

UZLAŞI RAPORU

Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşi Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (25 Mart 2020)

**Dr. Meryem Aktöz,¹ Dr. Hakan Altay,² Dr. Emre Aslanger,³ Dr. Enver Atalar,⁴ Dr. Vedat Aytekin,⁵
Dr. Ahmet Oytun Baykan,⁶ Dr. Cem Barçın,⁷ Dr. Nezih Barış,⁸ Dr. Asiye Ayça Boyacı,⁹ Dr. Yüksel Çavuşoğlu,¹⁰
Dr. Ahmet Çelik,¹¹ Dr. Göksel Çinier,¹² Dr. Muzaffer Değertekin,¹³ Dr. Önder Ergönül,¹⁴ Dr. Mehmet Ertürk,¹⁵
Dr. M. Kemal Erol,¹⁶ Dr. Bülent Görenek,¹⁰ Dr. Mustafa Ozan Gürsoy,¹⁷ Dr. Burak Hünük,³ Dr. Gökhan Kahveci,¹⁸
Dr. Can Yücel Karabay,¹² Dr. Iğın Karaca,¹⁹ Dr. Meral Kayıkçioğlu,²⁰ Dr. Muhammed Keskin,²¹
Dr. Teoman Kılıç,²² Dr. Cevat Kıрма,¹⁸ Dr. Umut Kocabaş,² Dr. Serdar Küçükoğlu,²³ Dr. Bülent Mutlu,²⁴
Dr. Sanem Nalbantgil,²⁰ Dr. Ertuğrul Okuyan,²⁵ Dr. Kaan Okyay,²⁶ Dr. Deniz Kaptan Özen,²⁷ Dr. Sami Özgül,²⁸
Dr. Ebru Özpelit,⁸ Dr. Bahar Pirat,²⁶ Dr. Sena Sert,¹² Dr. Ümit Yaşar Sinan,²³ Dr. Yusuf Ziya Şener,⁴
Dr. Ersan Tatlı,²⁹ Dr. Ahmet İlker Tekkeşin,¹² Dr. Eralp Tutar,³⁰ Dr. Dilek Ural,⁵ Dr. Özlem Yıldırım Türk^{12*}**

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne; ²Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ⁵Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ⁶Özel Adana Ortadoğu Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana; ⁷S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara; ⁸Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ⁹Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara; ¹⁰Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir; ¹¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin; ¹²İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; ¹³Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul; ¹⁴Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul; ¹⁵S.B.Ü. Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul; ¹⁶Şişli Kolan International, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ¹⁷İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir; ¹⁸Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ¹⁹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ; ²⁰Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir; ²¹İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ²²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli; ²³İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ²⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; ²⁵İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul; ²⁶Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; ²⁷Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli; ²⁸Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi, Kahramanmaraş; ²⁹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya; ³⁰Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde, nedeni bilinmeyen, tedaviye dirençli pnömoni olguları ile ortaya çıkan ve devamında hızla yayılarak XXI. yüzyılın ilk pandemisine neden olan yeni koronavirüsün (*severe acute respiratory syndrome koronavirüs-2 [SARS-CoV-2]*) 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde de resmi olarak saptanmasının ardından olgu sayısı hızla artmış ve 10 gün içerisinde 670 hastada virüs izole edilmiştir. Hasta sayısındaki hızlı artış, hekimlerimizden bir yandan etkilenen hastalara müdahale ederken diğer yandan toplumu ve kendilerini korumayı öğrenmelerini gerektirmektedir. Salgından en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grup, bilinen kalp ve damar hastalıkları olan yaşlılardır. Bu nedenle, kardiyoloji uzmanlarının salgınla mücadelede aktif görev almaları kaçınılmazdır. Bu makale, COVID-19'dan etkilenen kalp-damar hastalarının yönetiminde güncel bilgilerin kısa bir değerlendirmesini yapmayı ve kardiyoloji uzmanlarına sık karşılaştıkları sorunlar ve sorular hakkında pratik öneriler sunmayı amaçlamaktadır.

*İsimler soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır.

İletişim (Correspondence): Dr. Vedat Aytekin. Türk Kardiyoloji Derneği, Nish İstanbul A Blok Kat: 8 No: 47-48 Çobançeşme, Sanayi Cad. 11, Yenibosna, Bahçelievler 34196, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 212 - 221 17 30 e-posta: vedat.aytekin@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği - Turkish Society of Cardiology

SARS-CoV-2'nin özellikleri nelerdir ve insanlara nasıl geçer?

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan'da Aralık 2019'da yeni bir koronavirüs nedeniyle geliştiği düşünülen zatürre/pnömoni salgını tespit edilmiş ve bu salgın kontrol altına alınamayarak kısa sürede önce Çin'in diğer eyaletlerine sonra da bir pandemiye yol açacak şekilde başta Avrupa kıtası olmak üzere tüm dünyaya yayılmıştır.^[1] Etken virüs yeni (novel) koronavirüs-2019 (2019-nCoV) ve sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) ve neden olduğu hastalık ise COVID-19 (CoronaVirusDisease 2019) olarak adlandırılmıştır.^[2,3] Daha önceki SARS 2002–2003 ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS) salgınlarından çok daha uzun bulaştırıcılık süresi olan ve klinik gidişi hakkında yeterli deneyime sahip olunmadan kapımıza dayanan bu yeni klinik tehdit ile ilgili bulgular genelde solunum sistemine ait olsalar da, hastaların bir kısmında kardiyak hasar bulguları görülmesi üzerine hastalığın kardiyovasküler özellikleri de dikkate alınmaya başlanmıştır.^[4]

Virüsün 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde de resmi olarak saptanmasının ardından olgu sayısı hızla artmış ve 10 gün içerisinde 670 hastada virüs izole edilmiştir. Hasta sayısındaki hızlı artış, hekimlerimizin bir yandan etkilenen hastalara müdahale ederken diğer yandan toplumu ve kendilerini korumayı öğrenmelerini gerektirmektedir. Salgından en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grup, bilinen kalp ve damar hastalıkları olan yaşlılardır. Bu nedenle, kardiyoloji uzmanlarının salgınla mücadelede aktif görev almaları kaçınılmazdır.

Bu uzlaşma raporu, COVID-19'dan etkilenen kalp ve damar hastalarının yönetiminde güncel bilgilerin kısa bir değerlendirmesini yapmayı ve kardiyoloji uzmanlarına sık karşılaştıkları sorunlar ve sorular hakkında pratik öneriler sunmayı amaçlamaktadır.

SARS-CoV-2'nin özellikleri nelerdir?

COVID-19 olarak adlandırılan akut solunum yolu hastalığına neden olan SARS-CoV-2, yeni bir beta-koronavirüstur. Zoonotik patojenler olan koronavirüs-

lerin yeni üyesi SARS-CoV-2 dışında, SARS-CoV, MERS-CoV, HKU1, NL63, OC43 ve 229E de insanları enfekte edip solunum yolları enfeksiyonlarına yol açabilmektedir.^[5]

SARS-CoV-2, genetik olarak 2002–2003 yılları arasındaki SARS salgınına neden olan SARS-CoV ile %79, yarasalarda bulunan koronavirüslerle ~%96 oranda benzerlik taşımaktadır. Yeni bir mutasyon sonucu olduğu anlaşılan SARS-CoV-2'nin başlıca özelliği; insanlarda akciğer tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere, miyokart, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörüne kolayca bağlanmasıdır.^[6]

Oldukça bulaşıcı bir enfeksiyon olan COVID-19 özellikle damlacıklar ve doğrudan temas yoluyla yayılır. Ortalama inkübasyon süresi 5.5 gündür, ancak 14 güne kadar uzayabileceği bilinmektedir.^[7] Hastalık belirtileri genellikle ilk 11–12 gün içerisinde ortaya çıkar. Semptomatik olgularda en sık belirti ateş, yorgunluk, kas ağrısı, boğaz ağrısı ve kuru öksürtük, daha az sıklıkla bulantı-kusma ve diyaredir.^[8] Hastane yatışlarının başlıca (%91) nedeni pnömoni, %3.4 olguda akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome [ARDS]) ve %1.1 olguda şok tablosudur. Hastaneye yatırılan kişilerde, hastalık belirtilerinin başlangıcından hastaneden çıkarılmaya kadar geçen medyan süre 22 gündür. İnvasif mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda mortalite oldukça yüksek ve belirtilerin başlamasından ölüme kadar geçen süre medyan 14 gündür.^[6]

Yaşlılar, hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları veya diyabet gibi altta yatan tıbbi sorunları olanların ciddi hastalık geliştirme olasılığı daha yüksektir. Şiddetli COVID-19 geliştiren hastaların bir diğer özelliği yüksek viral yük ve uzun virüs atma süresine sahip olma eğilimleridir.^[9] SARS-CoV-2; aerosollerde 3 saatten fazla, bakır yüzeyde 4 saat, kartonda 24 saat, plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde 72 saat süreyle canlı kalabilir.^[10] Özellikle inkübasyon döneminde bulaştırıcılığı önlemek için korunma yöntemlerinin iyi bilinmesi şarttır.

Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cited 2020 Mar 21]. Available at: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Accessed Mar 23, 2020.
4. 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.
5. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res* 2018;100:163–88.
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020 Mar 17. [Epub ahead of print], doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10. [Epub ahead of print], doi: 10.7326/M20-0504.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020 Mar 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 Mar 17. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMc2004973.

COVID-19'dan kalp ve damar hastaları nasıl etkilenir?

COVID-19 enfeksiyonundan etkilenen hastaların özelliklerini anlatan en geniş kapsamlı raporlardan biri Çin Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezince hazırlanmıştır.^[1]

Çin'de 11 Şubat 2020 tarihine kadar tespit edilen 72.314 COVID-19 hastasına ait rapor, 24 Şubat 2020'de JAMA'da yayınlanmıştır. Buna göre tüm olguların 44.672'si (%62) boğaz sürüntülerinde viral nükleik asit pozitif saptanarak kesin tanı alan hastalardan, 16.186'si (%22) semptom ve maruziyete dayalı tanı alan ama tanı kriterlerini tam karşılamadığı için test uygulanmayan şüpheli olgulardan, 10.567'si (%15) test uygulanmayan ancak semptom, maruziyet ve koronavirüs pnömonisi ile uyumlu görüntüleme bulgusu ile klinik olarak tanı konan hastalardan ve 889'u (%1) oluşmaktadır. Büyük çoğunluğu (%87) 30–79 yaş aralığında olan hastaların toplam olgu-ölüm hızı %2.3'dür. Ölüm oranı 70–79 yaş arasında %8, 80 yaş ve üzerinde ise %14.8'dir. Öncesinde eşlik eden hastalıkları olanlarda ölüm oranları genel popülasyona göre daha yüksek; kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanlarda %10.5, diyabetiklerde %7.3, kronik akciğer hastalığı olanlarda %6.3, hipertansiyonu (HT) olanlarda %6 ve kanser hastalarında %5.6 olarak gerçekleşmiştir. Sağlık çalışanlarında ölüm oranı %3.8'dir (1716/44.672).^[1]

17 Mart 2020'de yayınlanan bir makalede COVID-19 pandemisinin kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki etkisi, hastalar, sağlık çalışanları ve sağlık sistemi üzerinden ele alınmıştır. Yazarların 16 Mart 2020 tarihine kadar yaptıkları MEDLINE ve PubMed aramasında elde ettikleri literatür bulgularına göre COVID-19 enfeksiyonunun KVS üzerinde başlıca 4 etkisi mevcuttur:

1. Eşlik eden KVH varlığında, COVID-19 enfeksiyonunda ciddi hastalık ve ölüm riski artar.

2. Enfeksiyon, miyokardit, miyokart hasarı, aritmi ve venöz tromboemboli gibi çok sayıda doğrudan veya dolaylı kardiyovasküler (KV) komplikasyonla ilişkilidir.

3. COVID-19 için araştırma ve geliştirme aşamasında olan ilaçlar çeşitli KV yan etkilere sahiptir.

4. KV bakım hizmeti veren sağlık çalışanları, virüs yayılımında ev sahibi veya taşıyıcı olarak rolü oynamaktadır.

Sonuç olarak, enfeksiyon doğrudan KVS'yi etkileyebileceği gibi, KVH hastalık varlığı da COVID-19 enfeksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Virüsle enfekte KVS hastalarında sonlanım kötüdür. Yine virüsle enfekte kişilerin çokluğu, KVH'si olan kronik hastaların sağlık bakımı hizmeti almasını zorlaştırmaktadır.

16 Mart 2020, 11.53 itibariyle Dünya çapında toplam 174.961 COVID-19 hastası bildirilmiş olup, virüs 6705 ölüme neden olmuştur (ölüm hızı %3.8).^[3]

1527 hastayı içeren altı çalışmanın bir metanalizinde COVID-19 hastalarında HT, KVH ve diyabet sıklığı sırasıyla %17.1, %16.4, %9.7 olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olanlarda olmayanlara göre, KVH sıklığı daha fazladır.^[4]

Bugün için dünya genelinde en yüksek ölüm oranına sahip olan İtalya'da yaşamını kaybeden ilk 3200 hastanın özellikleri incelendiğinde, vefat edenlerin ortalama yaşının 78.5 (31–103, IQR 73–85 yıl) olduğu görülmektedir.^[5]

Erkeklerde ölüm oranı kadınlara göre daha yüksek seyretmiştir (2252 erkek, 948 kadın, erkek /kadın oranı: 2.35).

Yaşamını kaybeden 3200 hastanın sadece 481'inin altta yatan hastalıklarına ait veri mevcuttur: Bu 481 kişinin altısında (%1.2) altta yatan bir hastalık, 113'ünde (%23.5) iki hastalık, 128'inde (%26.6) üç hastalık, 234'ünde ise dört veya daha fazla hastalık belirlenmiştir. Altta yatan hastalıklar sıklık sırasına göre; hipertansiyon (355, %73.8), diyabet (163, %33.9), iskemik kalp hastalığı (145, %30.1), atriyal fibrilasyon (106, %22.0), kronik böbrek yetersizliği (97, %20.2), kanser (94, %19.5), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (66, %13.7), demans (57, %11.9), inme (54, %11.2) ve kronik karaciğer hastalığıdır (18, %3.7).

Görüldüğü gibi COVID-19 nedeniyle yaşamını kaybeden hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden KVS hastalıkları mevcuttur. Bir başka deyişle kronik

Tablo 1. Mevcut COVID-19 kohortlarında ve temsil eden kaynak popülasyonlarda kardiyovasküler risk faktörlerinin veya altta yatan kardiyovasküler durumların göreceli sıklığı

	Kardiyovasküler hastalık	Diyabet	Hipertansiyon	Sigara kullanımı	Koroner arter hastalığı	Serebrovasküler hastalık
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Guan ve ark.; 2020 (28) (n=1099)	–	81 (7.3)	165 (15.0)	158 (14.4)	27 (2.5)	15 (1.4)
Zhou ve ark.; 2020 (93) (n=191)	–	36 (18.8)	58 (30.4)	11 (5.8)	15 (7.9)	–
Wang ve ark.; 2020 (19) (n=138)	20 (14.5)	14 (10.1)	43 (31.2)	–	–	7 (5.1)
Huang ve ark.; 2020 (1) (n=41)	6 (14.6)	8 (19.5)	6 (14.6)	3 (7.3)	–	–
Ruan ve ark.; 2020 (21) (n=150)	13 (8.7)	25 (16.7)	52 (34.7)	–	–	12 (8.0)
Wu ve ark.; 2020 (27) (n=201)	8 (4.0)	22 (10.9)	39 (19.4)	–	–	–
Wu ve ark.; 2020 (15) ^C (n=44672)	4690 (10.5) ^B	3261 (7.3)	2903 (6.5)	–	–	–
Fang ve ark.; 2020 (93) ^{C,D} (n=2818)	233 (8.3) ^A	206 (7.3)	376 (13.3)	–	–	–
Lu ve ark.; 2020 (93) ^E (n=12654)	1455 (11.5)	2125 (16.8)	4884 (38.6)	4985 (39.4)	–	278 (2.2)

^ABu tarihe kadar, Güney Kore, İran, İtalya, İspanya ve diğerlerini de içeren öteki bölgelerden hiçbir yayın COVID-19 için bu istatistikleri tanımlamamıştır. Bu nedenle karşılaştırılan kaynak popülasyon Çin'den seçilmiştir.

^BBirleşik Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık.

^CWu ve ark. ve Fang ve ark. tarafından yapılan bu çalışmalar Çin kökenli olup tabloda gösterilen diğer kohort çalışmaları da içerecek şekilde sırasıyla geniş, popülasyon temelli veri seti ve meta-analizi içermektedir.

^DKaynak: Fang et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19): An updated Systematic Review. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>.

^ECOVID-19 öncesi Çin popülasyonu karşılaştırma için eklenmiştir. Bu çalışmada hastalığın araştırılmasının COVID-19'a sahip hastaların olduğu çalışmalarla karşılaştırıldığında farklılık gösterdiğine dikkat edilmelidir.

KVS hastalığı olan yaşlılar virüsle karşılaştığı takdirde hastalığın ölümcül seyretme riski yüksektir. Bu nedenle KVS hastalıkları olan yaşlı hastaların sosyal izolasyonunu sağlamak, eğer yaşamı tehdit edici acil bir sorunları yoksa mümkün olduğunca kardiyoloji poliklinikleri de dahil tüm hastane başvurularını asgari düzeye indirmek önemlidir. İlaç raporlarının süresinin otomatik uzatılması, kronik hastalık nedeniyle düzenli ilaç kullananların reçetesiz ilaçlarının temini bu anlamda faydalı önlemler olabilir.

Yaşamını yitiren 3200 COVID-19 hastasında başvuru anında yakınması olmayan sadece %5'dir.

En sık belirti olan ateşi, %73 oranla solunum sı-

kıntısı, %40 oranla öksürük izlemektedir. Solunum sıkıntısı ve öksürük özgül olmayan semptomlar olduğu için, acil servise bu yakınmalarla başvuran hastalarda kalp yetersizliği gibi ön tanılarla kardiyoloji uzmanından konsültasyon istenilmektedir. COVID-19 nedeniyle solunum sıkıntısı yaşayan ve acil servise başvuran hastalarda gerek eşlik eden miyokart tutulumu, gerekse mikrovasküler hasar nedeniyle EKG değişikliği (ST yükselmesi, özgül olmayan ST-T segment değişiklikleri), kardiyak biyobelirteçlerde yükselme (troponin ve natriüretik peptid düzeyleri) görülmektedir. Dolayısıyla bu hastaların kardiyoloji servislerine ve koroner yoğun bakım ünitelerine kardiyak patoloji ön tanısıyla yatırılması olasıdır. Bu

Tablo 2. COVID-19'da altta yatan kardiyovasküler risk faktörleri (A), bilinen kardiyovasküler hastalık (B) ve sonlanımlar arasındaki ilişki

	Sonlanım değişkeni	Guan ve ark. 2020 (28) ^A (n=1090)	Zhou ve ark. 2020 (93) (n=191)	Wang ve ark. 2020 (19) (n=138)	Huang ve ark. 2020 (1) (n=41)	Ruan ve ark. 2020 (5) (n=150)	Wu ve ark. 2020 (27) ^B (n=201)
A. Kardiyovasküler risk faktörleri	Diyabet	YB ve YB dışı	–	–	8 (%22) ve 6 (%5.9)	1 (%7.7) ve 7 (%25.0)	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	28 (%16.2) ve 53 (%5.7)	–	–	–	–
		Ölüm ve yaşayan	–	17 (%31.4) ve 19 (%13.9)	–	–	12 (%17.6) ve 13 (&15.9)
	Hipertansiyon	YB ve YB dışı	–	–	21 (%58.3) ve 22 (%21.6)	2 (%25.4) ve 4 (%14.3)	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	41 (%23.7) ve 124 (%13.4)	–	–	–	–
		Ölüm ve yaşayan	–	26	–	–	29
	Sigara	YB ve YB dışı	–	–	–	–	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	38 (%22.0) ve 130 (%14.0)	–	–	–	–
		Ölüm ve yaşayan	–	5 (%9.3) ve 6 (%4.4)	–	–	–
	B. Kardiyovasküler hastalık	Koroner arter hastalığı	YB ve YB dışı	–	–	9 (%25.0) ve 11 (%10.8)	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	10 (%5.8) ve 17 (%1.8)	–	–	–	–
		Ölüm ve yaşayan	–	4 (%7.4) ve 2 (%1.5)	–	–	–
Serebrovasküler hastalık		YB ve YB dışı	–	–	6 (%16.7) ve 1 (%1.0)	–	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	4 (%2.3) ve 11 (%1.2)	–	–	–	–
		Ölüm ve yaşayan	–	–	–	–	7 (%10.3) ve 5 (%6.1)
Kardiyovasküler hastalık		YB ve YB dışı	–	–	–	3 (%23.0) ve 3 (%10.7)	–
		Ciddi ve ciddi olmayan	–	–	–	–	–
		Ölüm ve yaşayan	–	–	–	–	13 (%19.1) ve 0
							4 (%9.1) ve 4 (%10.0)

^ATek merkez deneyimini yansıtan birkaç çalışma bugüne kadar veri sunmuştur, bu durum da bulguların genellenebilirliğini ve nokta tahminlere güveni sınırlandırmaktadır.

^BBu çalışma KVH'ya dair her KV risk için ölüm sonlanımı hesaplamasında çok değişkenli modelleme kullanmıştır. YB: Yoğun bakım.

hem kardiyoloji hekimlerinin SARS-CoV2 virüsüyle temas etme olasılığını yükseltmekte, hem de SARS-CoV2 pozitif hasta takip edileceği anlamına gelmektedir.

Hastaların 96.5'inde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), %29.2'sinde böbrek yetersizliği, %10.4'ünde kalp yetersizliği ve %8.5'inde ikincil enfeksiyon gelişmiştir.

Görüldüğü gibi kalp yetersizliği bu hasta grubunda önemli bir başvuru şekli ve ayrıca ölüm nedenidir.

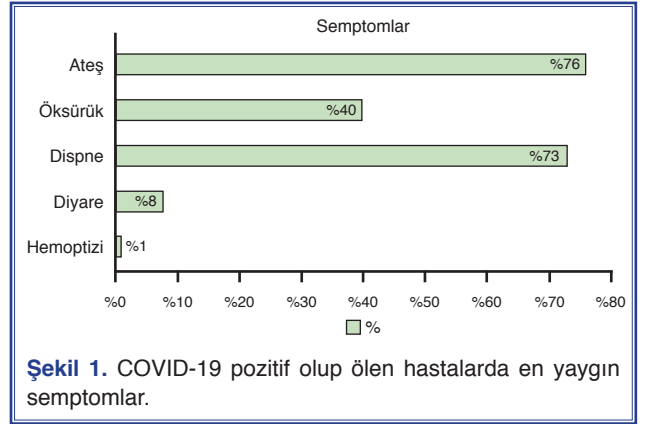
Elli yaşın altında yaşamını yitiren 36 kişinin (%1.1) dokuzu (8 erkek, 1 kadın) 40 yaşın altındadır.

