalı olup, bu konuda çalışmalar devam etmektedir. SARS-CoV-2'nin patofizyolojisi sadece ACE-2 ile ilişkili yollara bağlanamamakla birlikte, bu bulgular COVID-19'un organa özgü klinik görünümünde etkili olabilir.<sup>[12-14]</sup> ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARBs) kullanan bazı hastalarda, bu ajanların ACE-2 seviyesini artırabildiğini bildiren çalışmalar vardır. Bu nedenle bu ajanları alan COVID-19 hastalarında daha kötü sonuçlar aç-

sından riskin artabileceği speküle edilmiştir. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalarda ACEİ veya ARB kullanımıyla COVID-19'un şiddeti arasında bir bağlantı saptanmamış,<sup>[15,16]</sup> bazı çalışmalarda ise bu ilaçların, hastalığın ağırlığını hafifletebileceğine dair veriler elde edilmiştir.<sup>[17]</sup> Ayrıca, COVID-19 pandemisinde önce yapılan çalışmalarda, ACEİ ve ARB'lerin bırakılmasının bazı hastalarda altta yatan kardiyovasküler veya böbrek hastalığını alevlendirebileceği ve artmış mortaliteyle yol açabileceği gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Sonuç olarak, şu anda hemen tüm ulusal rehberlerde, ACEİ veya ARB kullanan COVID-19 hastalarında, başka bir gereklilik (hiperkalemi, hipotansiyon vb) olmadıkça bu ajanların kesilmesi önerilmemektedir.<sup>[19]</sup>

COVID-19 seyrinde en sık tanımlanmış KVH'lar miyokart hasarı, aritmiler, akut koroner sendrom, tromboemboli ve daha çok çocuklarda görülen, kardiyak disfonksiyon ve koroner damar anormallikleri gibi Kawasaki hastalığına benzer özellikleri olan hiperenflamatuvar bir sendromdur. Ateş veya öksürük gibi tipik semptomlarla başvurmeyen bazı hastalarda kardiyak semptomlar COVID-19'un ilk klinik bulguları olabilir.

**Miyokart hasarı ve miyokardit:** COVID-19 seyrinde miyokart hasarı sık karşılaşılan bir tablo olup, miyokart hasarı gelişmesi bağımsız olarak yüksek mortaliteyle ilişkilidir. Şu ana kadar COVID-19'la ilişkili miyokart hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak, var olan klinik kanıtlara dayanarak miyokart hasarı esas olarak ileri sistemik enflamasyondan kaynaklanıyor görünmektedir. Küçük bir hasta grubundaysa SARS-CoV-2 aynı zamanda miyokardı doğrudan enfekte ederek viral miyokardite yol açabilir.<sup>[1,2]</sup>

**Akut koroner sendrom:** SARS ve influenza dahil diğer enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi COVID-19 da AKS'yi tetikleyebilir. COVID-19, ciddi sistemik enflamasyon olmayan hastalarda da AKS'ye neden olabilmektedir. COVID-19 seyrinde AKS sıklığı bilinmemektedir. COVID-19 salgını sırasında sağlık kuruluşlarındaki yoğunluk nedeniyle, COVID-19 hastalarındaki akut miyokart enfarktüsü olanların sayısı ilk çalışmalarda tam değerlendirilememiş olabilir. COVID-19'un indüklediği AKS'nin altta yatan mekanizması, sistemik enflamasyon veya sitokin fırtınası nedeniyle gelişen plak rüptürü, koroner spazm veya mikrotrombüsler olabilir. COVID-19'un AKS'yi indüklemeye potansiyeline rağmen İtalya, İspanya ve

ABD'de COVID-19 salgını sırasında bildirilen AKS sayılarında, COVID-19 öncesi dönemlere göre belirgin düşüş olmuş; AKS nedeniyle hastaneye yatışlarda %42–48 ve ST segment yükselmeli ME'da perkütan koroner girişim oranında ise %38–40'lık bir azalma görülmüştür.<sup>[20]</sup> Bunun tersine, İtalya'da COVID-19 salgını sırasında hastane dışında kardiyak arrest sıklığı artmıştır. Bu gözlem, ESC tarafından yapılmış küresel bir surveyde miyokart enfarktüsü nedeniyle acil hastane başvurusu sayısında >%50'den fazla azalma bulunmasıyla uyumludur.<sup>[21]</sup> Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi dergisinin bu sayısında Çinier ve ark. da benzer bulgular bildirmiş, bir yıl öncesine göre miyokart enfarktüsü ile başvuran ve primer perkütan girişim yapılan hasta sayısında önemli derecede azalma olduğunu ve salgın döneminde başvuran hastalarda girişim sürelerinin daha uzun olduğunu gözlemlenmişlerdir.