Bu dokuz kişinin yedisine ait bilgi mevcuttur ve hepsinde kalp, böbrek hastalığı diyabet, obezite gibi hastalıklar mevcuttur. Sonuç olarak, KVS hastalığı genç yaş ölümlerde de eşlik eden önemli bir etken olarak ortaya çıkmıştır.^[5]

26.03.2020 tarihine kadar yayınlanan makalelerde KV risk faktörlerinin veya altta yatan KV durumlarının göreceli sıklığı, altta yatan KV risk faktörleri, bilinen KVH ve sonlanımlar arasındaki ilişki, COVID-19 pozitif olup ölen hastalarda en sık eşlik eden hastalıklar ve en yaygın semptomlar. sırasıyla Tablo 1–3 ve Şekil 1'de özetlenmiştir.

Tablo 3. COVID-19 pozitif olup ölen hastalarda en yaygın eşlik eden hastalıklar

Hastalık	n	%
İskemik kalp hastalığı	145	30.1
Atriyal fibrilasyon	106	22.0
İnme	54	11.2
Hipertansiyon	355	73.8
Diyabet	163	33.9
Demans	57	11.9
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	66	13.7
Aktif kanser (son 5 yılda)	94	19.5
Kronik karaciğer hastalığı	18	3.7
Kronik böbrek yetersizliği	97	20.2
Eşlik eden hastalık sayısı		
- 0	6	1.2
- 1	113	23.5
- 2	128	26.6
- 3 ve üzeri	234	48.6



Kaynaklar

1. 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 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Journal of the American College of Cardiology (2020). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>. Accessed Mar 23, 2020.
3. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis 2020:S1473-3099(20)30120-1. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
4. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
5. Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canevelli M, et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. COVID-19 Surveillance Group. Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf. Accessed Mar 23, 2020.

COVID-19 enfeksiyonu sırasında biyobelirteçler ve hemodinami nasıl etkilenir?

Biyobelirteçler

Kardiyak troponinler: COVID-19 enfeksiyonu bulunan olguların önemli bir bölümünde yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn) düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen 191 olgunun geriye döntük analizinde; ölenlerin $>50\%$ 'inde hs-cTnI düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir.^[1] Ölen olgularda tipik olarak hs-cTn düzeyleri günler içinde giderek yükselmekte ve 16. gün ve sonrasında troponin yükselişi ölüme kadar dramatik artış göstermektedir. Hs-cTnI >28 pg/mL ölçülen olgu oranı ölenler arasında %46 iken yaşayanlarda sadece %1 olarak bildirilmiştir ($p<0.0001$). Tek yönlü analizlerde hs-cTn I düzeyi artışıyla ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.0001$). Başka bir deyişle, COVID-19 enfeksiyonu geçiren kişilerde günler içinde giderek artan hs-cTn düzeyleri mortalitenin önemli bir göstergesidir.

COVID-19 enfeksiyonu sırasında cTn artışının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Akut ciddi solunum yetersizliği sendromunun (ARDS) tek başına kendisi cTn artışı sebebi olabilir. Ayrıca ciddi enflamatuvar aktivasyonun tetiklediği protrombotik sistem aktivasyonu ve plak rüptürü sonucu ortaya çıkan Tip-I miyokart enfarktüsü (ME) veya ciddi miyokart enflamasyonu sonucu oksijen sunumunda azalmayla ortaya çıkan Tip-II ME olası senaryolar arasında yer almaktadır. Bunun dışında miyositler ve vasküler endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan ve koronavirüsün bağlandığı bölge olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin virus tarafından invazyonunun doğrudan kardiyak tutulumun nedeni olabileceği de ileri sürülmektedir.^[2]

COVID-19 enfeksiyonu sırasında troponin artışının akut koroner olay (AKO) açısından bir anlamı bulunmamaktadır. Bu olgularda tek başına troponin yüksekliği AKO tanısını koydurmaz. Bunun ötesinde AKO sırasında gözlenen tipik troponin yükseliş ve düşüş paterninin de bu olgularda AKO açısından tanısal değerinin olmadığı vurgulanmaktadır. AKO için mutlaka diğer klinik özelliklerin (EKG, semptom, CK-MB) aranması önerilir. Ayrıca COVID-19'lu hastalarda AKO veya miyokart hasarı ile ilgili diğer klinik bulguların olmadığı durumlarda troponin bakılması öne-

rilmemektedir.^[2] Tip-1 ME dışında tek başına troponin yüksekliği antiplatelet ve antikoagulan tedavi başlanmasını gerektirmez. Ancak prognoz tayini amacıyla troponin düzeylerine bakılabilir.

Natriüretik peptitler: Natriüretik peptitler (NP) kalp yetersizliği (KY) veya intrakardiyak basınç yüksekliğinin bulunmadığı ciddi solunum yetersizliğinde de yükselabilen biyobelirteçlerdir.^[3] ARDS sırasında NP yüksekliği kötü klinik sonuçlarla ilişkidir. COVID-19 enfeksiyonu bulunan olgularda BNP veya NTproBNP artışı olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda NP yüksekliğinin anlamı tam olarak bilinmemektedir. KY'ye ilişkin diğer klinik bulgular olmadıkça NP yüksekliği ne KY tanısı ne de KY tedavisinin başlanması için bir kriter olarak kabul edilmemelidir.^[4] Sonuç olarak, NP düzeylerine rutin olarak değil, sadece klinik olarak KY düşünülen olgularda bakılması önerilir. Yüksek NP değerleri klinik bulgularla beraber yorumlanmalıdır.

D-dimer: D-dimer düzeyleri COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan olguların yaklaşık yarısında yüksek bulunmuştur. D-dimer seviyesi olguların %32'inde ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$, %26'sında $0.5-1$ $\mu\text{g/mL}$ ve %42'inde >1 $\mu\text{g/mL}$ bildirilmiştir.^[1] COVID-19 nedeniyle ölen olgularda ölmeyenlere göre D-dimer düzeyleri anlamlı yüksektir (sırasıyla 5.2 $\mu\text{g/mL}$ ve 0.6 $\mu\text{g/mL}$, $p<0.0001$). Çok yönlü regresyon analizinde D-dimer >1 $\mu\text{g/mL}$ olması hastane içi mortalitenin bağımsız göstergesi olarak bulunmuştur (Risk oranı 18.42, 2.64-128.55, $p=0.0033$). Ciddi enfeksiyon ve sepsiste D-dimerin mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu bilinmektedir. D-dimer artışı, artmış sistemik pro-enflamatuvar aktivasyonun protrombotik süreci tetiklemesine bağlı olabilir. Ancak artış nedeni ne olursa olsun D-dimer COVID-19'lu olgularda mortalitenin güçlü bir göstergesi gibi görünmektedir.

Diğer belirteçler: Kardiyak troponin, NP ve D-dimer dışında diğer bazı göstergelerde değişimler bildirilmektedir. Bunlardan biri trombosit düzeyidir. Ölen olguların %20'sinde trombosit düzeyi 100.000'in altına düşerken, yaşayan olgularda bu oran sadece %1'dir ($p<0.0001$). Ciddi proenflamatuvar sürecin bir göstergesi olan IL-6 düzeyleri benzer şekilde mortal seyreden olgularda yaşayanlara göre çok daha yüksek

ölçülmektedir (11.0 pg/mL ve 6.3 pg/mL, $p<0.0001$). Prokalsitonin ölen olgularda daha çok yükselmektedir (≥ 0.5 ng/mL; %25 ve %1, $p<0.0001$). Diğer enflamatuvar durumlarda olduğu gibi burada da akut faz reaktanı gibi hareket eden ferritin düzeylerinin ölenlerde daha fazla yükseldiği görülmüştür (1453 $\mu\text{g/L}$ ve 503 $\mu\text{g/L}$, $p<0.0001$). Hastalığın seyrinde multiorgan disfonksiyonuna bağlı olarak diğer belirteçlerin düzeylerinde de değişiklik olmaktadır (Hb, ALT, AST, albumin, kreatinin, LDH vb.).^[1]

Hemodinami

COVID-19 enfeksiyonunu bu kadar korkulu hale getiren en önemli özelliği özellikle yüksek riskli olgularda solunum yetersizliği yapması ve bazı olgularda ise doğrudan miyokardit gelişimiyle kardiyak hemodinamiyi ciddi şekilde bozabilmesidir. COVID-19 enfeksiyonu diğer enfeksiyonlar gibi sepsis ve septik şoka neden olabilir. Sepsis; kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyona ek olarak 2 veya daha fazla ek durumunun eşlik etmesi olarak tanımlanır: ateş >38 °C veya <36 °C, kalp hızı >90 /dk, solunum sayısı >20 /dk veya PaCO_2 <32 mmHg, beyaz küre sayısı $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ veya %10'dan fazla immatür (band) formu. Ciddi sepsis tanımı; sepsis kriterlerine organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon, laktik asidoz veya hipotansiyonun eşlik etmesidir. Organ disfonksiyonuna örnek; oligüri, akut böbrek hasarı, hipoksi, karaciğer enzim yüksekliği, koagülopati, trombositopeni, mental durum değişikliği, ileus veya billubrin yüksekliğidir. Septik şok, sepsis nedeni hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mm Hg) ve hipoperfüzyon bulgularının birlikte olmasıdır.^[5]

Uygunsuz vazodilatasyon, hipotansiyon, sistemik vasküler direnç ve doku oksijenizasyonunda azalma septik şokun klasik tablosunu oluşturmaktadır. Bu tabloya, taşikardi, idrar çıkışında azalma (<30 mL/saat), konfüzyon ve sıcak ekstremiteler eşlik eder. Başta kompanzatuvar taşikardi, düşük sistemik vasküler direnç ile birleşince yüksek debili bir durum meydana getirebilir.^[6] Özellikle COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen septik tabloda, azalmış doku perfüzyonu nedeniyle artmış laktat düzeyleri (metabolik asidoza eğilim yapar) dışında akciğer tutulumuna bağlı oksijenizasyon azlığı ve bunu telafi etmek için hiperventilasyonun yarattığı karışık solunumsal-metabolik bir bozukluk söz konusudur. Bu septik tabloda miks venöz oksijen konsantrasyonu yüksek hesaplanabilir.

Pulmoner arter kateterizasyonu; santral ven basıncı, kalp debisi, pulmoner arter tıkalı basıncı gibi kardiyak hemodinami parametreleri hakkında önemli bilgiler vermenin dışında tedavinin yönetiminde de kolaylık sağlayabilir.^[6,7] İnvazif arteryel monitörizasyon, özellikle septik tablodaki bir hastada sistemik basınç ve arteryel traselerdeki değişikliği yakın izlemeyi olanaklı kılar. Buradan elde edilecek hemodinamik verilerle, sıvı verme stratejisi, vasopressor ajanların doz titrasyonu ve mekanik ventilasyon esnasında hatta venövenöz veya venöarteryel ECMO uygulamaları esnasında yapılan değişikliklerin hemodinamik yansıması belirlenebilir. Her ne kadar septik şok hastalarında tipik olarak kalp debisinin korunduğu/arttığı bilinse de, COVID-19 hastalarında eşlik eden ciddi pulmoner tutulumun yarattığı arteryel hipoksi ve asidoz tablosu nedeniyle miyokard disfonksiyonu meydana gelebilir. Hatta COVID-19 enfeksiyonlarında oluşabilecek miyokardit nedeniyle de mevcut şok tablosu daha kötüye gidebilir; bu durumda kalp debisi düşük ve sol taraflı basınçlar ise yüksek hesaplanacaktır.

Sadece COVID-19 enfeksiyonları için değil, tüm ciddi akut solunum yolu enfeksiyonlarında sıvı yönetimi büyük önem arz eder. Bu hastalarda (tercihen santral yol kullanılarak) intravenöz kristaloid sıvı tedavileri (normal serum fizyolojik veya Ringer laktat solüsyonları) çok dikkatli şekilde yönetilmelidir. Bu aşamada santral kateter bazlı sıvı yönetimi faydalı olabilir. Hipotonik solüsyonlar çok mecbur kalmadıkça kullanılmamalıdır, nişasta bazlı besleyici solüsyonlar böbrek yetersizliği riskini arttırdığı için verilmemelidir.^[8] Agresif sıvı replasmanı yapılması özellikle mekanik ventilasyon erişimi sınırlı hastalarda solunumun bozulmasına ve oksijenizasyonda kötüleşmeye neden olabilir.^[9] Sıvı tedavisinden fayda alınmadığı durumlarda, vasopressor ajanlar (noradrenalin, adrenalin, dopamin) devreye sokulmalıdır ve santral venöz kateterlerle ve yakın hemodinamik takip altında (sistolik kan basıncı >90 mmHg olacak şekilde) doz titrasyonu yapılmalıdır. Yüksek doz vazopressör kullanımına rağmen sebat eden şok tablosunda genellikle intravenöz steroidlere başvurulmaktadır. Ancak respiratuvar sinsityal virüs (RSV), influenza, SARS-CoV veya MERS-CoV nedeni ile oluşan akciğer enfeksiyonunda kortikosteroid kullanımının olumsuz etkilerine ilişkin bilgiler vardır. Şok durumu için dahi kullanılması konusunda uyarıları dikkatli bir şekilde izlemek gerekir.^[10] Son olarak, tüm bahsedilen potansiyel

avantajlarına rağmen, 5000'den fazla sayıda ve çok geniş spektrumdaki kritik hastaların değerlendirildiği 13 randomize çalışmanın meta-analizinde yoğun ba-

kımda pulmoner arter kateterizasyonun kullanımının mortalite üzerine faydası veya zararı gösterilememiştir.^[9]

Kaynaklar

1. 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;S0140-6736;30566-3.
2. American College of Cardiology. Troponin and BNP Use in COVID-19. Available at: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19?utm_source=accupdate&utm_medium=email_newsletter&utm_content=20200320&utm_campaign=accupdate. Accessed Mar 23, 2020.
3. Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic value of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide levels in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2322-7.
4. Tsai SH, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *Yonsei Med J* 2010;51:151-63.
5. (https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/InterimGuidance_ClinicalManagement_NovelCoronavirus_11Feb13u.pdf).
6. Cannon CP. Contemporary Cardiology. Cardiovascular Hemodynamics: An Introductory Guide. Springer Science+Business Media New York 2013. ISBN 978-1-60761-195-0 (eBook).
7. Moscucci M. Grossman And Baim's Cardiac Catheterization Angiography And Intervention. 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2013. ISBN: 978-1-45-112740-9.
8. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:124-34.
9. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005;294:1664-70.
10. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. Vol 395 February 15, 2020. Published Online February 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).

COVID-19 ve hipertansiyon tedavisi

COVID-19 enfeksiyonuyla ilgili yayınlarda ilk göze çarpan, hipertansiyon (HT) başta olmak üzere eşlik eden kardiyovasküler (KV) hastalıkların varlığında ölüm riskinde artış olmasıdır.^[1-3] SARS-CoV-2 etkeninin hücre zarındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne tutunarak hücre içine girdiği bilgisi,^[4] COVID-19 hastalığında hipertansiyonun olası bir risk faktörü olduğu ve ACE ile anjiyotensin 1 reseptör (AT1r) blokajı üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçların patogeneze rol oynayabileceği düşüncesine neden olmuştur. Etki değeri yüksek dergilerde yayımlanan editöre mektuplar, dünya çapında hayli ses getirerek COVID-19 hastalığına yaklaşımda özellikle bazı antihipertansif ilaçlar üzerinde önemli tartışmalara yol açmıştır.^[5,6]

Bu yazıda, eldeki kanıtlar yeniden gözden geçirilerek COVID-19 pandemisi ile mücadele sırasında güncel hipertansiyon kılavuzlarının dışında bir yaklaşıma ihtiyaç olup olmadığı ve HT ile COVID-19 arasındaki klinik ilinti sorgulanacak, mevcut veriler ışığında kurumsal öneriler paylaşılacaktır.

Hipertansiyon ve COVID-19 epidemiyolojisi: Hipertansiyon “gerçek” bir risk faktörü mü?

COVID-19 pandemisinde HT'un olası olumsuz yeri, ilk yayımlanan olgu serileri^[7-9] ile birlikte özellikle batı medyasında^[10] kendisine geniş yer bulmuş, güncel ulusal^[11] ve uluslararası risk sınıflama sistemlerinde^[12] HT kötü prognoz risk faktörü olarak vurgulanmaya başlanmıştır.

Bu çalışmaların öncüsü olan Guan ve ark.,^[7] Çin'in 30 farklı eyaletinde 552 hastaneden elde ettikleri 1.099 hasta verisini inceledikleri yayında ARDS'ye ilerleyen ciddi semptomların izlendiği hastalarda HT tanısını %24, hastalığın daha selim seyrettiği olgularda %14 olarak bildirmiştir. Zhang ve ark.nın^[3] Wuhan şehrinde yaptığı 140 hastalık çalışmalarında, kötü seyreden COVID-19'lularda HT tanısı %38'e %24 gibi bir oranla daha fazla saptanmıştır. Zhou ve ark.,^[13] Jinyintan ve Wuhan hastanelerinde yaptıkları 191 hastalık geriye dönük kohort çalışmalarında hastanede ölen COVID-19 hastalarında ölmeyenlere göre %48'e %23 gibi daha fazla bir oranla HT saptamış ve HT öyküsünün hastane içi ölüm için tek

değişkenli odds-oranını 3.05 (CI 1.6–5.9) (p=0.001) olarak belirlemiştir. Wu ve ark.,^[9] ARDS gelişen COVID-19 hastalarında HT (gelişmeyenlere göre fark, %13.7; %95 CI, %1.3–%26.1; p=0.02) ve diyabet (fark, %13.9; %95 CI, %3.6–%24.2; p=0.002) gibi komorbiditelerin anlamlı şekilde daha fazla olduğu gözlemlenmiş ve çift değişkenli Cox-regresyon analizinde ARDS gelişme riskini HT tanısı olanlarda anlamlı şekilde yüksek bulunurken (HR: 1.82 CI, 1.13–2.95; p=0.01) ölüm riskinde de anlamlı olmayan bir artış eğilimi saptamıştır (HR: 1.7 CI, 0.92–3.13; p=0.09). Pandeminin Çin'den sonraki önde gelen ülkelerinden İtalya'dan da benzer rapor ve yayınlar gelmektedir.^[14-16] 11 Mart 2020 tarihi itibarı ile İtalya'da 12.462 kanıtli olgu ve 827 ölüm belirlenmiş, tüm ölenlerin medyan yaşı Çin'den gelen raporlara benzer şekilde 81 olarak bildirilmiş ve ölenlerin 2/3'ünde başta (%76'sı) HT olmak üzere KV hastalık veya diyabet saptanmıştır.^[14,15] İtalya'dan gelen daha güncel bir raporda, COVID-19 ile kaybedilen 3.200 hastanın sadece 481'ine ait kayıtlar üzerinden KV komorbidite oranları paylaşmış ve medyan yaş 80, HT prevalansı ise %73.8 olarak belirtilmiştir. Sunulan oranın, örneklemin sadece %15'ini temsil ettiği ve kayıtlı hastane takipleri olan küçük bir alt gruptan geldiği unutulmamalıdır.^[17]

Tüm bu veriler başta HT olmak üzere KV hastalıklar ile COVID-19 arasında nedensel bir bağ kurulmasına yol açarak, HT tanısının risk algoritmalarına en tepeden girmesine ve HT alt grubundaki yüksek mortalitenin antihipertansif tedaviler başta olmak üzere, bu patolojiye ait diğer komorbidite nedenleri ile ilintili olabileceği algısına yol açmıştır. Ancak bu verilerin yorumlanmasında hayli dikkatli olmak gerekir; zira COVID-19'da en yüksek mortalite ve morbidite 60 yaş üstü popülasyonda gözlenmekte ve bu grup tüm ölenlerin %84'ünü oluşturmaktadır. COVID-19 ile ilgili hiçbir güncel yayında HT ile mortalite-morbidite ilişkisi yaşa göre düzeltilmiş regresyon modellerinde incelenmemiştir. Ağır COVID-19 enfeksiyonuyla seyreden hastalardaki HT ve KV risk oranlarına baktığımızda, benzer ileri yaş grubu için hem Çin Hubei Eyaleti,^[17] hem de İtalya^[18] ve genel olarak batı toplumlarında^[19] belirtilen HT ve KV risk prevalansı (>60 y için %60–75 arası) ile benzer oranlar göze

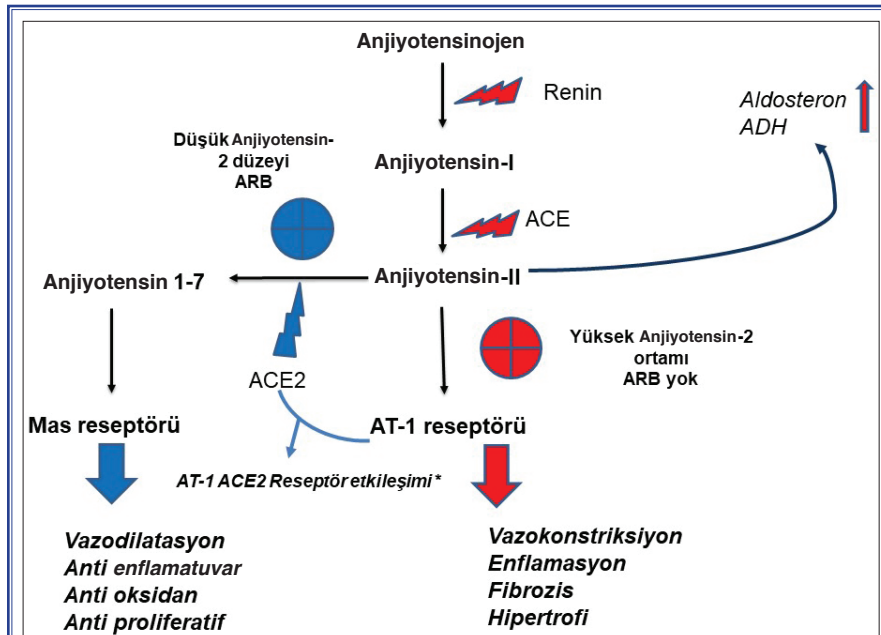
çarpılmaktadır. Ayrıca, bahsi geçen yayınlarda HT hayli değişken ve çoğunlukla “antihipertansif tedavi almakta olmak” şeklinde tanımlanmış olup, objektif ölçüm yöntemleri, ilaç uyumu ve tansiyon kontrolü parametreleri kullanılmamıştır. Mevcut klinik raporlar ve yayınlar, HT’nin COVID-19 morbidite-mortalitesi açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmesini sağlamak ve nedensellik ilişkisi kurmak açısından yetersiz olup, ön planda yayımlandıkları ülke ve bölgelerin HT prevalansını yansıtıyor gibi görünmektedir. Bu konuda nedensellik aramak için tasarlanacak çalışmalarda, HT tanısı olan ve olmayan popülasyonlardaki COVID-19 mortalite-morbidite hızlarını yaş ve ek risk faktörlerine göre düzeltilmiş ve katmanlanmış şekilde karşılaştırmak daha uygun olabilir.

COVID-19, ACE2 reseptörü ve renin anjiyotensin sistemi inhibitörleri

ACE2 membrana bağlı bir ACE homologudur ve karboksipeptidaz olarak işlev görür. ACE2, anjiyotensin II’yi (Ang II) Ang 1–7’ye dönüştürerek renin anjiyotensin sistemini (RAS) kabaca ters şekilde düzenler (Şekil 1).^[20] Böylece RAS bağımlı Ang II’nin birincil

etkisi olan vazokonstriksiyon azalır ve Ang 1–7 Mas reseptörüne bağlanarak ön planda vazodilatatör/anti enflamatuvar görevlerini yapmaya başlar. Ang II’nin hedefi olan AT1r’ler, bazal-düşük Ang II düzeylerinde ACE2 ile bir hücre zarı kompleksi yapacak şekilde bir arada bulunurlar. Ancak yüksek Ang II düzeyleri (adrenerjik uyarı, metabolik stres, akut enflamasyon, ACE inhibitörü yokluğu vb.) bu kompleksin ayrılarak ACE2’nin lizozomal yutulma ile hücre içine alınması ve sadece AT1r uyarımı yoluyla vazokonstriksiyon/enflamasyon/vasküler geçirgenlikte artış lehine sonuçlanır. AT1r blokerlerinin (ARB) bu degradasyon ve ACE2 azalması mekanizmasını baskılayarak da etki ettiği gösterilmiştir.^[21]

SARS-CoV-2 spike (S) proteini, SARS ve MERS koronavirüslerde olduğu gibi konakçı hücre girişi için ACE2 reseptörünü kullanır.^[22] Virüsün başlıca hedef hücreleri, ACE2 ekspresyonunun yüksek olduğu tip II pnömositler ve enterositlerdir.^[23] S proteini, ACE2’nin katalitik alanına yüksek afinite ile bağlanır. S proteininin ACE2’ye bağlanması, konak hücre proteazları (TMPRSS2) tarafından proteolitik sindirime



Şekil 1. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve ACE2’nin yeri. ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim; ADH: Anti-Diüretik Hormon; AT-1: Anjiyotensin-1; ARB: Anjiyotensin Tip-1 Reseptör Blokerleri. *ACE2 ve AT1 reseptörünün moleküler bir kompleks şeklinde birbirleri ile ilişkili fonksiyon gösterdikleri gösterilmiştir (referans no 21). ARB kullanılırken veya düşük Anjiyotensin II düzeyinde (kompleks stabilken) ACE2 enzimi aktiftir. Yüksek Anjiyotensin II düzeylerinde ACE2 ubiquitinasyon ile hücre içine alınıp yıkılmakta, ACE2 enzimatik etkinliği düşmekte ve Anjiyotensin II AT1 reseptörü üzerinde daha fazla etkili olmaktadır.^[17]

izin vererek koronavirüsün S proteininde konformasyonel bir değişikliği tetikler ve böylece viral RNA hücre içine girerek hücreyi enfekte eder.^[22,23]

Tüm bu bilgiler ışığında, ARB ve ACE inhibitörlerinin ACE2 reseptör/proteininin doku düzeyinde up-regülasyonuna neden olarak viral bağlanma ve enfeksiyonu artıracak endişesi son aylardaki antihipertansif tedavi tartışmalarının temelini oluşturmaktadır. Ancak aşağıda da özetleneceği gibi, bu konuda yayımlanmış kanıtlar kurulan hipotezleri destekleyecek kadar güçlü değildir.

Ferrario ve ark.,^[24] normotansif Lewis sıçanlarının sol ventrikülünde 12 günlük lizinopril ve losartan tedavisinden sonra, Ocaranza ve ark.^[25] ise sıçan kalp dokusunda enalapril sonrası ACE2 mRNA ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Ishiyama ve ark.^[26] ise koroner arter ligasyonu ile yapılan bir başka sıçan çalışmasında ARB'lerden sonra koroner endotelde ACE2 mRNA seviyelerinin arttığı bildirmiştir. Huang ve ark.^[27] sıçan hepatik fibrozis modelinde perindopril ile hepatositlerde ACE2'nin üst seviyede ayarlandığını (up-regülasyon) göstererek, bu bulguyu hepatik fibrozisde ACE inhibitörlerinin anti-fibrotik olumlu etkisi olarak raporlamıştır. Öte yandan, benzer etkinin gösterilemediği deneysel çalışmalar da mevcuttur. Burrell ve ark.^[28] koroner arter ligasyonu ve ramipril ile tedaviden sonra sıçan kalplerinde ACE2 mRNA'da kontrole kıyasla bir artış gösterememiştir. Burchill ve ark.^[29] koroner arter ligasyonu ve valsartan, ramipril veya her ikisi ile yapılan tedaviden sonra sıçan koroner endotelinde ACE2 proteininde herhangi bir artış gözlememiştir. İnsan çalışmalarında ise, RAS ile ACE2 up-regülasyonu çalışmaları hayli çelişkilidir. Walters ve ark.nın^[30] çalışmasında, ACE inhibitörleri veya ARB kullanımı ile plazma ACE2 düzeylerinde herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ramchand ve ark.nın^[31] çalışmasında, koroner kalp hastalığı olan 79 hastada plazma ACE2 düzeyleri ölçülmüş ve RAS blokerleri veya yaş ile plazma ACE2 düzeyleri arasında bağlantı saptanmamıştır. Furuhashi ve ark.nın^[32] çalışmasında ise, olmesartan kullanan HT hastalarında üriner ACE2 düzeyinin arttığı saptanmıştır.

Kalp yetersizliğinde miyokart hücrelerinde gördüğümüz kardiyak beta-1 ve ACE reseptörlerinin üst seviyede ayarlanışını (up-regülasyon) ACE2 için göremiyor olmamız ve lizinopril ve kaptopril gibi ACE inhibitörlerinin ACE2 aktivitesini inhibe edememesi,

yine bu kompleks mekanizmanın RAS'tan ayrıldığı noktalarıdır.^[33]

Güncel literatürden de görüldüğü gibi, RAS blokerleri ile ACE2 reseptör up-regülasyonu hipotezi sadece kısıtlı *in vitro* ve *in vivo* hayvan deneylerine dayanmakta, insan ve hayvanlarda bu durumun gösterilemediği çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Erişilebilen çalışmaların hiçbirisinde SARS-CoV-2'nin vücudu enfekte ederken kullandığı giriş kapısı olan solunum epiteli ve tip 2 pnömositlerde ACE2 up-regülasyonu ile ilgili bir veriye ulaşılamamıştır.

RAS blokerlerinin, solunum yolu enfeksiyonlarında zararın ötesinde faydalı olabileceğine dair veriler ise daha fazladır. Henry ve ark.^[34] viral pinömonilerde ACE inhibitörü ve statin kullanımına devam etmenin mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir. 2002–2003 SARS salgını sırasında, SARS-CoV-2 ile önemli homoloji gösteren SARS virüsü S-proteininin ACE2 reseptörüne bağlanarak degradasyona gitmesi ile ACE2 düzeylerinin ve buna bağlı Ang 1–7 seviyelerinin düşerek enflamasyon, endotelial geçirgenlik ve akciğer hasarının artmasında rol oynuyor olabileceğine dair veriler yayımlanmıştır.^[35–37] Bu konuda, alternatif bir tedavi seçeneği olarak RAS blokajına ilgi artmakta ve COVID-19 pandemisi ile mücadelede RAS blokerlerinin kullanımı ile ilgili yeni çalışmalar tasarlanmaktadır.^[37]

Sonuç ve öneriler

COVID-19 pandemisinde HT kliniğinin ek bir risk faktörü olduğuna dair veriler tatmin edici değildir. Özel olarak bu ilişkiyi ortaya koyma amacıyla tasarlanmış kohort çalışmalarına gereksinim vardır. Güncel literatürde, ACE inhibitörü/ARB kullanımının COVID-19 kliniğini kötüleştirileceğine veya kötü gidişli kliniği düzeltebileceğine dair kanıt dayalı veya mekanistik/kuramsal veri yoktur veya kanıt düzeyleri düşüktür. COVID-19'un birincil tutulumu solunum sisteminde olmakla birlikte, bazı hastalarda KV hasar da olabilmektedir ve COVID-19'lu hastalar da diğer hastalar gibi bu durumla ilgili birincil ve ikincil koruma önlemlerine ihtiyaç duyacaklardır. Bu veriler ışığında, birçok KV alanda mortalite/morbidite üzerindeki faydası kanıtlanmış RAS blokerlerinin tedaviden çıkarılması uygun bulunmamaktadır.^[38]

Türk Kardiyoloji Derneği, güncel kılavuzlara göre kendilerine herhangi bir ACE inhibitörü/ARB başlan-

mış tüm hastalara ilaçlarına devam etmelerini önermekte, meslektaşlarımıza ise ACE inhibitörü/ARB ilaçlarına başlama kararlarında öncelikle ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzu ve HFSA/ACC/AHA'nın

önerileri olmak üzere güncel kılavuzları dikkate almalarını, hastanın COVID-19 hastası/şüphelisi olmasının kararlarını etkilememesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
2. 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.
3. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1111/all.14238.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020 Mar 5. [Epub ahead of print], doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
6. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. 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 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2648.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
10. Top Coronavirus Doctor in Wuhan Says High Blood Pressure Is Major Death Risk. [cited 2020 Mar 21]. Available at: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-03-09/top-virus-doctor-says-high-blood-pressure-is-major-death-risk>. Accessed Mar 23, 2020.
11. Covid-19 Enfeksiyonunda Kimler Daha Fazla Risk Altında? Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19-kimler-risk-altinda>. Accessed Mar 23, 2020.
12. High risk groups - helsenorge.no Available at: <https://helsenorge.no/coronavirus/high-risk-groups>. Accessed Mar 23, 2020.
13. 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 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020 Mar 13. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
15. 99% of Those Who Died From Virus Had Other Illness, Italy Says- Bloomberg Available at: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-03-18/99-of-those-who-died-from-virus-had-other-illness-italy-says>. Accessed Mar 23, 2020.
16. Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canevelli M, et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. COVID-19 Surveillance Group. Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf. Accessed Mar 23, 2020.
17. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol* 2020 Mar 16. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/rmv.2103.
18. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. *J Hum Hypertens* 2017;31:258–62.
19. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Prevalence, prescribing and barriers to effective management of hypertension in older populations: a narrative review. *J Pharm Policy Pract* 2015;8:24.
20. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res* 2017;125:21–38.
21. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014;64:1368–75.
22. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the

- SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–4.
23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One* 2018;13:e0198144.
 32. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28:15–21.
 33. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1–9.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020 Mar 4. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ddr.21656.
 37. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686>. Accessed Mar 23, 2020.
 38. Laurent S, H Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. [cited 2020 Mar 24]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/39/33/3021/5079119>.

COVID-19 pandemisinde kardiyoloji uzmanlarının yapması gerekenler ve özellikle girişimsel kardiyoloji/anjiyografi laboratuvarlarının kullanım koşulları konusunda öneriler

Dünyayı sarsan ve ülkemizde de yayılmakta olan yeni tip koronavirüs (COVID-19) salgını, tüm sağlık personeli ile birlikte girişimsel işlem yapan kardiyologlar için de ciddi bir tehdit oluşturmaktadır.^[1-3] Yayınlanmış hasta serilerinde COVID-19 pozitifliği nedeniyle yatırılan hastaların %40'ında kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık olduğu, %17'sinde aritmi ve %7'sinde akut kardiyak hasar gelişebileceği; olgu bildirilerinde ise COVID-19 ilk başvuru şeklinin akut başlangıçlı kalp yetersizliği, akut miyokart enfarktüsü (ME), miyokardit ve ani kardiyak arrest şeklinde olabileceği bildirilmiştir.^[4-6] Ülkemizde salgın hızla yayılma aşamasında olduğu için, almamız gerekli önlemler konusunda meslektaşlarımıza yapacağımız önerileri; Türk Kardiyoloji Derneği ve Girişimsel Kardiyoloji Birliği olarak bir an evvel yayınlama zaruretimiz doğmuştur. Bu ortak uzlaşma raporunun amacı, Sağlık Bakanlığının önermiş olduğu tedbirlere ek olarak, COVID-19 salgını ile yüz yüze gelecek olan kardiyologların ve girişimsel kardiyoloji laboratuvarı personelinin hastalıkla mücadele konusunda almaları gereken tedbirleri özetlemektir.

COVID-19'da ölümün başlıca nedeni ağır akut solunum yetersizliğidir.^[4,6,7] Önceki bölümlerde de belirtildiği gibi, akut respiratuvar enfeksiyonun seyrinde hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak miyokart hasarını işaret edecek şekilde troponin değerinde yükselme ve düşme izlenebilir.^[8,9] Ancak bu durum, doğrudan kardiyak girişim gerektirecek ciddiyette olmayacağı gibi, hastanın klinik durumu ile paralel bir değerlendirme gereğini de doğurur. COVID-19'lu hastalarda hiçbir kardiyak yakınma olmasa dahi, özellikle 'yüksek duyarlı' troponin testi bakıldığında anormal değerlerin ölçüldüğü gösterilmiştir.^[8,9] Bu nedenle, acil serviste yüksek duyarlı troponin testi pozitif olan COVID-19 hastalarında akut koroner sendrom konusunda şüpheli olmalı, klinik kardiyak yakınmalara eşlik eden EKG değişikliği varsa kardiyoloji uzmanı ile birlikte olgu değerlendirilmelidir. COVID-19 seyrinde biyobelirteç artışı ve miyokart hasarı gelişiminin en olası nedeni, di-

ğer akut respiratuvar sendromlarda olduğu gibi, koroner nedenli olmayan doğrudan miyokart hasarıdır. SARS-CoV-2'nin bağlanma noktası olan ACE2'nin kardiyomiyositlerdeki yoğun dağılımı göz önünde bulundurulduğunda; özellikle akut sol ventrikül yetersizliği gelişen olgularda alta yatan bir miyokardit de troponin değerlerinde yükselmeden sorumlu olabilir. Yine de, tek başına yüksek duyarlı troponin artışı COVID-19'lu bir bireyin miyokardit geçirdiğinin doğrudan göstergesi değildir.

Hastalığın seyrinde, akut enflamasyon, solunum yetersizliği ve hipoksi nedeniyle tip 1 ve tip 2 ME gözlemlenebilir.^[8,9] Ancak; tek başına yüksek duyarlı troponin artışı ve düşüşüne göre; COVID-19 hastasında akut ME tanısı koymak doğru bir yaklaşım değildir. Tanı; yakınmalar, klinik ve EKG bulgularına göre konmalı ve o doğrultuda ilerlenmelidir. COVID-19 tanılı bireyde, anormal troponin değerlerinin sıklığı ve özgül olmayan doğası nedeniyle, klinisyenler yalnızca enfarktüsün klinik ve EKG bulgularının olduğu bireylerde troponinle birlikte diğer kardiyak hasar belirteçlerini istemelidir. Yukarıda vurgulandığı gibi, hastalığın seyrinde tek başına yüksek duyarlı troponin ölçümü kullanışlı değildir.^[8]

Sonuç olarak, COVID-19 tanısı ve/veya şüphesi ile başvuran hastalarda rutin olarak troponin istenmemeli ancak klinik bulgular gerektiriyorsa bu testler yapılmalıdır.

COVID-19 pandemisinde girişimsel kardiyoloji/anjiyografi laboratuvarının kullanımı

A) Elektif işlem bekleyen hastaların durumu

Pandemi başlamadan önce ülkemizin birçok merkezindeki girişimsel kardiyoloji/anjiyografi laboratuvarlarında elektif işlem için randevu alıp bekleyen hastalar bulunmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının almış olduğu önlemler doğrultusunda; acil hastalar dışındaki elektif işlemlere belirli bir süre ile ara verilmelidir. Bu yaklaşımın sağlık personelinin ve hastaların COVID-19 enfeksiyonuna maruziyetini önemli ölçüde azaltacağını düşünüyoruz. Bu açıdan

değerlendirildiğinde girişimsel kardiyoloji alanındaki elektif işlemler, asemptomatik veya kararlı koroner arter hastasında koroner anjiyografi, perkütan girişim, transkateter yöntemle ASD/PFO/VSD kapatılması, aort koarktasyonuna endovasküler girişim, pulmoner hipertansiyon takibinde sağ ve sol kalp kateterizasyonu, aciliyet gerektirmeyen sol atriyal appendiks kapatılması veya paravalvüler kaçak kapatılması gibi diğer kompleks yapısal işlemler, tanısız elektrofizyolojik tetkikler, atriyal fibrilasyon veya ventrikül taşikardisi ablasyonu, asemptomatik iliyofemoral hastalık için endovasküler periferik işlemler ve karotis arter hastalığına yönelik endovasküler girişim şeklinde özetlenebilir.

Yukarıda sayılan işlemlerin, pandemi sırasında laboratuvarların, yataklı servislerin ve işgücünün gereksiz kullanımının önüne geçilmesi, sağlık personelinin ve hastaların COVID-19 riskine maruz bırakılmasının engellenmesi amacıyla ertelenmesi önerilir.

B) ST yükselmeli miyokart enfarktüsü olguları

Pandemi döneminde acil servise başvuran ve özellikle ST yükselmeli ME (STYME) tanısı konan hastalarda girişimsel kardiyolog alarm pozisyonunda olmalıdır. Bu dönemde, acil servise başvuran her STYME hastası, COVID-19 pozitifliği açısından mutlaka ayrıntılı sorgulanmalı ve enfeksiyon komitesi ile de görüşülerek hastadan hızlı test istenmelidir. COVID-19 seyrinde testin başlangıçta negatif, daha sonra pozitif sonuçlanma olasılığı mevcut olduğundan, özellikle düşük riskli STYME hastasında ön planda trombolitik tedaviyi düşünmek daha mantıklıdır. Bu süre içinde, hastanın PCR test sonucu kesinleştiğinde hasta negatif ise kolaylıkla elektif işleme alınıp hızla hastaneden çıkarılabilir. Testin pozitif olduğu kesinleşen hastalar ise, hem STYME hem de COVID-19'a yönelik oral veya i.v. tedaviyi almaları için, maksimal önlemlerin alındığı bir koroner yoğun bakım ünitesinde uygun koşullarda izlenmelidir. Hastanın invazif girişim yapılan kateter laboratuvarındaki bulaştırıcılık riskinin izole bir yoğun bakım ünitesindeki bulaştırıcılık riskinden daha fazla olduğu unutulmamalıdır.

1. Aktif COVID-19 olmayan STYME olgusuna yaklaşım

Her ne kadar, COVID-19'un ilk başvuru şeklinin çok nadir de olsa "akut tip 1 ME" olabileceği göz-

terilmişse de, başvuruda ateş ve respiratuvar hastalık öyküsü olmayan, EKG tetkikinde tipik ST yükselmesi izlenen ve 30 dk'yı aşan tipik anginal ağrısı olan bir kişide öncelikli olarak STYME tanısı düşünülmelidir.^[2,5] Hastada COVID-19 şüphesi mevcut ise, enfeksiyon komitesi ile derhal iletişime geçilmeli ve tanısız test istendikten sonra hasta COVID-19 pozitifmiş gibi hareket edilmelidir (Tablo 1'de şüpheli COVID-19 olgularında tarama kriterleri gösterilmiştir). Hastada COVID-19 şüphesi yoksa ve Tablo 2'de listelenen STYME için yüksek riski işaret eden koşullar mevcut değilse; pandemi koşullarında ağrı başlangıcından 12 saat içerisinde başvuran hastalarda primer perkütan koroner girişime alternatif olarak yarım asırlık etkinliği kanıtlanmış olan trombolitik tedavi de reperfüzyon stratejisi olarak tercih edilebilir. Trombolitik tedavinin özellikle ilk 3 saat içinde başvuran hastalarda çok etkin olduğu, ayrıca azalarak da olsa bu etkinliğin 12. saate kadar sürdüğü unutulmamalıdır. Hastada Tablo 2'deki yüksek risk göstergelerinin varlığı, kardiyojenik şoka gidiş veya yaygın anterior ME gibi bir durum söz konusu ise ya da trombolitik tedaviye yanıt yoksa, primer perkütan koroner girişim veya kurtarıcı perkütan koroner girişim uygulamak akılcı ve yerinde olacaktır.

COVID-19 şüphesi olan hastaların, bu bireyler için özel olarak ayrılmış bir kateter laboratuvarında işleme alınması daha uygundur. Özel "ayrılmış" laboratuvarın olmadığı durumda hastanın "bu amaçla ayrılmış" laboratuvarı olan bir hastaneye nakledilmesi düşünülebilir. Böyle bir durumda, hastanın transfer süresi, ağrının kaçınıcı saatinde olduğu, yüksek risk kriterlerinin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Nakil olanağı yoksa, COVID-19 için özel olarak ayrılmış bir kateter laboratuvarı olmayan bir hastanede; hasta COVID-19 pozitif bir hastaymış gibi anjiyografi laboratuvarına alınmalı ve maksimal güvenlik önlemleri altında işlem uygulanmalıdır. COVID-19 "şüphesi" olup kateter laboratuvarına alınan hastalarda COVID-19 pozitif olanlar için önerilen tüm önlemler aynı şekilde uygulanmalıdır. Bu önlemler Tablo 3'de, Şekil 1 ve Şekil 2'de özetlenmiştir. Algoritmik yaklaşım Şekil 3'te özetlenmektedir.