**Kalp yetersizliği:** İlk yapılan çalışmalarda hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %25 kadarında kalp yetersizliği tanımlanmıştır, bu oran ölen hastalarda %49 olarak bildirilmiştir. Hastaneye yatırılan hastaların %49'unda, ölenlerin %85'inde N-terminal pro-B-tip natriüretik peptidde yükselme saptandığı bildirilmiştir. COVID-19 hastalarının yaşlı ve öncesinde koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeleri olduğu göz önüne alındığında, kalp yetersizliğinin bu durumların alevlenmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık dörtte birinde kalp yetersizliği geliştiği düşünüldüğünde, pulmoner konjesyonda kalp yetersizliğinin olası rolü de mutlaka dikkate alınmalıdır.<sup>[22]</sup>

**Aritmiler ve ani kardiyak ölüm:** COVID-19 seyrinde aritmi ve ani kardiyak ölüm bildirilmektedir. Ateş ve öksürüğü olmayan hastalarda çarpıntının en sık tanımlanan semptom olduğu rapor edilmiştir.<sup>[23]</sup> Çin'den yapılan bir çalışmada hastaların %17'sinde, YBÜ'de yatanların %42'sinde kardiyak aritmi olduğu bildirilmiştir. Ancak, COVID-19'un kardiyak aritmi gelişimine ne şekilde katkı sağladığı belirsizdir, bildirildiği gibi atriyal veya ventriküler taşikardi ve fibrilasyon miyokart hasarı veya ateş, sepsis, hipoksi ve elektrolit anormallikleri gibi diğer sistemik nedenlerle tetiklenebilir.<sup>[24]</sup> Ek olarak ağır COVID-19 hastaları sıklıkla aritmiyi indükleyebilen antiviral ve antibiyotiklerle tedavi edilmektedir.

**Koagülasyon anormallikleri ve tromboz:** COVID-19 tromboembolik olaylarla sonuçlanabilen

koagülasyon anormallikleriyle ilişkilidir. COVID-19 hastalarında genellikle D-dimer seviyelerinde yükselme gözlenirken, trombosit sayılarında düşüklük ve protrombin zamanında uzama nadiren ve hafif seviyeli olarak belirlenmektedir. Ek olarak, bu hastalarda fibrinojen ve faktör VIII seviyeleri de yükselmiş olup hiperkoagülabil bir durumu işaret etmektedir.<sup>[1,2]</sup> Çin’de yapılmış çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında D-dimerin >0.5 mg/l’ten yüksek olduğu, D-dimer seviyesi >1 mg/l olanlarda ölüm riskinin 18 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>[25]</sup> COVID-19’da görülen koagülasyon anormallikleri tipik disemine intravasküler koagülasyon ölçütlerine uymamaktadır, ancak yine de COVID-19’un çeşitli kardiyovasküler görünümüne katkı yapıyor olduğu düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında klinik olarak artmış tromboembolik olay gözlenmesi hiperkoagülabil bir durumun varlığını işaret etmektedir. Derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi içeren venöz tromboemboliler kritik COVID-19 hastalarında sık tanımlanan durumlardır. COVID-19’da bu koagülasyon anormalliklerinin, özellikle hiperkoagülasyonun altında yatan mekanizmalar tam açıklanamamıştır. Bir hipotez, COVID-19 tarafından indüklenen ağır enflamatuvar yanıt ve endotel hasarının alta yatan komorbiditelerle birlikte hastalarda hiperkoagülabil duruma eğilim yarattığı şeklindedir. Bu hastalara verilen bazı antiviral ilaçlar ve deneysel tedavilerin de, anti-trombosit ajanlar ve antikoagülanlarla ilaç-ilaç etkileşimlerine girmek yoluyla trombozu ve kanama olaylarını kolaylaştırabileceği de akılda tutulmalıdır. COVID-19 hastalarında antikoagülan tedavinin koruyucu etkisini doğrulayacak randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.<sup>[1,2,26,27]</sup>