Aktif COVID-19 olan STYME olgusuna yaklaşım

Bilinen COVID-19 hastasında STYME geliştiğinde, primer perkütan koroner girişim kararı, kateter

personeli ve operatörün virtüse maruziyet riski ile hastanın elde edeceği klinik faydanın dengelemesi yapılarak alınmalıdır.^[2,5] Göreceli olarak stabil bir klinik tablo varlığında ağrı başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde başvuran hastalarda ön planda trombolitik tedavi uygulanması düşünülmelidir. Ancak Tablo 2’de listelenen yüksek riskli koşullar mevcut ise veya trombolitiğe yanıt yoksa primer perkütan koroner girişim veya kurtarıcı perkütan koroner girişim uygulamak akılcı ve yerinde olacaktır. Hastaya primer perkütan koroner girişim veya kurtarıcı perkütan

koroner girişim uygulanacaksa ve hastanın başvurduğu hastanede COVID-19 için ayrılmış, diğerlerinden uzak izole bir kateter laboratuvarı yoksa zaman kaybetmeden hastanın aynı il sınırları içerisinde COVID-19 için özel olarak ayrılmış bir laboratuvarı olan hastaneye yönlendirilmesi uygundur. Bu olanak yoksa, COVID-19 için özel olarak ayrılmış bir kateter laboratuvarı olmayan bir hastanede; maksimal gerekli önlemler altında işlem uygulanmalıdır. Bu önlemler Tablo 3’de ve Şekil 1 ve 2’de özetlenmiştir. Algoritmik yaklaşım Şekil 3’te özetlenmektedir.

Tablo 1. Şüpheli COVID-19 olguları için tarama kriterleri^[11]

Epidemiyolojik öykü	<ol style="list-style-type: none"> Hastalığın başlamasından önceki 14 gün içinde, yüksek riskli bölgelerde veya ülkelerde bulunmuş olma Hastalığın başlamasından 14 gün önce, SARS-CoV-2 virüsü taşıyan bireylerle (pozitif test sonucu olanlar) temasa geçmiş olma Hastalığın başlamasından önceki 14 gün içinde, yüksek riskli bölgelerde veya ülkelerde ateş veya solunum yetersizliği semptomları gösteren hastalarla temas etmiş olma Hastalık kümelenmesi (2 hafta içinde ev, ofis, okul sınıfları vb. yerlerde ateş ve/veya solunum yetersizliği semptomları olan 2 veya daha fazla olgu görülmüş olan yerlerde bulunmuş olma) 	<ol style="list-style-type: none"> Epidemiyolojik geçmiş ve Klinik belirti 	<p>Epidemiyolojik geçmiş kriterleri olmamasına rağmen hastada klinik bulgu mevcut olabilir.</p>	<p>Hastada epidemiyolojik geçmiş kriterlerine uymamasına rağmen 1-2 klinik bulgu vardır, ancak görüntüleme yoluyla COVID-19 dışlanamamaktadır.</p>
Klinik bulgular	<ol style="list-style-type: none"> Hasta ateş ve/veya solunum yetersizliği semptomları gösterir Hasta COVID-19’un aşağıdaki bilgisayarlı tomografi görüntüleme özelliklerine sahiptir: özellikle akciğer çevresinde çoklu düzensiz gölgeler ve erken dönemde akciğer periferinde interstisyel değişiklikler. Bu durum daha sonra her iki akciğerde birden fazla buzlu cam opasitesi ve infiltratına dönüşür. Ağır olgularda, hastanın akciğer konsolidasyonu ve nadir plevral efüzyonu olabilir. Hastalığın erken evresindeki beyaz küre hücreleri sayısı normal veya azalmıştır veya lenfosit sayısı giderek azalır. 			
Şüpheli olgu tanısı		EVET	EVET	UZMAN KONSULTASYONU

Tablo 2. COVID-19 pandemisi sırasında akut koroner sendrom nedeni ile hastaneye başvuracak olgularda erken invazif girişim endikasyonu nedeniyle kateter laboratuvarının kullanılmasını gerektiren yüksek riskli koşullar

COVID-19 pandemisi sırasında akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye başvuracak olgularda erken invazif girişim gerektiren yüksek riskli koşullar

ST yükselmeli miyokart enfarktüsü

- a- Trombolitik tedavi için kontrendikasyonların varlığı
- b- Kardiyojenik şok/Killip III hasta grubu
- c- Trombolitik tedaviye yanıt vermeyen reperfüzyon negatif hasta (kurtarıcı perkütan girişim amacıyla)
- d- Yaygın anterior miyokart enfarktüsü
- e- Miyokart enfarktüsünün mekanik komplikasyonları gelişmesi

ST yükselmez miyokart enfarktüsü

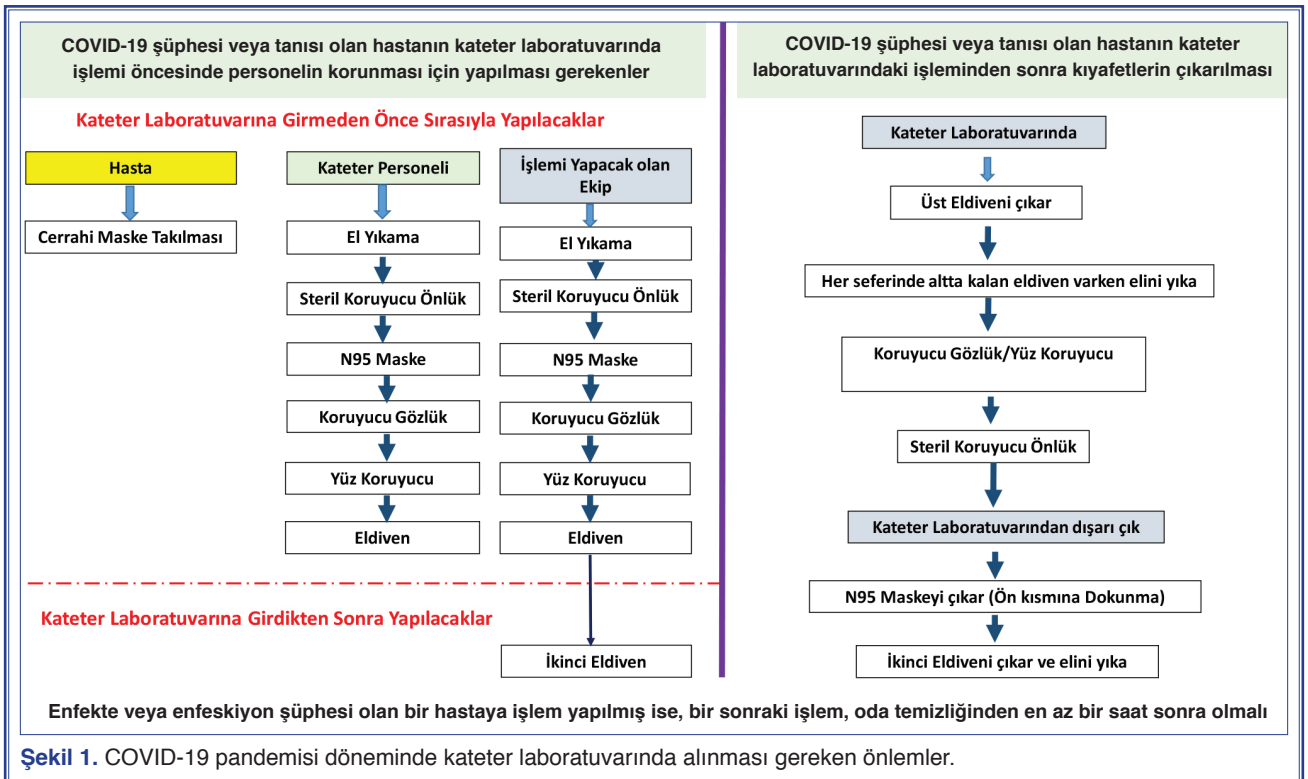
- a- İlaç tedavisine dirençli tekrarlayan veya devam eden göğüs ağrısı
- b- Hemodinamik instabilite
- c- Hayati tehdit eden ventriküler aritmiler veya kardiyak arrest
- d- Mekanik komplikasyon gelişmesi
- e- Dinamik ST-T dalga değişiklikleri (aralıklı ST segment yükselmesi)

C) ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom olguları

1. Aktif COVID-19 olmayan ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom olgusuna yaklaşım

Pandemi koşullarında; ST yükselmesi olmayan

akut koroner sendrom (STYO-AKS) tanısı konan bir hasta, tanısal kalp kateterizasyonu için anjiyografi laboratuvarına alınmadan önce COVID-19 testinin yapılması için gerekli süreye sahiptir. Bu nedenle, hastanın kateter laboratuvarına alınması zaruri ise, laboratuvara almadan önce mutlaka COVID-19 testinin yapılmasının uygun olduğu açıktır. Hızlı sonuç veren



Tablo 3. COVID-19 pandemisi sırasında girişimsel kardiyoloji/anjiyografi laboratuvarında personel koruması için bulunması gereken ekipmanlar^[11]














Korunma seviyesi	Koruyucu ekipman	Uygulama Alanı
Birinci seviye korunma	<ul style="list-style-type: none"> Tek kullanımlık cerrahi bone Tek kullanımlık cerrahi maske İş üniforması Tek kullanımlık lateks eldiven ve/veya tek kullanımlık izolasyon giysisi (gerekli ise) 	<ul style="list-style-type: none"> Ön muayene triyajı, genel ayaktan hasta departmanı (poliklinik)
İkinci seviye korunma	<ul style="list-style-type: none"> Tek kullanımlık cerrahi bone Koruyucu tıbbi maske (N95) İş kıyafeti Tek kullanımlık koruyucu üniforma Tek kullanımlık lateks eldiven Koruyucu gözlük 	<ul style="list-style-type: none"> Ayaktan ateş departmanı İzolasyon koğuşu (izole yoğun bakım ünitesi içeren) Şüpheli ya da tanısı doğrulanmış hastanın kardiyak muayenesinde Şüpheli ya da tanısı doğrulanmış hasta için kullanılmış ekipman temizliğinde
Üçüncü seviye koruma Kateter laboratuvarı	<ul style="list-style-type: none"> Tek kullanımlık cerrahi bone Koruyucu tıbbi maske (N95) İş kıyafeti Tek kullanımlık koruyucu üniforma Tek kullanımlık lateks eldiven Koruyucu gözlük Tüm yüz solunum koruyucu aletler ya da motorlu hava temizleyici respiratör 	<ul style="list-style-type: none"> Şüpheli ya da doğrulanmış hasta respiratuvar sekresyon, kan ya da vücut sıvısı püskürtebileceği ya da sıçratabileceği için kateter laboratuvarında dikkatli olunmalıdır.

testlerde COVID-19 negatifse ve hasta yüksek riskli ise, en kısa sürede hızlı bir şekilde koroner anjiyografi ve gerekirse revaskülarizasyon işlemi gerçekleştirilmelidir. Bu yaklaşım, hastaların hastane içi yönetimlerinin bir an önce sonlandırılması ve hızla eve gönderilmesi açısından öncelikle düşünülmelidir. Yüksek riskli olmayan hastaların ise, pandemi koşullarında optimal medikal tedavi ile izlenmesi önerilir. Algoritmik yaklaşım Şekil 4'te özetlenmektedir.

2. Aktif COVID-19 olan ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom olgusuna yaklaşım

Aktif COVID-19 olan bir hastada, kardiyoloji uzmanları açısından belki de en zor ayırıcı tanı miyokart hasarı ile akut koroner sendrom (AKS) arasında yapılmaktadır. Troponin yüksekliği olan aktif COVID-19 olgularında, yukarıda vurguladığı gibi, klinisyenlerin özellikle de acil servis hekimlerinin yapabileceği en büyük hatalardan biri, hastada klinik ve EKG bulguları olmadan yalnızca troponin pozitifliği ile AKS tanısına yönelmedir. Bu nedenle, COVID-19 enfeksiyonu olan bir bireyde, klinisyenler yalnızca

enfarktüsün klinik ve EKG bulgularının görüldüğü bireylerde troponin ve diğer kardiyak enzim tetkiklerini istemelidir. Hastada AKS'nin tipik klinik ve EKG bulguları mevcut olmasına rağmen Tablo 2'de gösterilen yüksek risk bulguları yoksa, COVID-19'lu ve STYO-AKS tanısı alan bu bireyde, acil anjiyografi ve girişim endikasyonu olmadığı düşünülmelidir. Bu hastalar AKS'ye yönelik optimal medikal tedavi altında izlenmeli ve enfeksiyonun iyileşme bulguları gözlemlendiğinde gerekirse elektif olarak işleme alınmalıdır. Ancak AKS tanısı kesin ve Tablo 2'de gösterilen yüksek risk kriterleri mevcut ise; COVID-19 pozitif bir hasta gerekli maksimum önlemler altında işleme alınabilir. Yukarıda vurgulandığı şekilde bu hastaların özel olarak ayrılmış bir laboratuvarında işleme alınması, bu şekilde "ayrılmış" bir laboratuvarın olmadığı kurumlarda hastanın "bu amaçla ayrılmış" laboratuvarı olan bir hastaneye nakledilmesi düşünülmelidir. Kateter laboratuvarına alınan böyle bir hastada Tablo 3'de ve Şekil 1 ve Şekil 2'de belirtilen önlemlere mutlaka uyulmalıdır. Algoritmik yaklaşım Şekil 4'te özetlenmektedir.

HASTA	PERSONEL VE İŞLEMDE BULUNMAYAN DOLAŞAN HEMŞİRE	OPERATÖR
Cerrahi maske 	FFP2 veya N95 Maske 	FFP2 veya N95 Maske 
	Steril olmayan eldiven 	Üst üste giyilmiş 2 Steril eldiven 
	Bone 	Bone 
	Sıvı geçirmeyen önlük 	Sıvı geçirmeyen önlük 
	Sıçratmayı önleyici Gözlük 	Sıçratmayı önleyici Gözlük 
	Yüz koruyucu maske 	Yüz koruyucu maske 

Şekil 2. COVID-19 pandemisi döneminde kateter laboratuvarında operatörün ve dolaşan hemşire ve yardımcı personelin kullanması gerekli olan ekipmanlar*.^[12] *Bu öneriler Kateter laboratuvarında mutlak alınması gerekli önlemler için belirtilmiş olsa da benzer korumanın özellikle COVID-19 pozitif hasta ile doğrudan temas kuracak yüksek riskli gruplar (Resüsitasyon yapacak Kardiyoloji Uzmanları ve Yoğun Bakım Hemşireleri) için de uygulanması gereklidir. Kateter laboratuvarında kullanılan malzeme ve kıyafetler Şekil 1'de belirtilen ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın da önerdiği sıralama ile giyilmeli ve çıkarılmalıdır.

D) Entübasyon, trakeal aspirasyon ve kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında dikkat edilmesi gereken unsurlar

Entübasyon, trakeal aspirasyon ve kardiyopulmoner resüsitasyon işlemleri sırasında enfeksiyonun personele yayılımını tetikleyecek sekresyonlar havaya yayılabilir.^[2,5] Hâlihazırda entübe edilmiş ve kapalı bir dolaşım ünitesine bağlanmış hastalarda bulaş riski göreceli olarak daha azdır. Bu nedenle, eğer hastanın entübasyon sınırı arada ise hasta kateter laboratuvarına alınmadan önce elektif olarak entübasyon düşünülebilir. Entübe bir hasta, kateter laboratuvarına transport ventilatörü ile HEPA filtreli bir kapalı bir sistem içinde alınmalıdır. Bu hastalarda ambu ile solunumdan kaçınılmalıdır. Kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında da bulaş riskini minimize edecek şekilde korunmalı bir şekilde resüsitasyon yapılmalıdır. Bu hastalarda, yüz üstü (prone) pozisyonda kardiyopulmoner resüsitasyon düşünülebilir.^[10] Resüsitasyon anestezi ve yoğun bakım personeli ile koordineli bir şekilde bulaş riskini en aza indire-

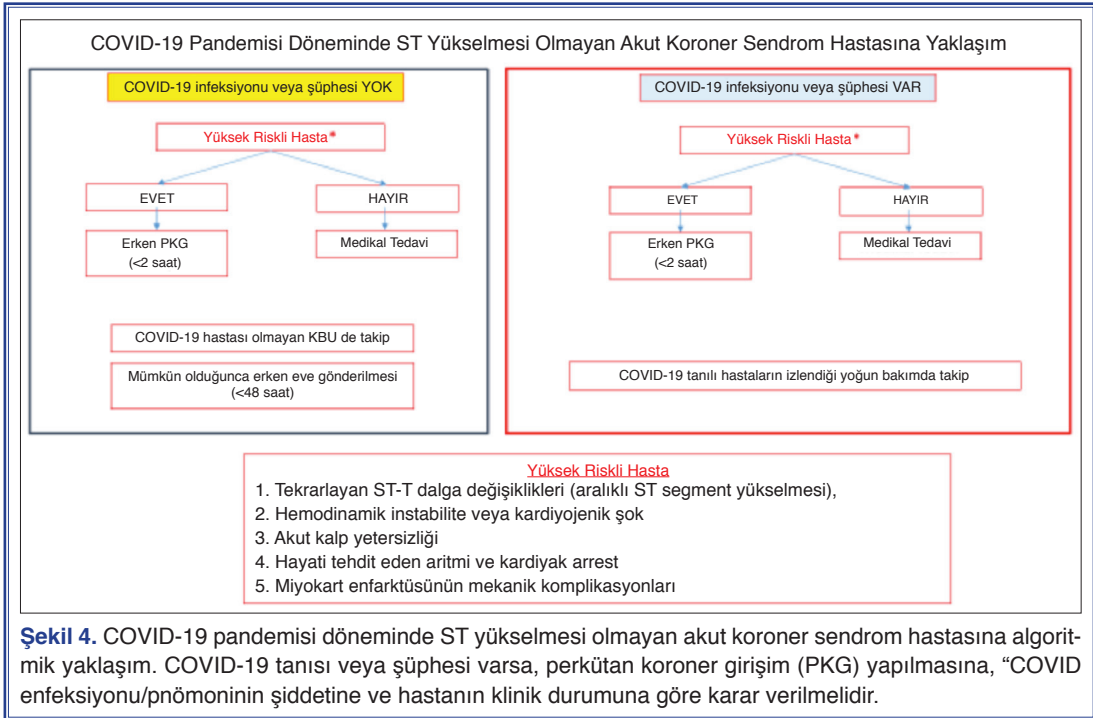
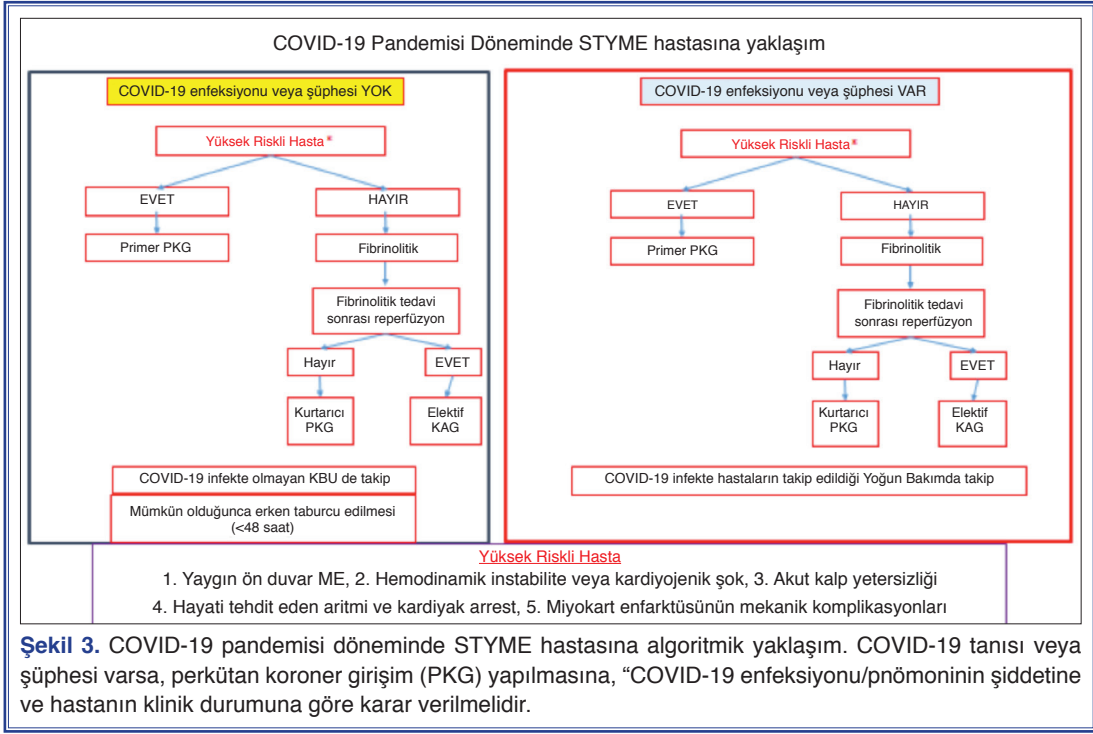
cek şekilde “takım anlayışı” içerisinde gerçekleştirilmelidir.

E) Kateter laboratuvarı dışında gerçekleştirilebilecek işlemlerin yatak başında uygulanması

Pandemi sırasında hastaları kateter odasına naklelerken, enfeksiyonun yayılma ve kateter odasının enfekte olma riski nedeniyle; perikardiyosentez, pulmoner arter kateterizasyonu, santral venöz kateter yerleştirilmesi ve intraaortik balon pompası takılması işlemlerinin yatak başında maksimum koruyucu önlemler ile yapılması önerilir.

Uzlaş ve Sonuç

COVID-19 virüsü ve etkileri henüz çok iyi bilinmemektedir ve konu hakkında her gün yeni bilgiler ve deneyimler elde edilmektedir. Yukarıdaki öneriler mevcut deneyimler ve yayınlar eşliğinde en akılcı yaklaşımı bulmak, konu hakkında bir standardizasyon sağlamak ve meslektaşlarımıza yol



göstermek amacıyla yazılmıştır. Sağlık personelinin korunması, hasta için mümkün olan en iyi yolun izlenmesi ve sağlık sistemlerinin bu zor koşullarda en

efektif şekilde kullanılması temel amaçlarımızdır. Yeni bilgiler eşliğinde yukarıdaki öneriler güncellenecektir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. <https://>

- www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 (Accessed on March 12 2020).
2. Welt FGP, Shah PB, HD Aronow, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al; from the American College of Cardiology's (ACC) Interventional Council and the Society of Cardiovascular Angiography and Intervention (SCAI) Journal of the American College of Cardiology March 2020 DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.021. Available at: <http://www.onlinejacc.org/content/early/2020/03/16/j.jacc.2020.03.021>. Accessed Mar 23, 2020.
 3. Biondi-Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. *Minerva Cardioangiologica* 2020 Mar 9. [Epub ahead of print], doi: 10.23736/S0026-4725.20.05250-0.
 4. 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.
 5. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00134-020-05993-9.
 6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 7. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
 8. Januzzi JR. Troponin and BNP Use in COVID-19. *Cardiology Magazine*. American College of Cardiology. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Accessed Mar 23, 2020.
 9. Driggin E, Madhavan VM, Bikdeli B, et al. Driggin E, Madhavan VM, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. JACC state art review. *Journal of the American College of Cardiology* Mar 2020. [Epub ahead of print], doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031.
 10. Wei J, Tung D, Sue SH, Wu SV, Chuang YC, Chang CY. Cardiopulmonary resuscitation in prone position: a simplified method for outpatients. *J Chin Med Assoc* 2006;69:202–6.
 11. Liang T. Hand book of COVID-19 Prevention and treatment. Available at: <https://video-intl.alicdn.com/Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf>. Accessed Mar 23, 2020.
 12. Romaguera R, Cruz-Gonzales I, Ojeda S, Javier Jiménez-Candil, Calvo D, Seara JG, et al. Consensus document of the Interventional Cardiology and Heart Rhythm Associations of the Spanish Society of Cardiology on the management of invasive cardiac procedure rooms during the COVID-19 coronavirus outbreak. *Revista Espanola de Cardiologia* Mar 3, 2020. [Epub ahead of print], doi.org/10.24875/RECICE.M20000116.