**Kawasaki hastalığı:** Çocukların COVID-19’a erişkinlerden daha az duyarlı olduğu ve hastalığı genellikle asemptomatik veya hafif semptomlarla geçirdikleri bilinmektedir. Ancak, çok küçük bir grup çocukta COVID-19’un ciddi enflamatuvar semptomlara yol açtığı görülmüştür.<sup>[28,29]</sup> Önce İngiltere’de,<sup>[25]</sup> sonrasında İtalya’da,<sup>[29]</sup> çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu, koroner arter anormallikleri dahil Kawasaki hastalığına benzer özelliklerle seyreden bir hiperenflamatuvar sendrom tanımlanmış, hastalık “Çocukta Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)” olarak adlandırılmıştır.<sup>[30]</sup>

Sonuç olarak, COVID-19 kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha sıklıkla görülüp, daha ağır en-

feksiyonlara yol açarken, farklı mekanizmalarla yeni kardiyovasküler hastalıkların gelişimine de katkı sağlıyor görünmektedir. COVID-19 hastalarının ilk değerlendirilmelerinde, CHA2DS2-vASc skoru gibi kardiyak riskleri değerlendiren skorlamaların gereğinde modifiye edilerek kullanımı, hem hastalığı ağır seyredecek olanların erkenden tanımlanarak uygun şekilde yönetiminin sağlanmasına, hem de kardiyovasküler komplikasyon gelişebilecek olanların öngörülmesine yardımcı olabilir.

**Çıkar çatışması:** Bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:543–58. [CrossRef]
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017–32. [CrossRef]
3. Quisi A, Alıcı G, Harbaloğlu H, Genç Ö, Er F, Allahverdiyev S, et al. The CHA2DS2-VASc score and in-hospital mortality in patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020;48:656-63. [CrossRef]
4. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:268–77. [CrossRef]
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42. [CrossRef]
6. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O’Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966. [CrossRef]
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–8. [CrossRef]
8. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383:590–2. [CrossRef]
9. Marchiano S, Hsiang TY, Higashi T, Khanna A, Reinecke H, Yang X, et al. SARS-CoV-2 infects human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, impairing electrical and mechanical function. *bioRxiv*. 2020 Aug 30. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.30.274464>. [Epub ahead of print].
10. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112–6. [CrossRef]

11. 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.
12. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Mousumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020;141:1648–55. [\[CrossRef\]](#)
13. Sarkar S, Sen R. COVID-19 and Cardiovascular Diseases: The Vicious Cycle. *Biomed J Sci & Tech Res* 2020;30:22965–7.
14. Lumpuy-Castillo J, Lorenzo-Almorós A, Pello-Lázaro AM, Sánchez-Ferrer C, Egido J, Tunon J, et al. Cardiovascular Damage in COVID-19: Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Int J Mol Sci* 2020;21:6471. [\[CrossRef\]](#)
15. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441–8. [\[CrossRef\]](#)
16. Mancía G, Rea F, Ludernani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431–40. [\[CrossRef\]](#)
17. Zhou F, Liu YM, Xie J, Li H, Lei F, Yang H, et al. Comparative Impacts of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors Versus Angiotensin II Receptor Blockers on the Risk of COVID-19 Mortality. *Hypertension* 2020;76:e15–7.
18. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. J Am Coll Cardiol* 1993;22:1557–63.
19. Aktöz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Aytekin V, Baykan AO, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (25 Mart 2020). *Türk Kardiyol Dern Ars* 2020;48:1–48.
20. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:496–8.
21. Pessoa-Amorim G, Camm CF, Gajendragadkar P, De Maria GL, Arzac C, Laroche C, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:210–6. [\[CrossRef\]](#)
22. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail* 2020;8:512–4. [\[CrossRef\]](#)
23. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025–31.
24. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2020;141:823–31. [\[CrossRef\]](#)
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. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;18:1747–51. [\[CrossRef\]](#)
27. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020;382:e60. [\[CrossRef\]](#)
28. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607–8. [\[CrossRef\]](#)
29. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–8. [\[CrossRef\]](#)
30. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al; California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074–80. [\[CrossRef\]](#)