COVID-19 hastasında kalp yetersizliği nasıl yönetilir?

COVID-19 hastalarına ilişkin ilk yayında olguların %15'inde kardiyovasküler hastalık, %12'sinde akut kardiyak hasar bildirilmiştir.^[1] Zhou ve ark.^[2] COVID-19 ile başvuran hastaları geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, izlemde %23 hastada kalp yetersizliği (KY) gözlenmesine rağmen ölümlerle sonlanan olguların %52'sinde KY olduğunu belirlemiştir. Amerika Birleşik Devletlerinden yayınlanan 21 hastalık bir olgu serisinde bilinen KY oranı %42.9'dur. Hastaların yarısının kaybedildiği bu seride; (1) izlem sürecinde ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında global azalmaya ek olarak klinik kardiyojenik şok tablosunda olanlar, (2) kreatinin kinaz veya troponin düzeylerinde artış saptananlar veya (3) sistolik disfonksiyon öyküsü olmaksızın santral venöz oksijen saturasyonu <%70 olan hastalar olarak tanımlanan kardiyomiyopati %33 olguda gözlenmiştir.^[3] Bu veriler, kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar gibi KY olan hastaların da mortalite açısından yüksek riskli olduğunu göstermektedir. COVID-19 hastalarında altta yatan KY'nin mi alevlendiği, yoksa yeni bir KY tablosunun mu geliştiği konusu net değildir.^[4]

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda klinik tablo genellikle akut solunum yetersizliği şeklindedir ve görüntülemelerde buzlu cam manzarası eşliğinde ARDS'ye kadar ilerleyebilir. Bu tablo akut KY ile hastaneye başvuran hastalardan çok da farklı değildir.^[5] Dolayısıyla, akut pulmoner ödem tablosunda başvuran hastalarda tek başına kalbe bağlı sebepler olabileceği gibi, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili veya karışık sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanıda, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde bilateral akciğer tutulumu, özellikle periferik yerleşimli buzlu cam görünümü ve konsolidasyon alanları COVID-19 enfeksiyonunu akla getirmelidir. Tek bir odaktan başlayıp hızla iki taraflı akciğer tutulumuna ilerleyen tutulumlar enfeksiyon lehinedir. Plevral efüzyonla sık olarak karşılaşılmaktadır.^[6] Viral pnömoniler ile ilişkili ARDS tablosunda, ekokardiyografi ve brain natriüretik peptid (BNP) seviyeleri ile ayırıcı tanıya gitmek mümkündür.^[7] Ancak, Chen ve ark. klinikte takip ettikleri 120 hastanın verilerini değerlendirdiklerinde, hastaların %27.5'unda yükselmiş NT-proBNP seviyelerine ek olarak %10 hastada troponin seviyelerinde de artma olduğunu ve bu ve-

rilerin akut kardiyak hasar olarak değerlendirildiğini belirtmişlerdir.^[8] Akut kalp hasarının tanısında ekokardiyografinin rolü daha belirleyici olabilir.

Tüm diğer enfeksiyonlar gibi, COVID-19 enfeksiyonunun da KY'yi kötüleştirme potansiyeli mevcuttur. Halen COVID-19 için bir aşı olmasa da, KY olan tüm hastalarda grip ve pnömoni aşuları önerilmelidir. Bu aşular COVID-19 enfeksiyonunu önlemese de oluşabilecek ikincil enfeksiyonları önlemede önemlidir.

Bilinen KY olan hastalar COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye başvurdıklarında hastalığın seyrine göre yaklaşım uygulanmalıdır. ACE inhibitörü, ARB, anjiyotensin reseptör blokleri-neprilisin inhibitörü (ARNI) ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) gibi mortalite üzerine etkisi kesinleşmiş tedavilerinin kesilmesini gerektirecek kesin bir kanıt elimizde bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili ayrıntılı değerlendirmeler bu yazının ilgili bölümünde bulunabilir.

Hafif dereceli enfeksiyonu olan hastaların mutlaka hastaneye yatırılması gerekmemekle birlikte, bu hastalarda enfeksiyonun kontrolü ve yayılımının önlenmesi amacıyla izolasyon sağlanmalıdır. Hastalığın tedavisinde semptomatik tedavi ve anti-piretikler verilmelidir. Gelişebilecek komplikasyonlara ait belirti ve bulgular konusunda bilgi sahibi olmalı, bu belirti ve bulgular saptandığında hastanın sevk edilmesi sağlanmalıdır. Hafif dereceli enfeksiyon ile birlikte KY olan hastalarda tedavi yaklaşımında herhangi değişiklik yapılmamalıdır.

Orta dereceli enfeksiyonu olan hastalar (pnömonisi olan, ancak oksijen desteğine ihtiyaç duymayanlar) mutlaka izole edilerek yakın monitorizasyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda hastalığın gidişinin yakından izlenmesi önemlidir. Hastaların KY tedavisinde değişiklik yapmaya ihtiyaç olmamakla birlikte, bu hastalar da pnömoniyeye ikincil oluşabilecek kardiyak komplikasyonlar açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Ateş ve solunum yolu enfeksiyonu ile beraber solunum sayısının dakikada 30'un üzerinde seyrettiği, ciddi solunum sıkıntısı çeken ya da oda havasında oksijen saturasyonu \leq %93 olan hastalar 'ciddi enfeksiyon' olarak değerlendirilir ve ARDS açısından yakın takip gerektirirler. Bu hastalarda mekanik ventilasyon ihtiya-

cı geliştiğinde uygulanan yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP), intratorasik basınç artışına neden olarak venöz dönüşün azalmasıyla sağ ventrikül dolunu, dolayısıyla kalp debisini düşürür.^[9] Akut solunum yetersizliği olan hastalarda PEEP uygulanmasının sol ventrikül kompliyansını düşürdüğü de bilinmektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında böyle bir durum gelişirse yeterli kalp debisinin sağlanması açısından daha dikkatli olmalıdır. ARDS ve sonrasında gelişebilecek sepsis/septik şok tablolarında bu hastaların ACE inhibitörü, ARB, ARNI, beta bloker, MRA ve diüretikler gibi hipotansif olmasına yol açabilecek tedavileri kesilebilir. Ciddi enfeksiyonlu COVID-19 hastalarında akut böbrek yetersizliği de oldukça sık izlenmektedir ve kreatinin düzeylerinin yükseldiği hastalarda böbrek işlevleri üzerine etkili olabilecek diüretik, ACE inhibitörü, ARB, ARNI ve MRA tedavileri gereklilik halinde kesilebilir.

COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların kalp yetersizliği tedavisi ile ilgili etkileşimleri

COVID enfeksiyonunun tedavisinde lopinavir, ritonavir ve hidroksiklorokin yaygın olarak kullanılmaktadır. Antiviral olarak kullanılan liponavir ve ritonavirin en dikkat çeken yan etkileri ileti sistemi ile ilişkili olup, PR mesafesinin uzaması ve atriyoventriküler blok bildirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası izlemde hastanın EKG tetkikinin yapılması önerilmektedir.

Hidroksiklorokin kardiyak yan etkileri olan bir ilaçtır. Etkileri iki gruba ayırmak mümkündür: akut toksisite (yüksek doza maruziyette söz konusu) ve kronik toksisite (uzun süreli ilaç kullananlarda izlenir). Uzun süreli kullanımda miyokart toksisitesi, sol ventrikül hipertrofisi gibi yan etkilerden bahsedilmektedir. COVID-19 hastalarında göreceğimiz ise yüksek doz ilaç kullanımına bağlı akut etki olacaktır. Negatif inotropi ve periferik vazodilatasyonun yanı sıra ileti sistemi üzerine olan etkileri dikkatle izlenmelidir. Sodyum/potasyum/kalsiyum kanal blokajı yaparak QT mesafesinin uzamasına, atriyoventriküler blok, hasta sinüs sendromu, dal bloğu gelişimine neden olabilir. Özellikle QT mesafesini uzatan ilaç (amiodaron) ve kalp ileti sistemine etki eden ilaç (beta bloker, ivabradin, digoksin) kullanımı mevcut ise hastalar yakından izlenmelidir. Yine digoksinin kan düzeyini artırabileceği için ilacın kan düzeyi kontrolü yapılmalıdır.^[10]

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda tabloya eşlik eden kardiyak bir komponent olup olmadığı da net olarak ortaya konmalıdır. Kardiyak komponentin varlığı, hastalarda mekanik solunum desteği, dolaşım desteği verilmesi ya da dolaşım desteğinin şeklinin (veno-venöz ECMO, venö-arteryal ECMO) belirlenmesi açısından belirleyici olacaktır. ARDS ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda ECMO'nun yeri de sınırlıdır.^[11] ECMO, Dünya Sağlık Örgütü tarafından sadece uzmanlaşmış, enfeksiyon korunma ve kontrolü sağlayabilecek merkezlerde önerilmektedir.^[12] ECMO ile ilgili deneyimler 2009 H1N1 pandemisinde gelmektedir. Viral pnömoni ile seyreden bu salgında tüm tedavilere (mekanik ventilasyon, nöromusküler blokaj, prone pozisyon) dirençli hipoksemide ECMO'nun hayat kurtarıcı olabildiği görülmüştür.^[13] ARDS ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda, özellikle dirençli hipoksik olgularda (PaO₂/FiO₂ <100 mmHg ve/veya pH <7.25) venö-venöz ECMO'nun özellikle çoklu organ yetersizliği gelişmeden uygulanması önerilmektedir. Miyokardit ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda özellikle venö-arteryel ECMO yöntemi tercih edilmelidir.

COVID-19 enfeksiyonu ile gelişen ARDS sonucu gözlenen akut kor pulmonale

ARDS ile ilişkili olarak çeşitli derecelerde sağ KY gözlenebilir ve en ciddi formu akut kor pulmonale (AKP) olarak adlandırılır. AKP tanısı ekokardiyografik olarak konur. ARDS hastalarında AKP gelişme olasılığı çalışmalarda %25 civarındadır. Sağ ventrikül diyastolik aşırı yüklenmesini gösteren sağ ventrikül dilatasyonuna ek olarak, sağ ventrikül sistolik aşırı yüklenmesini gösteren paradoksik septal hareket de izlenir.^[14] Bu hasta grubunda sağ KY gelişmesi hastaların mortalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir ve sağ KY gelişiminin önlenmesi esas olarak amaçlanmalıdır. Bu amaçla, PEEP değerlerinin belli sınırlarda tutulması ve yüzüstü pozisyon verilmesini önerilmektedir.^[15]

COVID-19 pnömonisi ve kalp yetersizliği arasındaki klinik ve görüntüleme açısından farklar

COVID-19 pnömonisi tanısında toraks BT önemli rol oynar. BT'de akciğerde buzlu cam görünümü COVID-19 için patognomonik olsa da, özgül değildir. BT akciğer görüntüleri sıvı yüklenmiş kalp yetersizliği ve COVID-19 pnömonisinde benzerlikler gösterebilir. Pandemi sırasında akut KY (varolan KY'nin kötüleşmesi veya de novo KY) ile hastaneye başvuran has-

tarları COVID-19 enfeksiyonundan ayırabilmek, hem bu hastaların izolasyonu hem de erken zamanda doğru tedavi başlamak açısından önem arz etmektedir. Çin’de yapılan geriye dönük bir çalışmada aynı dönemde hastaneye başvuran ve toraks BT yapılan akut KY hastaları ve COVID-19 enfeksiyonlu hastaların klinik ve görüntüleme açısından farkları araştırılmıştır.^[16] Bu çalışmaya göre her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yokken, epidemiyolojik temas öyküsü ve ateş veya solunum semptomları COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda daha fazla gözlenmiştir. Oksijen saturasyonu COVID-19 grubunda daha düşük olma eğilimindedir. Beyaz küre sayısı COVID-19 grubunda KY’ye göre daha düşüktür. Toraks BT’de buzlu cam görülme ve lobüler-septal kalınlaşma ora-

nı COVID-19’da daha fazla olmakla birlikte her iki grup arasında fark yoktur. Akciğer lezyonlarının merkezi ve aşamalı (‘stepwise’) dağılım gösterme oranı COVID-19 grubunda akut KY’ye göre daha fazladır. COVID-19 grubunda dairesel akciğer lezyonları daha fazladır. Toraks BT’de pulmoner ven konjesyonu, kalp büyümesi ve plevral efüzyon sadece akut KY olgularında gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları klinisyeni yönlendirmesi açısından önemlidir.

KY tanısında kullanılan NT-proBNP COVID-19 pnömonisinde, özellikle sepsis eşlik ediyorsa, yükselileceği için bu biyobelirtecin tek başına yüksekliği (diğer klinik ve görüntüleme bulguları yoksa) klinisyeni KY tanısına sevk etmemelidir.^[17]

Kaynaklar

- 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.
- 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 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 Mar 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.4326.
- Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* 2015;54:2017–9.
- Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev* 2014;23:519–30.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, Polonsky T, Malhotra A, Talmor D, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007;131:964–71.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020 Mar 5. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
- Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005;9:607–21.
- Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* 2018;41:919–31.
- MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020 Feb 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2342.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected—interim guidance. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed Mar 24, 2020.
- Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888–95.
- Bouferrache K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:30–5.
- Repassé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle. *Chest* 2015;147:259–65.
- Zhaowei Zhu et al. Comparison of clinical and imaging features between patients with heart failure and new coronavirus pneumonia during the epidemic. *Chinese Journal of Cardiovascular Disease*, 2020, 48: Pre-published online.
- Komiya K, Ishii H, Teramoto S, Takahashi O, Eshima N, Yamaguchi O, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema: a cross sectional study. *Respir Res* 2011;12:83.

COVID-19 enfeksiyonu sırasında miyokardit tanısı nasıl konur ve yönetilir?

Miyokardit farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen tanı konması zorlayıcı bir hastalıktır. Miyokarditin gerçek insidansını belirlemek zordur. Tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilen endomiyokardiyal biyopsi günlük hayatta oldukça düşük oranda kullanılmaktadır^[1] Gençlerde ani kardiyak ölüm nedenlerinin incelendiği otopsi çalışmalarında miyokardit prevalansı %2–42 gibi oldukça geniş bir aralıkta tespit edilmiştir.^[2] Açıklanamayan non-iskemik dilate kardiyomyopatisi olan erişkin hastaların %9–16’sında biyopsi-kanıtli miyokardit saptandığı, çocuklarda ise bu oranın %46 olduğu bildirilmiştir.^[3,4]

Hafif semptomları olan ve ventrikül işlevleri normal veya hafifçe bozulmuş hastalarda miyokardit genellikle özel bir tedaviye gerek kalmadan kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, olguların %30’unda dilate kardiyomyopati gelişebilir. Dilate kardiyomyopatiye ilerleyen olguların bir kısmı tedavi ile geri dönüşümlü olabilirken, bir kısmında ventrikül

iyileşmesi gerçekleşmez. Miyokarditte prognoz esas olarak altta yatan nedene bağlı olarak değişmektedir. Endomiyokardiyal biyopsi ile tanımlanmış etyolojiye yönelik özgül tedaviler bazı olgularda işe yarayabilmektedir.

Tanı

Miyokarditten şüphelenilen hastalarda kullanılmasında önerilen tanı kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Klinik olarak şüpheli miyokarditte, ≥ 1 klinik bulgunun yanında ≥ 1 tanısal kriter varlığında ve aşağıdakilerin yokluğunda tanı konur:

1. Anjiyografik olarak ≥ 50 koroner darlık
2. Bilinen kardiyovasküler preeksistasyon durumları ya da farklı kardiyak veya klinik patolojilerin (kapak hastalığı, doğumsal kalp hastalığı, hipertiroidizm, vb.) sendromu açıklayabilmesi.

Tablo 1. Miyokarditten şüphelenilen olgularda tanısal kriterler^[5]

Klinik prezentasyon

- Künt göğüs ağrısı, perikardit benzeri veya yalancı-iskemik göğüs ağrısı
- Yeni başlangıçlı (günler içinde veya 3 aya kadar) veya giderek kötüleşen nefes darlığı ve/veya yorgunluk
- Subakut veya kronik (3 aydan uzun süredir) veya giderek kötüleşen nefes darlığı ve/veya yorgunluk
- Çarpıntı ve/veya açıklanamayan aritmi semptomları ve/veya senkop ve/veya engellenmiş ani kardiyak ölüm
- Açıklanamayan kardiyojenik şok

Tanısal kriter

I. EKG/Holter/Stres test

- Yeni saptanmış EKG/ Holter/ Stres testinde aşağıdakilerden birinin olması
- Atrioventriküler blok (I-III) veya dal bloğu
- ST/T dalga değişikliği (ST elevasyonu veya depresyonu, T dalga inversiyonu)
- sinus arrest, asistol, ventriküler taşikardi/fibrilasyon, atriyal fibrilasyon, R progresyon kaybı, anormal Q dalgaları, düşük voltaj, supraventriküler taşikardi

II. Miyokardiyositoliz belirteçleri

- Troponin T/I yükselmesi

III. Kardiyak görüntüleme (Eko, Anjiyografi, kardiyak MR) fonksiyonel veya yapısal anormallikler

- Yeni, açıklanamayan sol ventrikül veya sağ ventrikül yapısal veya fonksiyonel anormallikleri: bölgesel duvar hareket veya global sistolik veya diyastolik anormallikleri (ventrikül dilate olsun olmasın, perikardiyal efüzyon olsun olmasın, trombüs olsun olmasın)

IV. Kardiyak MR ile doku karakterizasyonu

- Ödem ve/veya geç gadolinyum tutulumu (klasik miyokardit paterni)

Miyokardit tanısı konusunda etyolojide enfeksiyöz, otoimmün, toksik ve immün-aracılı nedenler gibi oldukça geniş bir yelpazede hastalıklar düşünülmelidir. En sık miyokardit nedeni viral enfeksiyonlar olup, miyokardite yol açan başlıca virüsler şunlardır;

RNA virüsleri: Koksakivirüs A ve B, ekovirüsler, poliovirüsler, influenza A ve B virüsleri, respiratuvar sinsityal virüs, kabakulak, kızamık, kızamıkçık virüsleri, hepatit C virüsü, dengue virüs, sarı humma virüsü, Chikungunya virüsü, Junin virüsü, Lassa ateşi virüsü, kuduz virüsü, human immunodeficiency virüs 1.

DNA virüsleri: Adenovirüsler, parvovirüs B19, sitomegalovirüs, human herpes virüs-6, Epstein-Barr virüsü, su çiçeği virüsü, herpes simpleks virüs, çiçek virüsü, vaccinia virüs.

Viral miyokardit diyebilmek için esasen histolojik kanıtların pozitif viral polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ilişkili olduğunu göstermek gereklidir.^[5]

Koronavirüs ile ilişkili miyokardit

Yukarıda değinilen RNA ve DNA virüslerine ek olarak, hali hazırda tüm dünyada pandemiye yol açan koronavirüs ailesinden SARS-CoV-2 olarak adlandırılan virüs ile enfekte kişilerde miyokardit olguları bildirilmektedir. Bununla birlikte virüsün doğrudan miyokart infiltrasyonu yaptığına dair kanıtlar henüz yeterli değildir. Troponin yükselmesi COVID-19 hastalarında sıklıkla görülebilmektedir, ancak sadece troponin yükselmesine bakılarak miyokardit tanısını düşünmek doğru değildir.

Koronavirüs ailesinin üyeleri olan SARS-CoV ve Mers-CoV miyokarditlerinde olduğu gibi SARS-CoV-2 ile ilişkili miyokardite dair bilgiler de kısıtlıdır. 2014 yılında Mers-CoV ve SARS-CoV dışı bir koronavirüsle ilişkili fulminan miyokardit olgusu olarak tanımlanan 10 aylık bir erkek bebekte solunum sıkıntısı ve kardiyovasküler kollaps gelişmiş; 1.5 sa-

Tablo 2. COVID-19'a ikincil gelişen fulminan miyokardit olgularının karşılaştırılması

	Olgu 1	Olgu 2
Klinik prezentasyon	37 yaşında erkek 3 gündür olan göğüs ağrısı, dispne ve diyare Kan basıncı 80/50 mmHg Özgeçmişinde özellik yok	61 yaşında erkek Öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı Özgeçmişinde sigara 40 p/yıl, 20 yıldır içmiyor
Tanısal işlemler	Akciğer grafisi: Kardiyotorasik indeks 0.70 Toraks BT: Akciğer enfeksiyonu, kardiyomegali, plevral efüzyon, EKG: D-III ve avF'de ST yükselmesi Koroner BT: Koroner darlık yok Troponin T >10.000 ng/L. CK-MB = 12.9 ng/L. BNP = 2,1025 ng/L. EKO: Sol ventrikül diyastol sonu çapı 58 mm, EF %27, 2 mm perikardiyal efüzyon Balgamda koronavirüs nükleik asit pozitif	PAAC: Bilateral yaygın infiltrasyon, kardiyotorasik indeks üst sınırdadır, Toraks BT: Bilateral yaygın buzlu cam görünümü EKG: Sinüs taşikardisi, ST yükselmesi yok Troponin-I 11.37 g/L, Miyogloblin 390.97 ng/mL NT-proBNP 22600 pg/mL IL-6: 272.40 pg/mL EKO: Sol ventrikül diyastol sonu çapı 61 mm, EF %32, tahmini pulmoner arter basıncı 44 Balgamda koronavirüs nükleik asit pozitif
Tedavi	Metilprednizolon 200 mg/gün 4 gün İmmunglobulin 20 g/gün 4 gün Noradrenalin, milrinon Loop direktik (torsemid, furosemid) Piperasilin sulbaktam	Lopinavir-ritonavir, Interferon α-1b, Metilprednizolon, immunglobulin, piperasilin-tazobaktam, sürekli renal replasman terapisi ECMO
Sonuç	1 hafta sonra sol ventrikül EF %66 ve kardiyak belirteçlerde anlamlı düşüş	15 gün sonunda sol ventrikül EF %68, sol ventrikül çapları normal aralıkta, kardiyak belirteçler ve IL-6'da belirgin düşme

atlık kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası ECMO desteğine alınan bebek iki gün 2 mg/kg intravenöz immünglobulin (IVIG) ve venö-arteryel ECMO desteği ile düzelmiştir.^[6] SARS-CoV; miyokart hücrelerdeki ACE2 reseptörlerinde down-regülasyona yol açarak miyokart hasarına ve işlev bozukluğuna neden olmaktadır.^[7] İnterferon gama ile indüklenen sitokin fırtınasının da SARS-CoV ile ilişkili pulmoner ve kardiyak komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir.^[8] Mers-CoV enfeksiyonu sırasında akut miyokardit gelişen ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tanı konan bir olgu diüretik tedavi ve antibiyotik ile izlem sonrası taburcu edilmiş ancak 3 ay sonraki kontrolde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) düzelme olmadığı saptanmıştır.^[9] Çin’de yayınlanan uzman uzlaşısı raporunda; yenidoğanlarda kalp hasarının daha çok doğrudan viral hasar ile ilişkili olduğu, ancak yetişkinlerde miyokart hasardan daha çok immün yanıtın sorumlu olduğu belirtilmiştir.^[10] Viral yükte belirgin değişiklik olmadan hastaların büyük çoğunluğunda miyokart işlevlerinde düzelme olması; doğrudan virüsle ilişkili hasardan çok oluşan immün yanıt ve sitokin fırtınasının miyokarditin altta yatan temel mekanizması olduğunu düşündürmektedir.^[11] Otuz iki tanesinde ağır pnömoni gelişen 334 COVID-19 pozitif hasta serisinde sadece bir olguda düşük SVEF ve fulminan miyokardit tespit edilmiştir.^[12] Çin’den bildirilen bir diğer fulminan miyokardit olgusunda da erken dönemde başlanan steroid ve IVIG tedavisi ile olumlu sonuç elde edilmiştir. Diyare, nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile başvuran 37 yaşındaki erkek hastada kardiyak enzim yüksekliği

ve düşük SVEF (%27) saptanmış, hasta COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile yatırılmıştır. Antibiyotik, diüretik ve vazopresör destek tedavilerine ek olarak metilprednizolon 200 mg/gün 4 gün boyunca ve IVIG 20 gr/gün verilmiş ve hastanın vazopresör ihtiyacında azalma ve kardiyak enzimlerde gerileme izlenmiştir. Bir hafta sonra yapılan kontrol ekokardiyografik değerlendirmede SVEF %66 olarak ölçülmüştür.^[12] COVID-19 hastalarında miyokardit sırasında troponinin yanında IL-6 ve natriüretik peptitlerde de anlamlı yükselme olduğu, ekokardiyografide SVEF’nin ileri derecede azaldığı ve kardiyomegali geliştiği bildirilmiştir. COVID-19’a ikincil geliştiği bildirilen bu iki miyokardit olgusunun özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Olgularda iki ayrı tedaviye yanıt alınması (birinde glukokortikoid + IVIG, diğerinde lipinavir-ritonavir + interferon α -1b, + metilprednizolon + IVIG) dikkat çekicidir.

COVID-19’a bağlı miyokardit olguları bildirildikçe konuya ilişkin bilgiler artacaktır. Halen bildirilen olgularda, başvuru anında pnömoni semptomlarının yanında kardiyak semptomların da olduğu, kardiyak belirteçlerde ve interlökin seviyelerinde anlamlı yükselmeler saptandığı görülmektedir. COVID-19 hastalarında troponin ve natriüretik peptit düzeylerindeki artışlar miyokardite özgül değildir. Bu nedenle, tanı için bu belirteçlerin yanısıra Tablo 1’de özetlenen miyokardit tanı algoritmasının kullanılması gerekebilir. Fulminan miyokarditli hastalarda ölümlerin engellenmesi için, pozitif inotrop tedavi ve geçici mekanik destek cihazlarının kullanımının yanısıra glukokortikoid ve IVIG tedavisinin kullanılması önerilebilir.

Kaynaklar

1. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779–92.
2. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001;50:290–300.
3. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:270–83.
4. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867–76.
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48.
6. Rao S, Sasser W, Díaz F, Sharma N, Alten, J. Koronavirüs Associated Fulminant Myocarditis Successfully Treated With Intravenous Immunoglobulin and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Chest* 2014;146:336A.
7. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-koronavirüs modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618–25.
8. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med*

- Virology 2005;75:185–94.
9. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome koronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78–80.
 10. Wang D, Li S, Jiang J, Yan J, Zhao C, Wang Y, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. *Sci China Life Sci* 2019;62:187–202.
 11. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human koronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–39.
 12. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. *Preprints* Mar 11, 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.20944/preprints202003.0180.v1.

COVID-19 pandemisi sırasında kalp hastalarına aşılama yapılmalı mıdır?

COVID-19'lu hastalarla yakın ilişki içerisinde olan meslektaşlarımıza yöneltilen sorulardan biri de, kalp yetersizliği ve kronik kalp hastalarına rutin olarak önerilen Pnömonokok ve İnfluenza aşısının bu dönemde uygulanması gerekip gerekmediğidir.

Türk Kardiyoloji Derneği Arşivinde daha önce yayınlanan uzman görüşünde, İnfluenza ve Pnömonokok enfeksiyonlarına karşı hassasiyet ve risk oluşturan kalp hastalıkları şu şekilde sıralanmış ve bu hastalıklardan birine sahip bireylerin aşılanmasında yarar görülmüştür:^[1]

1. Kalp yetersizliği ve kardiyomyopatiler
2. Aterosklerotik kalp hastalıkları
3. Kapak hastalıkları
4. Siyanotik doğumsal kalp hastalıkları
5. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

İnfluenza aşısı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl mevsimsel influenza aşısının içeriğini bir sonraki yıl görülmesi en olası suşlara yönelik olarak belirlemekte ve bu virüs tiplerini üreticilere bildirmektedir. Ülkemizde uygulanan aşılar inaktif influenza aşısı olup yüksek derecede inaktive edilmiş virüslerden elde edilir. Bu aşılama sonrası koruyuculuk 2–4 hafta içinde başlar ve 6–8 ay kadar devam eder. Bu aşının kontrendikasyonları ise şunlardır:

1. Daha önce inaktif influenza aşısına karşı anafilaktik veya ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olanlar
2. Anafilaktik yumurta alerjisi olanlar
3. Orta veya ciddi akut hastalığı olanlar

Kronik kalp hastalığı olanlarda influenza aşısı terchen Ekim ayında yapılmalı ve her sene tekrarlanmalıdır. Geç başvurmuş kişilerde ise aşılama Şubat ayına kadar yapılabilir. İnfluenza aşısının COVID-19'a karşı herhangi bir koruyucu veya hastalığın seyrini hafifletici özelliği yoktur. COVID-19 pandemisinin yayılımı hızlı ve öldürücülüğü yüksek olsa da, mevsimsel influenza hali hazırda en ölümcül salgın olarak zirvedeki yerini korumaktadır. Bulduğumuz mevsimsel grip döneminde ABD'de 32 milyon kişi

salgına yakalanmış, 310 bini hastaneye yatırılmış ve 18 bini hayatını kaybetmiştir.^[2] COVID-19 pandemisi devam ederken yukarıdaki 5 kalp hastalığından herhangi birine sahip olan bireylere influenza aşısı aynen yapılmalıdır. COVID-19 pandemisinde influenza aşısına yönelik en güncel öneri Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC) tarafından yapılmış ve yukarıda belirtilen kalp hastalarının mevsimsel grip aşılarını önceki önerilere uygun şekilde yaptırması önerilmiştir.^[3] Mevsimsel grip aşısının koruyuculuğu %40–60 arasında değişmekte olup 2019–2020 dönemindeki grip olgularının %45'ini engellediği tahmin edilmektedir. Her ne kadar COVID-19 pandemisinden önceki bir zamanda son dozları yapılmış olsa da mevsimsel gribin yaygınlığı, COVID-19 enfeksiyonuna eklenecek influenzanın klinik seyri kötüleştirilebilmesi ve kronik kalp hastalığı hastalarındaki morbidite ve mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle senelik aşılanmanın devam edilmesi önerilmektedir.^[4]

Pnömonokok aşısı

KPA-13 aşısı: *Streptococcus pneumoniae* bakterisinin 13 tipine karşı koruma sağlayan konjuge bir aşıdır. Konjugasyonu pnömokoklara ait antijenik kapsül polisakkaritlerinin difteri, *Haemophilus influenzae* gibi bakterilerin toksik olmayan proteinleriyle (CRM 197, Protein D9 kovalan olarak bağlanmasıyla yapılır. Konjugasyonu yapılan proteinlerden dolayı güçlü immünojenik etki oluşturur ve hem mukozal hem de immünolojik bellek hücre yanıtına neden olur.^[1,5] Bu nedenle hem çocuklarda hem de erişkinlerde uzun süreli bağışıklama sağlar. Ciddi yan etkileri oldukça nadir olmakla birlikte kontrendikasyonları şunlardır:

1. KPA-13 veya KPA-7 aşısına karşı alerjik reaksiyon öyküsü
2. Difteri toksoidi içeren herhangi bir aşıya karşı alerjik reaksiyon öyküsü
3. Orta veya ciddi akut enfeksiyonu olanlar.

PPA-23 aşısı: Polisakkarit bir aşı olup *Streptococcus pneumoniae* bakterisinin 23 tipine karşı korunma sağlar. T hücrelerini uyarmaz, kalıcı bir immün hafıza oluşturmaz ve tamamen hümmoral immün yanıtına neden olur. Kalıcı hafıza oluşturmadığı için tekrar aşılanma gereklidir ve tekrar aşılanma ile antikor yanıtı sürekli

hale getirilebilir. Ciddi yan etkileri oldukça nadir olmakla birlikte kontrendikasyonları şunlardır:

1. PPA-23 aşısına veya herhangi bir komponentine karşı alerjik reaksiyon öyküsü
2. Orta ve ciddi akut enfeksiyonu olanlar
3. Gebelik planlaması olanlarda önlem olarak gebelikten önce yapılması önerilir.

Influenza aşısının aksine pnömokok aşuları yılın herhangi bir zamanında yapılabilir. Pnömokok aşısı ilk kez uygulanacak kişilerde önce tek doz KPA-13 aşısı yapılmalı en az 1 yıl sonra PPA-23 ve 5 yıl sonra PPA-23 hatırlatma dozu yapılmalıdır. PPA-23'ün üçüncü hatırlatma dozunun 65 yaş ve sonrasında yapılması önerilir.^[6,7] Her ne kadar COVID-19 pandemisinin başlangıç tarihi mevsimsel grip aşısının önerilen zamanından oldukça sonra olsa da pnömokok aşısındaki durum farklıdır. COVID-19 enfeksiyonuna ikincil bakteriyel enfeksiyon riski yüksektir

ve bu ikincil bakteriyel enfeksiyon ajanlarından biri de pnömokoklardır. Ayrıca pnömokoklar sağlıklı kişilerin boğaz florasında bulunabilir ve COVID-19 enfeksiyonuyla beraber süperenfeksiyona neden olup klinik seyri kötüleştirerek morbidite ve mortaliteyi artırabilir.

Kronik kalp hastalığı olup daha önce hiç pnömokok aşısı yaptırmamış olanlarda mutlaka KPA-13 aşısı yapılmalı; aşılaması düzenli olup en son pnömokok aşısının üzerinden 5 yıl geçmiş olanlarda ise PPA-23 aşısı yapılmalıdır.^[3] Aşılaması düzenli olup son dozun üzerinden 5 yıl geçmemiş olanların ise yeni bir aşılamaya ihtiyacı yoktur.

Türk Kardiyoloji Derneği; DSÖ önerileriyle^[8] uyumlu olarak, solunum yolu ile bulaşan hastalıklara karşı elimizdeki aşuların (Influenza ve Pnömokok) COVID-19 pandemisinden bağımsız ve güncel kılavuzlara uygun şekilde yapılmasını önermektedir.

Kaynaklar

1. Çelik A, Altay H, Azap A, Çavuşoğlu Y, Nalbantgil S, Şenol E, et al. Vaccination of adults with heart failure and chronic heart conditions: Expert opinion. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:723–34.
2. CDC. International Locations with Confirmed COVID-19 Cases. Center for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/world-map.html>. Accessed Mar 24, 2020.
3. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Provides Potent Reminder of the Risk of Infectious Agents. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/01/08/42/feature-coronavirus-disease-2019-covid-19-provides-potent-reminder-of-the-risk-of-infectious-agents>. Accessed Mar 24, 2020.
4. Dawood FS, Chung JR, Kim SS, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, et al. Interim Estimates of 2019-20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:177–82.
5. Bhatt AS, DeVore AD, Hernandez AF, Mentz RJ. Can Vaccinations Improve Heart Failure Outcomes?: Contemporary Data and Future Directions. *JACC Heart Fail* 2017;5:194–203.
6. EKMUD. Erişkin Bağışıklama Rehberi. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu. Available at: [file:///Users/minideniz/Downloads/eriskin-bagisiklama-rehberi-v-2-2019%20\(1\).pdf](file:///Users/minideniz/Downloads/eriskin-bagisiklama-rehberi-v-2-2019%20(1).pdf). Accessed Mar 24, 2020.
7. Şenol E, Azap A, Erbay A, Alp Çavuş S, Karakuş R, Acar A. Pneumococcal Vaccine as One of the Immunization Coverage Targets for Adulthood Vaccines: A Consensus Report of the Study Group for Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klimik Derg* 2018;31:2–18.
8. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>. Accessed Mar 24, 2020.

COVID-19 enfeksiyonu veya şüphesi olan hastalarda kalp ilaçlarında değişiklik yapmak gerekli midir?

Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan birçok ilacın COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki kullanımına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Pandemi sırasında yardımcı olması amacıyla hızla kaleme alınan birçok makale önümüzdeki günlerde doğrulanma gerektirecektir. İlaçlar alanında en yoğun tartışma konusu, virüsün etki mekanizmasıyla benzerliği nedeniyle, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleridir (ARB). Üzerinde durulması gereken bir diğer önemli konu ise, tedavide sıkça sözü edilen hidrosiklorokin QT-intervali ve kalp kası üzerine olası etkileridir. Bu bölümde mevcut bilgiler ışığında kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan ilaçlardan bir kısmı incelenecek ve ek bilgiler geldikçe güncellemeler yapılacaktır.

ACE inhibitörleri ve ARB'ler

SARS-CoV-2 virüsünün insan hücrelerine giriş yolu olan ACE2 reseptörü, membrana bağlı bir aminopeptidazdır. Kardiyovasküler ve immünolojik sistemler için hayati öneme sahiptir.^[1,2] Bu makalenin "COVID-19 ve hipertansiyon tedavisi" bölümünde de anlatıldığı gibi, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kullanımı ile ACE2 reseptör ekspresyonunda bir up-regülasyon (yukarı seviyede ayarlanma) oluştuğu bilinmektedir. Oluşan ayar değişikliğinin COVID-19 enfeksiyonu riskini artırabileceği öne sürülmüştür. Ancak, ACE2 reseptörünün kalp, akciğer ve böbrekteki ekspresyonu değişiklik göstermektedir. Diğer yandan, deneysel çalışmalarda ACE inhibitörleri ve ARB'lerin viral pnömonilerde akciğer hasarını azalttığı da gösterilmiş ve bu bulgu söz konusu ilaçların COVID-19'da yararlı olabileceği spekülasyonuna yol açmıştır.^[2,3] Elimizdeki bilgiler ışığında yararı ve zararını gösteren kesin bir kanıt olmadığı için; ACE inhibitörü ve ARB'lerin yararı olacağı düşüncesiyle COVID-19 tedavisine eklenmemesi ama iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yetersizliği nedeniyle bu ilaçları kullanmakta olan hastaların tedavilerine devam etmeleri önerilir.^[4,5]

Statinler

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda COVID-19 enfeksiyonunun mortalite hızı oldukça fazladır

(%10.8) ve kalp tutulumu özellikle akut miyokart hasarı şeklinde kendini göstermektedir.^[6] Akut miyokart hasarı ve koroner olaylardaki olumlu etkisi bilinen statinlerin kardiyovasküler komplikasyonlar üzerinde olumlu etkisi olması beklenebilir. Bu nedenle statin kullanımının sürdürülmesi mantıklı görünmektedir.

Pnömonide statin tedavisi alanların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini destekleyen araştırmalar mevcuttur. Grudzinska ve ark.nın^[7] yazısında toplum kökenli pnömonide, hastane yatışı sırasında statin kullanan hastalarda daha yaşlı, diyabet sıklığı daha fazla ve hastane yatış süreleri daha uzun olmasına karşın mortalite oranının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun nedeni tam açıklanamamakla birlikte, antienflamatuvar etkinin rol oynayabileceği düşünülmüştür. Diğer bazı yayınlarda da statinlerin influenza enfeksiyonunda bağışıklık sistemindeki aşırı sitokin salınımını kontrol ederek ve yoğun enflamatuvar yanıtı değiştirerek, immünmodülatör ve antienflamatuvar etki ile yararlı olabileceği desteklenmiştir.^[8,9]

SARS-CoV enfeksiyonundan kurtulan 25 hastanın 12 yıllık izleminde hastaların büyük bir kısmında hiperlipidemi, kardiyovasküler sistem ve glikoz metabolizma bozuklukları olduğu görülmüştür.^[10] Bu nedenle, COVID-19 pandemisi sırasında kalp damar hastalarında statin tedavisine güncel kılavuzlara uygun şekilde devam edilmesi ve hasta uyumunun özendirilmesi önerilir.

Beta bokerler

Beta blokerlerin COVID-19 enfeksiyonu sırasında kullanımı ve ilişkisini gösteren bir yayın yoktur. Ancak, mevcut bilgilerin gözden geçirilmesiyle etki şeklini değerlendirmek mümkün olabilir.

Mental ve fiziksel stresin herpes simplex tip 1 virüs reaktivasyonunu katekolaminleri de kapsayan nöroendokrin faktörler aracılığı ile indükleyebileceği bildirilmiştir. Beta adrenerjik reseptör blokleri olan propranolol'ün bu virüs reaktivasyonunu hayvan modellerinde baskıladığı eski çalışmalarda gös-

terilmiştir.^[11,12] Beta bloker kullanımının, influenza aşısından bir ay sonra daha az antikor yapımı ile ilişkili olduğu bulunmuş ve özellikle B hücre aktivasyonu ve gelişimini erken dönemlerde etkilediği düşünülmüştür.^[13-15]

Diğer yandan, sistemik enflamasyonunun plak rüptürü ve akut koroner olayları tetikleyebileceği düşüncesi, COVID-19 pandemisi süresince plak stabilizasyonu sağlayabileceği düşünülen aspirin, statin ve beta blokerler gibi ajanların yararı olabileceğini düşündürmektedir.^[16]

Bugünkü bilgilerimiz beta blokerlerin hastanın durumuna göre, doktorun insiyatifi ile kullanılacağını düşündürmektedir.

Klorokin ve hidroksiklorokin

Uzun yıllardır, klorokin fosfat (KF) sıtma ve hidroksiklorokin (HKK) romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematosus gibi bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. RA tedavisinde kullanımı; diyabet riskinde azalma, aterosklerotik lipit profilinde düzelme ve trombosit agregasyonu inhibisyonuyla antitrombotik etki sağlamaktadır. Sharma ve ark.^[17] RA hastalarında HKK kullanımının 12 yıllık izlem sonunda kalp damar hastalığı ortaya çıkma riskini %72 azalttığını göstermiştir. Shapiro ve ark.^[18] 514 hastada yaptığı karşılaştırma çalışması ve bazı meta-analizler de bu bulguyu desteklemektedir.^[18,19] Bir başka meta-analizde HKK kullanan romatoloji hastalarında diyabet ve lipit parametrelerindeki olumlu etkiler tekrar doğrulanmıştır.^[20]

KF'nin mikromoleküler konsantrasyonlarda viral interferon yanıtını inhibe ettiği uzun zaman önce yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiş, COVID-19 pandemisi ortaya çıktığı zaman Çin Hükümetinin öncülüğünde düzenlenen çok merkezli çalışmalarda pnömoni tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir. Çalışmalar, KF'nin antiviral aktivitesini virüs hücre füzyonu için gerekli olan endozomal pH'ı artırarak ve SARS-CoV hücre reseptörlerinin glikozilasyonunu etkileyerek sağladığını göstermektedir.^[21] KF, akut veya kronik kullanımında kardiyak aritmilere, hatta torsades de pointes (TdP) ritmine yol açabilir. Hayvan deneylerinde ve klinik kullanımda QT intervalinde uzama, ventrikül erken vuruları, TdP/ventrikül fibrilasyonu ve ileri dereceli atriyoventrikül bloklara yol açabildiği gösterilmiştir. İçeri yönlü

rektifiye edici K⁺ kanalı olan IK1 kanalı başta olmak üzere, repolarizasyonda rol alan K⁺, depolarizasyonda rol alan Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanalları üzerine de farklı düzeylerde etki edebilmektedir. Doku çalışmalarında iyon kanalı tercihleri IK1 >(IKr) >(INa) >(ICa-L) şeklinde ortaya konmuştur.^[22,23]

Önümüzdeki günlerde giderek artan miktarda kullanılması beklenen bu ilaçların kardiyak toksisiteyi iyi bilinmelidir. Seksen altı bilimsel makalenin derlemesinde, KF veya HKK kullanımı sonucunda toksisite gelişen 127 hastanın 3-35 yıl arası (medyan 7 yıl) izlemde dağılımı; %85 ileti bozuklukları, %22 ventrikül hipertrofisi, %9.4 hipokinezi, %26.8 kalp yetersizliği, %3.9 pulmoner hipertansiyon, %7.1 kapak disfonksiyonu şeklindedir. Tedaviyi bırakmak zorunda kalan 78 hastanın %44.9'unda tam iyileşme, %12.9'unda geri dönüşsüz bazı hasarlar, %30.8'inde ise ölüm görülmüştür.^[24]

Klorokin, disritmik özelliklerinin yanısıra geniş bir ilaç-ilaç etkileşim profiline sahiptir. Ancak, benzer şekilde çoklu iyon kanalı etkilerine sahip amiodaron dışında sık kullanılan kardiyovasküler ilaçlarla ciddi bir etkileşimi bildirilmemiş olup, propafenon ile birlikte kullanımında yakın EKG takibi yeterli olacak gibi görünmektedir. Azitromisin ve lopinavir/ritonavir gibi yine sınıf etkisi ile repolarizasyon süresini uzatan ilaçlarla birlikte kullanılabilir olması ayrı dikkat gerektirmektedir.^[25,26] Tablo 1'de ilaç etkileşimleri ile ilgili durum belirtilmiştir.

COVID-19 kombinasyon tedavisi planlanan hastalarda tedavinin başında bazal 12 derivasyonlu EKG'lerinin çekilerek ritim, PR intervali, QRS süresi ve düzeltilmiş QT intervallerinin kaydedilmesi önemli bir güvenlik önleimidir. Tedavi sürecinde QTc intervalindeki her 10 msn.'lik uzama, TdP riskinde yaklaşık %5-7'lik risk artışına neden olmaktadır. TdP gelişeceği kesin olan bir QTc intervali eşliği yoktur. Bununla birlikte, olgu raporları ve ilaca bağlı TdP'li küçük hasta serileri, QTc intervali >500 msn. eşliğini aştığında veya son EKG'ye göre QTc intervalinde >60 msn. uzama saptanmasında riskin arttığını göstermektedir. Bazal QTc >500 msn., PR mesafesinde ileri uzama ve hasta sinüs sendromu öyküsüyle birlikte trifasiküler blok gibi bulgular ikincil nedenlerin sorgulanmasını ve tedavi alternatiflerinin değerlendirilmesini gerektirebilir. Tedavi başlanmış hastada ilk QTc intervali ölçümünün,

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılan ilaçların güncel olarak önerilen COVID-19 ilaçları ile etkileşim tablosu^[1-5]

	HKLQ	AZTR	LPV/RTV	FAV	RDV	OSLMV	RBV
ANTI ARİTMİKLER							
Amiodaron	↑(EKG)	↑(EKG)	↑(EKG)	Kısıtlı veri. Hafif ↑(EKG)			
Flekainid	↑(EKG)	↑(EKG)	↑(EKG)				
Propafenon	↑(EKG)	↑(EKG)	↑(EKG)				
Lidokain			↑				
Digoksin	↑(EKG)	↑(EKG)	↑(EKG-PR?)	↑(EKG-PR?)			
Metoprolol	↑(EKG)		↑				
Bisoprolol			↑				
Karvedilol			↑				
Atenolol			↑				
Diltiazem			↑				
Verapamil			↑				
ANTI HİPERTANSİFLER							
Kaptopril				↑			
Ramipril							
Enalapril							
Perindopril							
Kandesartan							
Valsartan			↑				
Losartan			↓				
İrbesartan			↓	↑			
Doksazosin			↑				
Sacubitril			↑				
Amlodipin			↑				
Nifedipin			↑				
ANTI İSKEMİK AJANLAR							
Isosorbit Dinitrat ve Mononitrat			↑				
Ranolazin			↑				
ANTI AGREGANLAR							
Asetil salisilik asit							
Klopidogrel			↓				
Prasugrel							
Tikagrelor			↑	↑			
Tirofiban							
TROMBOLİTİKLER							
Streptokinaz							
Alteplaz							
ANTI KOAGÜLANLAR							
Heparin							
Enoksaparin							
Apiksaban	↑		↑	↑			
Rivaroksaban	↑	↑	↑	↑			
Edoksaban	↑	↑	↑	↑			
Dabigatran	↓	↑	↑	↑			
Varfarin		↑	↓	↑		↑	↓

Tablo 1. Kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılan ilaçların güncel olarak önerilen COVID-19 ilaçları ile etkileşim tablosu^[1-5] (devamı)

	HKLQ	AZTR	LPV/RTV	FAV	RDV	OSLMV	RBV
DIÜRETİKLER							
Furosemid							
Hidroklorotiyazid							
Spirolakton							
İNOTROP AJANLAR							
Adrenalin							
Noradrenalin							
Dobutamin							
LİPİD DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR							
Atorvastatin		↑	↑ (maks doz: 20 mg/gün)	Kısıtlı veri. Hafif			
Simvastatin		↑	↑				
Rosuvastatin			↑				
Pravastatin							
Fluvastatin							
Ezetimib							
Fenofibrat							
Balık Yağı							

HKLQ: Hidroksiklorokin; AZTR: Azitromisin; FAV: Favipiravir; LPV/RTV: Lopinavir/ritonavir; RDV: Remdesivir; OSLMV: Oseltamivir; RBV: Ribavirin.

Kırmızı: Bu ilaçların birlikte uygulanması yüksek ilaç-ilaç etkileşimi riski taşımakta ve birlikte uygulanmamalıdır

Turuncu: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmakta birlikte, endikasyon varsa doz ayarlaması ve olası yan etkiler açısından yakın takip önerilir

Sarı: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında zayıf/nadir ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmaktadır. Yakın takip gerekmez.

Yeşil: Bu ilaçların birlikte uygulanmasında ilaç-ilaç etkileşimi riski bulunmamaktadır.

↑: COVID-19 deneysel tedavi ilacı ile birlikte kullanılan kardiyovasküler ilacın plazma dozu/etkinliği artmaktadır.

↓: COVID-19 deneysel tedavi ilacı ile birlikte kullanılan kardiyovasküler ilacın plazma dozu/etkinliği azalmaktadır.

EKG: EKG takibi gerekliliği. PR, QRS genişliği ve düzeltilmiş QT intervalleri takibi.

1. Liverpool COVID-19 Interactions [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <http://www.covid19-druginteractions.org/>

2. Oseltamivir Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/oseltamivir.html#list>

3. Azithromycin Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/azithromycin-index.html>

4. Ribavirin Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/ribavirin.html>

5. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12466>

güncel T.C. Sağlık Bakanlığı Kılavuzunda yer alan klorokin yükleme dozunun (2x400 mg) ikinci dozundan 2-3 saat sonra yapılması erken farkındalık açısından faydalı olabilir.

Tedavi süresince günlük ritim, QTc intervali, PR intervali ve QRS genişliği izlemi yararlı olabilir. Ancak teknisyen ve EKG cihazı kökenli bulaşları azaltmak adına, bu izlemin akış hızı ve derivasyonu standardize edilmiş yoğun bakım ve telemetrik monitörlerden ritim trase çıktıları alınarak yapılması

daha makul, güvenli ve maliyet etkin görünmektedir. EKG dışında, diğer uzun QT sendromlarında olduğu gibi, magnezyum ve potasyum düzeylerinin de izlenmesi ve ilaç dozlarının EKG intervallerindeki değişimlere göre ayarlanması da gerekebilir.

Sonuç olarak; kalp damar hastalığı bulunan COVID-19 hastalarında klinik tablo uygun olduğu sürece standart farmakolojik tedaviye devam edilmesi, klorokin kullanan hastalarda QTc intervalindeki uzama ve aritmik olaylara karşı dikkatli olunması önerilir.

Kaynaklar

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020 Mar 4. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020 Mar 5. [Epub ahead of print], doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.

3. 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.
4. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 - American College of Cardiology. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. Accessed Mar 24, 2020.
5. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020 Mar 20. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
6. COVID-19 Clinical Guidance For the Cardiovascular Care Team. ACC CLINICAL BULLETIN COVID-19. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/features/~//media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/2020/02/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf>. Accessed Mar 24, 2020.
7. Grudzinska FS, Dosanjh DP, Parekh D, Dancer RC, Patel J, Nightingale P, et al. Statin therapy in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond)* 2017;17:403–7.
8. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis* 2012;205:13–9.
9. Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int* 2014;2014:872370.
10. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep* 2017;7:9110.
11. Freeman ML, Sheridan BS, Bonneau RH, Hendricks RL. Psychological stress compromises CD8+ T cell control of latent herpes simplex virus type 1 infections. *J Immunol* 2007;179:322–8.
12. Gebhardt BM, Kaufman HE. Propranolol suppresses reactivation of herpesvirus. *Antiviral Res* 1995;27:255–61.
13. Segerstrom SC, Hardy JK, Evans DR, Greenberg RN. Vulnerability, distress, and immune response to vaccination in older adults. *Brain Behav Immun* 2012;26:747–53.
14. Sanders V, Kasprovicz D, Kohm A, Swanson M. Neurotransmitter receptors on lymphocytes and other lymphoid cells. In: Ader R, Felton DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001. p. 161–96.
15. Reed RG, Greenberg RN, Segerstrom SC. Cytomegalovirus serostatus, inflammation, and antibody response to influenza vaccination in older adults: The moderating effect of beta blockade. *Brain Behav Immun* 2017;61:14–20.
16. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020 Mar 18. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
17. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002867.
18. Shapiro M, Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget* 2017;9:6615–22.
19. Mathieu S, Pereira B, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular effects of hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:e80.
20. Mathieu S, Pereira B, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular effects of hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:e65.
21. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72–3.
22. Khobragade SB, Gupta P, Gurav P, Chaudhari G, Gatne MM, Shingatgeri VM. Assessment of proarrhythmic activity of chloroquine in in vivo and ex vivo rabbit models. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:116–24.
23. Arunachalam K, Lakshmanan S, Maan A, Kumar N, Dominic P. Impact of Drug Induced Long QT Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):384–90.
24. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* 2018;41:919–31.
25. Arunachalam K, Lakshmanan S, Maan A, Kumar N, Dominic P. Impact of Drug Induced Long QT Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med Res* 2018;10:384–90.
26. Charbit B, Rosier A, Bollens D, Boccara F, Boelle PY, Koubaa A, et al. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:76–82.

COVID-19 şüphesi veya kanıtlanmış enfeksiyonu olan hastayı değerlendirirken nelere dikkat edilmelidir?

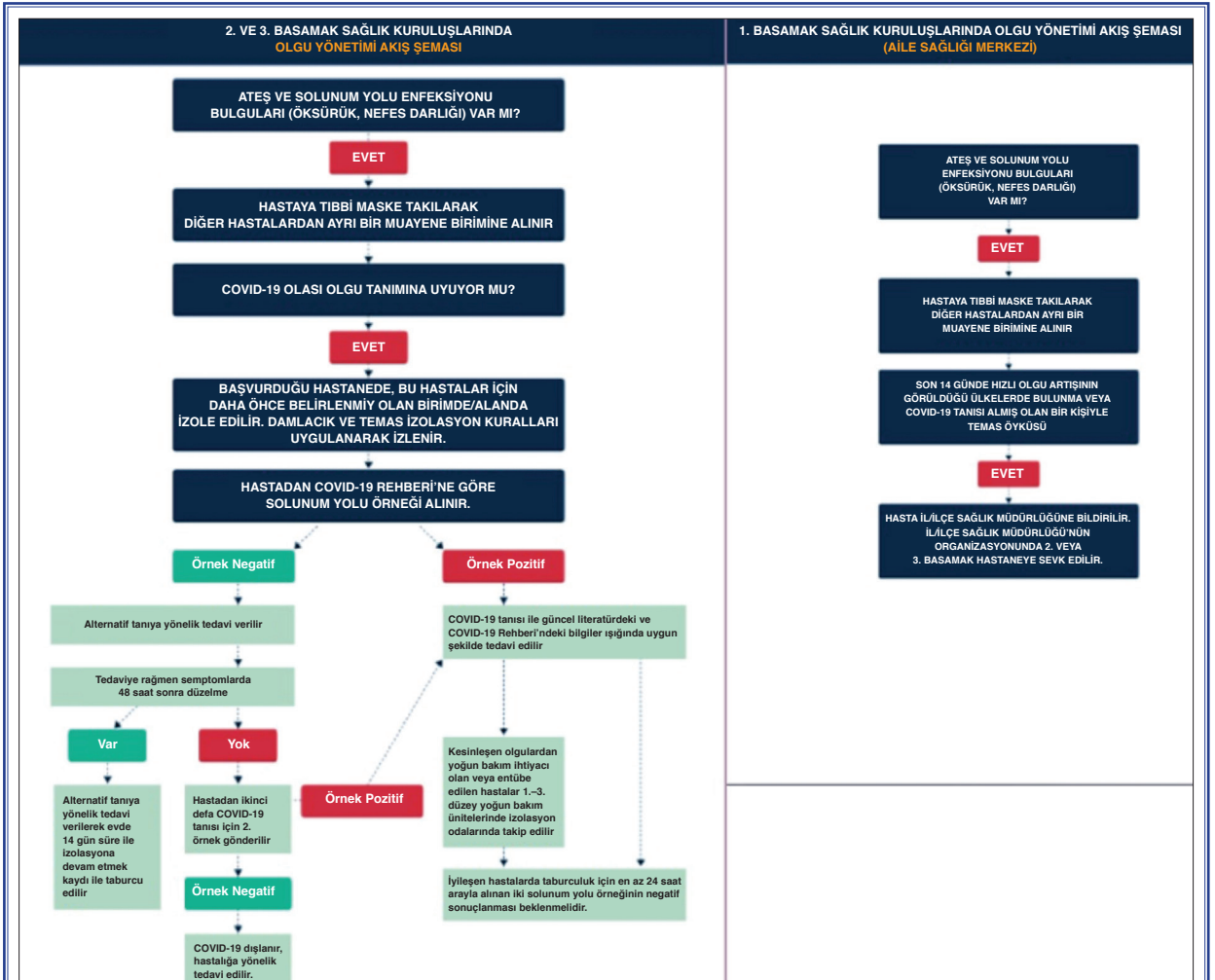
COVID-19 pandemisinden bugüne dek öğrendiklerimiz ışığında, kardiyoloji uzmanlarının şüpheli hastayla karşılaştıklarında nasıl yaklaşımları gerektiği ve acil servis, yataklı servis veya yoğun bakım koşullarında izlenen tanısı konmuş hastalardaki kardiyak/non-kardiyak değerlendirmenin nasıl olması gerektiği ile bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

Şüpheli hastaya yaklaşım

Şüpheli olgular, ilk temas formu doldurulduktan sonra tıbbi maske ile standart, damlacık ve temas izolasyon kurallarına uygun şekilde öykü ve bulguları

sonucu elde edilen veriler doğrultusunda Sağlık Bakanlığınca önerilen akış şeması takip edilerek değerlendirilir (Şekil 1).

2.-3. basamak hastanelerde izolasyon kuralları gözetilerek vital bulguları kaydedilir, laboratuvar testleri alınır, görüntüleme tetkikleri istenir ve solunum yolundan örneklemeleri yapılır (Şekil 2). Numuneleri alan, şüpheli hasta ile yakın temas (1m'den daha yakın) içinde olan sağlık personelinin koruyucu önlemler alması elzemdir. Kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır (Şekil 3). Örnekleme sonucu pozitif gelen



Şekil 1. Şüpheli COVID-19 olgusuna yaklaşım. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019-nCoV Hastalığı, Sağlık Çalışanları Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması), 2020.

Tablo 1. COVID-19 ile ilişkili klinik sendromlar

Komplike olmamış	Hastalar non-spesifik üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları tarifler, yaşlı ve immünsuprese hastalar atipik semptomlara sahip olabilir. Dehidratasyon, sepsis veya solunum sıkıntısı izlenmez.
Hafif pnömoni	Ağır pnömoni bulguları olmayan pnömoni formu
Ciddi pnömoni	Ateş, solunum yolu enfeksiyonu bulguları olup aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi: - SpO ₂ <%90 - Solunum sıkıntısı - Solunum sayısı >30/dk
Akut respiratuar distres sendromu (ARDS)	Başlangıç: Son 1 hafta içinde kötüleşen nefes darlığı Görüntüleme: Bilateral opasite (efüzyon ile açıklanamayan), lobar veya akciğer kollapsı veya noduler görünüm Ödem orijini: Kalp yetersizliği veya sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan solunum yetersizliği tablosu (ekokardiyografi ile altta yatan nedene yönelik objektif değerlendirme yapılarak kardiyak neden ekarte edilmelidir) Oksijenasyon: Hafif ARDS: 200 mmHg <PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 mmHg, (PEEP/CPAP ≥5 cmH ₂ O, ya da ventile edilmemiş Orta ARDS: 100 mmHg <PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 mmHg, PEEP ≥5 cmH ₂ O, ya da ventile edilmemiş Ciddi ARDS: PaO ₂ /FiO ₂ ≤100 mmHg, PEEP ≥5 cmH ₂ O, ya da ventile edilmemiş
Sepsis	Enfeksiyona karşı kontrolsüz immün yanıt neticesinde ortaya çıkan, hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu; değişken metal durum, solunum sıkıntısı/taşıpne, düşük oksijen saturasyonu, düşük idrar çıkışı, kalp hızında artış, nabızda zayıflama, soğuk ekstremiteler, düşük kan basıncı, koagülopati laboratuvar bulguları, trombositopeni, asidozis, laktat artışı, hiperbilirubinemi
Septik şok	mPAB ≥65 mmHg düzeyinde tutabilmek adına vazopressör kullanma gerekliliği oluşturan ve volüm resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon, serum laktat >2 mmol

*Inpatient Guidance for Treatment of COVID-19 in Adults and Children, Michigan Medicine University of Michigan, 2020.

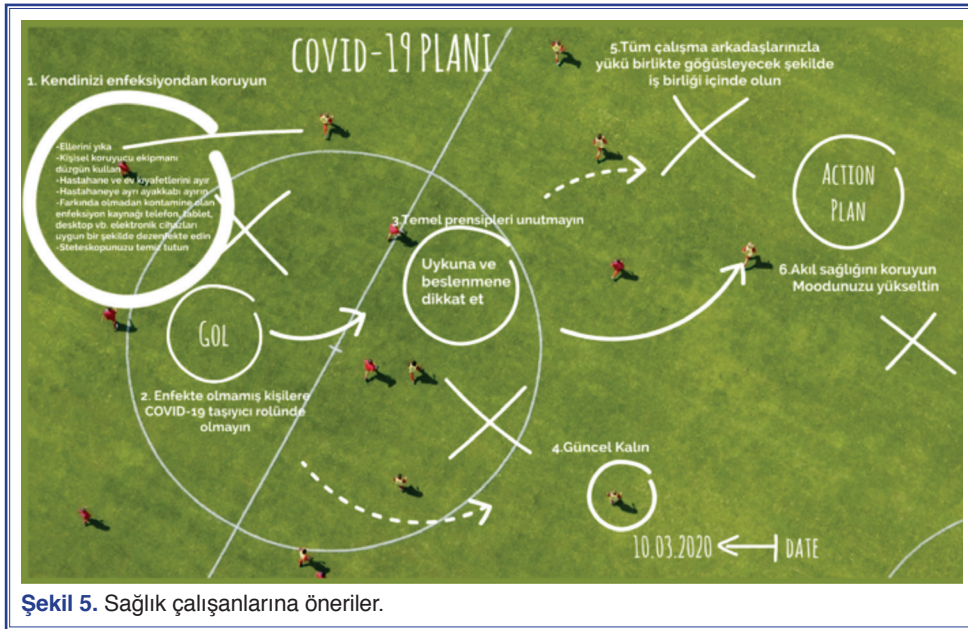
Tablo 2. Yoğun bakım ünitesi yatış endikasyonları

Solunum sayısı ≥30/dk
Solunum sıkıntısı
SpO ₂ <%90 (oda havası)
PaO ₂ <80 mmHg
PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg
Laktat >4 mmol/L
Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg, olağan SKB'dan >40 mmHg düşüş, ortalama arter basıncı <65 mmHg)
Akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografide bilateral veya multilobar tutulum
Böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, konfüzyon gibi organ disfonksiyonu
İmmünsupresif hastalık varlığı
Birden fazla özellikle kontrolsüz komorbidite varlığı
Troponin yüksekliği, aritmi bulguları

	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)
KVH Öyküsü (-)	Genel Önlemler - El yıkama - Uygun dezenfeksiyon - Yakın temastan kaçınma - Hastalık durumunda ev istirahati - Sosyal mesafe	KV sekeli göz önünde bulundur - Miyokardit - Kalp yetersizliği - Kardiyojenik şok - Akut koroner sendrom - Venöz tromboemboli - Stres kardiyomyopati
KVH Öyküsü (+)	KV Risk Sınıflandırması - Teletıp ve e-visit - Self/uzaktan monitorizasyon - Yüksek riskli hastaların ziyaretlerine öncelik verme - Kişisel koruyucu ekipman	Farkındalığı artırma - KV risklerin farkında olma - Yakın monitorizasyon KV ilaç etkileşimleri ve toksisitelere karşı temkinli olma

Şekil 4. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan/olmayan hastaların COVID-19(+) olma durumunda alınması gereken önlemler.

KY'nin enfeksiyon kliniği beraberinde kötüleşmesi sonucu meydana geldiği düşünülüyorsa da, yeni geli-



şen miyokart hasarı veya stres kardiyomiopatinin de etmen olabileceği akılda tutulmalıdır.^[6] KY tablosuna bağlı yüklenme kliniği ve viral pnömonilere bağlı akciğer tutulumunda ayırıcı tanıya natriüretik peptitler ve ekokardiyografi yardımı ile gidilebilir.

Sonuç

Hastalığın tanı aşamasından tedaviye kadar geçen süreçte rol oynayan tüm sağlık çalışanları yüksek bu-

laştırmacılığa sahip bu hastalık karşısında mücadelede ön saflarda yer almaktadır. Hastaların tedavi sürecinin aksamadan işlenmesini sağlamak için yapılması gereken, en başta kişisel koruyucu ekipmanlarının düzgün ve eksiksiz kullanımınıdır. Bu sayede sağlık çalışanları gerekli korunma önlemlerini alarak hem kendilerine bulaşı engellemiş, hem de yakın çevrelerine, sevdiklerine ve diğer hastalara portörlük etmemiş olur (Şekil 4, 5).

Kaynaklar

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology* 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
2. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med* 2016;129:446.e5–446.e21.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64.
4. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Mar 10. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
5. 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 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
6. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* 2015;54:2017–9.

COVID-19 şüphesi olan veya kanıtlanmış enfeksiyonu olan hastalara ne zaman ekokardiyografi yapılmalıdır? Ekokardiyografi yaparken nelere dikkat edilmelidir?

COVID-19 hastalarında, ekokardiyografi gibi hastayla yakın temasta gerektiren tıbbi işlemler sağlık çalışanları için önemli risk oluşturmaktadır. Enfeksiyon şüphesi ya da doğrulanmış hastalık nedeniyle yatan hastalarda ekokardiyografik incelemeler özellikle kardiyak tutulumun değerlendirilmesinde gerekli olabileceği için, işlemi gerçekleştirecek sağlık çalışanlarının da viral hastalığa karşı önlem alması şarttır. Bu önlem, sadece kendileri için değil, yakın çevreleri, aileleri ve diğer hastalar için de büyük önem arz etmektedir.^[1]

Endikasyonların özeti

Ekokardiyografik (transtorasik [TTE], stres, transezofageal ekokardiyografi [TÖE]) işlemlerin, özellikle net klinik faydalar sağlayacağı öngörülürse yapılması önerilir. Özellikle şüpheli hastalarda COVID-19 test sonucu belli değilse, ekokardiyografik işlemin mutlak gerekliliği sorgulanmalıdır. Ayrıca, önemli klinik endikasyonlar dahilinde bir kez ekokardiyografi yapılan hastalarda klinik gidişin değişmediği durumlarda ekokardiyografinin tekrarından kaçınılması önerilir. Örneğin; kalp yetersizliği (KY) bulgusu olanlarda, miyokart ve endokart tutulumu açısından sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekebilir.^[2] Ayrıca KY'ye bağlı volüm yükü değerlendirilmesi açısından inferiyor vena kava kollaps indeksi de ölçülebilir. Ekokardiyografi endikasyonları Tablo 1'de belirtilmiştir.^[3]

COVID-19 hastalarında yapılacak ekokardiyografi işlemleri elektif ve acil olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Salgının boyutuyla ilişkili olarak bazı sağlık merkezleri deneyimli sağlık ekibi ve tıbbi ekipman eksikliği sıkıntısı yaşayabilir. Özellikle bu durumda ekokardiyografik işlemlerin gerekliliği veya aciliyeti açısından triyaj yapılması önemlidir. Koşulların uygun olmadığı merkezlerde, hangi hastalara acil ekokardiyografi yapılması gerektiği tek tek olgu bazında değerlendirilmeli, hastaların klinik özellikleri, tıbbi geçmişi, diğer testlerin sonuçlarına göre işlemin aciliyetine karar verilmelidir.

Tablo 1. Ekokardiyografi endikasyonları

• TTE COVID-19 hastalarında rutin olarak yapılmamalıdır. Yatakbaşı ultrason/ <i>point of care</i> kardiyak ultrason şu durumların varlığında yapılmalıdır
Troponinde anlamlı artma veya azalma
Şok tablosu
Yeni tanı kalp yetersizliği (daha önce kalp yetersizliği olmaksızın)
Yeni ısrarcı aritmi
Önemli EKG değişiklikleri
• Anormal bulgular saptanırsa (yeni gelişen sol ventrikül EF < %50) detaylı geleneksel ekokardiyografi önerilebilir.
Hastanın kliniğinde değişiklik yoksa tekrar ekokardiyografi yapılması önerilmez.

TÖE, diğer endoskopik işlemlerde olduğu gibi aerosol oluşumuna neden olur ve hava yoluyla büyük miktarda virüs yayılım riskine sahiptir. TÖE endikasyonları çok iyi değerlendirilmeli ve çok gerekli olmadıkça ertelenmeli veya iptal edilmelidir. Daha net bilgi verebilecek alternatif inceleme modaliteleri (off-axis transtorasik ekokardiyografi vb.) akılda tutulmalıdır.

Ekokardiyografi nerede yapılmalıdır?

Taşınabilir ekokardiyografi cihazları, özellikle riskli hasta grubunda hastane içi viral yayılımın engellenmesi açısından önemlidir. Ekokardiyografi cihazları acil servis, yoğun bakım üniteleri, anjiyografi ve elektrofizyoloji laboratuvarlarında kullanılmakla beraber, dezenfeksiyonu ve sağlık ekibinin taşıma sırasındaki riskleri büyük hassasiyetle değerlendirilmelidir. Ayrıca, stres ekokardiyografi ve TÖE gibi tetkikleri COVID-19 hastalarına uygulamak kolay olmayabilir. Bu konuda da klinik fayda ve getireceği riskler iyi tartılmalıdır.

Ayaktan gelen hastalarda enfeksiyon riski değerlendirilmeli ve gerekli görüldüğünde karantina kuralları göz önünde bulundurulmalıdır. Şüpheli ve tanısı doğrulanmış hastalar için ayrı bir oda ve ayrı bir cihaz ayrılması enfeksiyon riskini azaltmada önemlidir.

Görüntüleme nasıl yapılmalıdır?

Protokol belirleme

Şüpheli veya kesin tanı almış COVID-19 hastalarında en sık ihtiyaç duyulabilecek olan yöntem TTE'dir. İlk aşamada önerilen yöntem, hastanın birincil doktoru tarafından (örneğin: yoğun bakım uzmanı) yatak başında soruna odaklanmış ekokardiyografik incelemedir (POCUS: point of care cardiac ultrasound veya FOCUS: Focused cardiac ultrasound).^[4] Bu inceleme önemli kardiyovasküler bulguların değerlendirilmesi, hastanın semptomlarına kardiyak kaynaklı patolojilerin katkısının incelenmesi ve ayrıntılı TTE ihtiyacı olan hastaların belirlenmesi içindir. Bu aşama diğer sağlık personelinin virüs maruziyetini ve ek cihazların kullanımını engellemek için özellikle önemlidir.

İnceleme sırasında mümkün olan en kısa sürede tanısal tüm pencerelerden görüntü almaya çalışılmalı, ekokardiyografinin tekrarlanmasına ihtiyaç veremeyecek şekilde uygun görüntüler elde edilmelidir. Her hasta için klinik özelliklere göre planlama yaparak işleme başlanması çok önemlidir. Gerekebilecek her ajan ve malzeme tetkikin yapılacağı odada hazır bulundurulmalıdır. Uzayan işlemlerin uygulayıcıyı ek riske maruz bırakacağı unutmamalıdır. Bu sürenin uzamaması ve tekrarlayan tetkiklerden kaçınılması için incelemenin eğitim gören kişiler veya deneyimsiz uygulayıcılar tarafından yapılmaması gereklidir.

Korunma

Personel

Görüntüleme, virüs yayılımının önlenmesinde kullanılan standart kurallara uyularak yapılmalıdır. Çok dikkatli ve sık el yıkanması hayatidir. Kişisel koruma ekipmanlarının (KKE) kullanım ilkeleri merkezler arası farklılık gösterebilir. Bazı merkezler hastaları risk kategorisine ayırırken, bazı merkezler şüpheli ve kesin olgulara aynı şekilde yaklaşmaktadır.

Risk gruplamasına göre düşük riskli hastalar; öksürük, ateş, dispne ve diyare gibi semptomları olmayan, enfekte kişilerle temas etmemiş ve son 14 gün içinde yüksek riskli bölgelere seyahat etmemiş olan hastalardır. Orta riskli hastalar; semptomu olan, ancak enfekte kişi ile temas ya da seyahat öyküsü olmayan hastalar ile semptomu olmayan ancak enfekte kişi ile teması ya da yüksek riskli bölgeye seyahat öyküsü

olan hastalardır. Yüksek riskli hastalar ise, semptomla birlikte enfekte kişi ile temas etmiş ya da yüksek riskli bölgeye seyahat etmiş hastalardır.^[5]

KKE tipleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

Standart önemler: El yıkama, el dezenfeksiyonu ve eldiven kullanımı

Damlacık önlemleri: Tek kullanımlık önlük, eldiven, bone, maske, göz koruma (siperlik)

Partikül önlemleri: Damlacık önlemlerine ek olarak özel maskeler (N-95 veya N-99) ve galoş.

COVID-19 şüphesi veya tanısı olmayan hastalarda TÖE gerekirse, standart önlemlere ek olarak damlacık önlemlerini de uygulamak düşünülmelidir. COVID-19 şüphesi/tanısı olan serviste yatmakta olan veya ayaktan izlenen hastalarda TTE sırasında damlacık önlemleri alınmalı, yoğun bakımda yatmakta olan, invazif veya non-invazif ventilasyon uygulanan hastalarda damlacık önlemlerine ek olarak özel maskeler de (N-95 veya N-99) kullanılmalıdır. COVID-19 tanısı/şüphesi olan hastalarda tüm TÖE işlemlerinde özel maskeler dahil KKE kullanılmalıdır (partikül önlemleri).

Ekipman

Yayılmının önlenmesinde, kullanılan ekipman hayati öneme sahiptir. Bazı merkezler prob ve cihaz konsolunu tek kullanımlık plastik kaplamakta, bazı merkezler şüpheli veya kesin tanı olgularda kullanılmak üzere cihazları ayırmaktadır. Ekokardiyografi cihazları ve problemler önerilen dezenfektanlarla özenle temizlenmelidir. İdeal olarak temizlik işlemi hasta odasında yapıldıktan sonra, koridorda tekrarlanmalıdır. Küçük ve taşınabilir cihazların temizlenmesi daha kolay olmakla birlikte, uygun kalitede görüntü sağlamayacak cihazlar tercih edilmemelidir. TÖE problemleri da hasta odasında temizlenmeli, daha sonra kapalı bir sistem içerisinde cihazın firmasının önerdiği dezenfeksiyon işlemi için uygun mekana taşınmalıdır.

Ekokardiyografi uygulama ve yorumlama, mutlaka gerekli personel ile sınırlandırılmalıdır. TÖE için uygulamada değişiklikler olabilmekle beraber, probu yönetecek en fazla 1 kişi, cihaz konsolunu yönetecek 1 kişi ile işlemin uygulanması, sedasyon için de 1 kişinin bulunması önerilmektedir. Tıp eğitimi çok önemli olmakla beraber, içinde bulunduğumuz koşullarda öğrencilere, araştırma görevlilerine bu hasta grubunda uygulamalı eğitim verilmemelidir.

COVID-19 komplikasyonlarından en fazla etkilenecek olan 60 yaş üstü, kronik hastalığı olan, immün suprese veya gebe personelin mümkün olduğunca hastayla doğrudan temasının sınırlanması önerilir.

Sonuç

COVID-19 salgını yaşadığımız bu zor günlerde, ekokardiyografi işlemini yapan sağlık personeli ve hastalarımız için riskleri en aza indirmek hayatidir.

Yayılmı önlemek için ekokardiyografinin kime, nerede ve nasıl yapılması gerektiği her hasta için ayrı ayrı gözden geçirilmelidir. Elektif veya hastanın tedavisini değiştirmeyecek işlemler mümkün olduğunca ertelenmelidir. Özellikle TÖE, yayılım yönünden yüksek risk taşır. Mümkünse TÖE'nin endoskopi için önerildiği şekilde negatif basınçlı odalarda yapılması daha uygun olabilir.^[6] Her koşulda, sağlık personeli kişisel korunma ekipmanlarının kullanımına en üst düzeyde özen göstermelidir.

Kaynaklar

1. Kirkpatrick J, MD, Kort S, MD, Hung J, Taub C, Swaminathan M, MD. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. March 2020. Available at: <https://www.asecho.org/ase-statement-covid-19/>. Accessed Mar 24, 2020.
2. 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.
3. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines.
4. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, Kimura BJ, Kort S, Labovitz AJ, et al. Recommendations for Echocardiography Laboratories Participating in Cardiac Point of Care Cardiac Ultrasound (POCUS) and Critical Care Echocardiography Training: Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.echo.2020.01.008.
5. Razai MS, Doerholt K, Ladhani S, Oakeshott P. Coronavirus disease 2019 (covid-19): a guide for UK GPs. *BMJ*. 2020 Mar 5. [Epub ahead of print], doi: 10.1136/bmj.m800.
6. Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc* 2020 Mar 13. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.gie.2020.03.019.

Hangi hastalar teletıp ile izlenebilir? Klinik araştırmalara katılmış hastalara ne yapmalıdır?

COVID-19 pandemisinde teletıp uygulaması, eğitim faaliyetleri, klinik araştırmalar ve etik

Bir pandemi ile karşılaşan tıp dnyası, bir yandan COVID-19 hastalarıyla uğraşırken diğer taraftan hastalığın yayılmaması için gerekli önlemleri almaya çalışmaktadır. Hastanelere acil olgular dışındaki hastaların başvurusu mümkün olduğunca kısıtlanmış da, COVID-19 tanısı olmayan hastaların sağlık hizmetlerinin olabildiğince devam ettirilmesi gereklidir. Ayrıca, sağlık hizmeti veren personelin mesleki eğitiminin de sürdürülmesi elzemdir. Tıp Fakülteleri ve Eğitim-Araştırma Merkezlerini ilgilendiren bir diğer sorun, eğitim ve bilimsel araştırma faaliyetlerinin devam etmesi gereğidir. Teletıp uygulamaları; bu zorlu koşullarda hem 'online' olarak hasta bakımının sağlanması, hem eğitimlerin devam etmesi, bilimsel verilerin tartışılması ve olguların değerlendirilmesine olanak sağlayarak enfeksiyonun yayılmadan hizmetlerin devam etmesini sağlayacaktır. Doğal olarak, hastanelerin çoğunda halihazırda böyle bir sisteme 1–2 günde geçmek mümkün değildir. Her şeye rağmen, mevcut altyapı hızla değerlendirilerek basit çözümlerle acilen sistemi başlatmak gerekmektedir.

COVID-19 pandemisinde teletıp uygulamaları

Ülkemizde ve dünyada hızla yayılan COVID-19 salgınının ana bulaş kaynaklarından biri, hastane ve diğer sağlık kuruluşlarıdır. Hem bulaşıcılığı azaltmak, hem de sağlık personelinin daha etkin kullanımını sağlamak amacıyla yüz yüze olan klasik hasta hekim ilişkisinin yerine özellikle kriz zamanlarında uzaktan triyaj ve hastalık yönetiminin yapılabilereği teletıp uygulamaları gündeme gelmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmamış ve mevcut kronik hastalıkları nedeniyle sağlık hizmeti almakta olan hastaların hem COVID-19 riskini en aza indirmek, hem de tedavilerini optimal şekilde devam ettirebilmek için teletıp teknolojilerinden yararlanılabilir.

Teletıp uygulamalarının sağlık sistemine entegrasyonu hem acil koşullarda hem de kronik hastalıkların yönetiminde bazı ülkelerde denenmiştir. Örneğin 2003'de SARS pandemisinde Çin, teletıp uygulamalarını kullanmaya çalışmış ve sonraki dönemde bu konu üzerine yatırımlarını artırmıştır.^[1] COVID-19

pandemisi sırasında Singapur, teletıp uygulamalarını kullanarak triyaj sistemini kolaylaştırmış ve çeşitli "chatbot" yazılımları geliştirerek enfeksiyonunun yayılmasını engellemeye çalışmıştır.^[2] Pandemi ve epidemi dönemleri dışında kronik hastalıkların izleminde uygulanan teletıp stratejileri hem hasta uyumu ve memnuniyeti açısından iyi sonuçlar vermiş, hem de etkililik açısından klasik yönetim stratejileri ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur.^[3]

Çalışmalar ve klinik deneyimlerden gelen olumlu verilere rağmen, teletıp uygulamaları mevcut COVID-19 pandemisi gibi acil durumlarda kullanılmak üzere hazır hale getirilememiştir. Bu durumun nedenleri arasında; i) teletıp uygulamalarının klasik hasta-hekim ilişkisini tamamen yıkararak yepyeni bir sistem oluşturacak olması ve bu değişikliğe sağlık otoritelerinin, hekimlerin ve hastaların direnci, ii) Uzun dönemde sağlık harcamalarını ciddi anlamda azaltabilecek potansiyeli olmasına rağmen, teletıp sistemlerinin yazılım ve sağlık sistemine entegrasyonu sırasındaki maliyetlerinin fazla görölmesi ve gerekli yatırımların yapılmaması ve iii) Sağlık personelinin teletıp uygulamaları konusunda farkındalıklarının ve eğitimlerinin yetersiz olması yer almaktadır.^[4]

COVID-19 pandemisi sırasında teletıp uygulanabilecek hasta grupları

Enfeksiyöz pandemileri sonlandırmada en etkili strateji bulaşıcılığı olabildiğince azaltmaktır. Teletıp uygulamalarının bu konuda sağlık sistemine potansiyel yararı büyüktür. Öncelikle yaşlı ve/veya komorbit hastalıkları bulunan bireylerin kendilerini katı bir şekilde izole etmeleri, SARS-CoV-2 bulaşının engellenmesi ve mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. Evde izolasyon sırasında COVID-19 düşündüren semptomların gelişmesi durumunda teletıp uygulamaları yardımıyla ilk triyajın uygulanması sağlık kuruluşlarında bu kişilere SARS-CoV-2 bulaş riskini azaltacaktır. Ayrıca, ilk triyaj sırasında COVID-19 riskinin yüksek belirlenmesi ya da enfeksiyonun doğrulanması durumunda bu hastalar doğrudan sağlık kuruluşlarındaki izolasyon alanlarına alınabilecek, böylece acil serviste diğer hastalara olası SARS-CoV-2 bulaşı engellenmiş olacaktır.

Teletıp uygulamalarının COVID-19 pandemisi sırasında bir başka kullanım alanı ise komorbid durumları ya da yaşları nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu açısından yüksek risk grubunda bulunduğu ya da COVID-19 test sonucu pozitif saptanıp semptomu olmaması ya da hafif semptomları olması nedeniyle evde izole durumda olan hekimlerin sağlık hizmeti vermeye devam etmesidir. Ne yazık ki, birçok ülkede SARS-CoV-2 virüsü saptanan kişi sayısı on binlerle ifade edilmektedir ve bir çok sağlık sistemi hem ekipman hem de insan kaynağı açısından bu yükün altından kalkamamaktadır. Bu nedenle, hastalığı hafif geçiren sağlık çalışanlarının karantina altında teletıp aracılığıyla sağlık hizmeti vermeye devam etmesi gerekebilmektedir.

Çin'den gelen verilere göre COVID-19 pozitif hastaların %3.8'i sağlık çalışanıdır ve bu hastalardan %5'i hayatını kaybetmiştir.^[5] COVID-19 ile mücadelede ön cephede sağlık çalışanları yer almaktadır ve bu mücadelenin en az birkaç ay sürmesi beklenmektedir. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının SARS-CoV-2 bulaşından korunması için bütün önlemler alınmalıdır. Bilindiği üzere SARS-CoV-2 bulaşı en sık damlacık ve temas yoluyla olmaktadır. COVID-19 şüpheli ya da doğrulanmış hastaların günlük vizitlerinin teletıp yardımıyla yapılması diğer klasik korunma stratejilerine ek olarak bulaş riskini azaltmakta yararlı olabilir.

Kronik kalp hastalıklarından hipertansiyon, kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon gibi uzun süreli izlem gerektiren durumlar, pandemi döneminde, teletıp uygulamaları ile yönetilebilir. Kronik komorbid durumu bulunan hastalar, hem COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlık, hem de COVID-19 prognozu açısından en riskli grubu oluştururlar. Hastaların mevcut tedavilerinin aksamaması ve COVID-19 bulaş riskini en aza indirmek açısından teletıp uygulamaları yararlı olabilir. Varfarin polikliniklerinde de sonuçlar benzer şekilde web üzerinden veya telefonla değerlendirilebilir.

Teletıp uygulamasının en kısıtlayıcı yönü; sadece öykü ve laboratuvar sonuçlarına dayalı olması, fizik bakı içermemesidir. Fizik bakısı yapılmadan hastanın yönlendirilmesi her koşulda olası olmadığından etik sorunlarla karşılaşmamak için hekimlerin hastalara veya sisteme verdikleri beyanatlarda dikkatli olmaları gerekmektedir.

COVID-19 pandemisi sırasında tıp eğitiminde teletıp uygulamaları

Hızla artan COVID-19 olgu sayılarıyla beraber

Amerikan Kardiyoloji Derneği (ACC) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) önümüzdeki aylarda yapılması planlanan toplantı ve kongreleri ileri tarihe ertelemiş ya da iptal etmiştir. Türk Kardiyoloji Derneği de benzer şekilde iki toplantısını ileri bir tarihe ertelemiştir. Yıpratıcı bir süreç olmasına rağmen tıp öğrencilerinin ve hekimlerinin eğitimlerine devam edilmesi zorunluluğu da bir gerçektir. ACC bazı toplantılarını sanal ortamda gerçekleştirmeye başlamıştır (<https://www.ohioacc.org/2020-spring-summit/>) ve önümüzdeki aylarda bu uygulamanın yaygınlaşması beklenmektedir.

Birçok tıp fakültesi, öğrenci ve akademisyen eğitimlerini online platformlara taşımaya başlamıştır. Ancak, her eğitim kurumu bu ani duruma hazırlıklı olmayabilir. Salgın süresince teması ve bulaşı engellemek için bütün toplantı ve eğitimlerin video-konferans uygulamaları kullanılarak sanal ortamda yapılması gereklidir. Bu amaçla kullanılacak ücretsiz programlar ve uygulamalar mevcuttur. Bu uygulamaların kullanımları oldukça kolay olup, gereğinde 50 kişilik gruplarda toplantı yapmak ve ekran paylaşımı sağlanabilmektedir. Aşağıda bu amaçla kullanılacak uygulamaların indirilebileceği linkler bulunmaktadır.

- 1) Zoom.us : <https://zoom.us/download>
- 2) Microsoft Teams: <https://teams.microsoft.com/downloads>
- 3) Cisco Webex: <https://www.webex.com/downloads.html/>
- 4) Microsoft Skype: <https://www.skype.com/tr/get-skype/>
- 5) GoToMeeting: <https://www.gotomeeting.com/en-tr/try>
- 6) GoogleHangouts: <https://hangouts.google.com/>

COVID-19 pandemisi sırasında klinik araştırmalar ve etik

Tüm dünya ile birlikte ülkemizde de etkileri görülen COVID-19 pandemisinin ülkemizde yürütülen klinik araştırmalar üzerine de etkisi olabileceği ve bu konuda da önlemlerin alınması gerekeceği öngörülmelidir. Bu bağlamda Mart 2020'de FDA, COVID-19 pandemisi sürecinde randomize kontrollü çalışmalara (RKÇ) yönelik bir kılavuz yayınlamıştır. (<http://www.klinikarastirmalar.org/upload/documents/Clinical-Trial-Conduct-during-COVID-19-Direct-to-Final-3-17-20.pdf>) Sağlık Bakanlığı TİTCK da 20

Mart 2020 tarihinde COVID-19 pandemisi nedeniyle klinik araştırmalarda alınacak tedbirlere ilişkin bir genelge yayınlamıştır (<https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/8ca5ea8c-4933-446c-acd5-de9384385f03.pdf>).

- Halihazırda devam eden klinik araştırmalarda nasıl bir yol izlenmeli?

Özellikle aktif olarak devam eden RKÇ'lerde– özellikle nadir hastalıklar açısından–ilaa erişimin hastalar için hayati önem taşıyabileceği aşıkardır. Ancak, hastanelere çalışma hastalarının gelmesi yine COVID-19 bulaş riskini artıracaktır. Bu nedenle, teletıp veya telefon kullanılarak ziyaretlerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Öte yandan, ilaçların özel kurye aracılığı ile doğrudan hastaların adreslerine gönderilmesi de en akılcı çözümdür. Nitekim, gerek FDA kılavuzu, gerekse Sağlık Bakanlığı TITCK 20.03.2020 tarihli genelgesi, mümkün olduğunca RKÇ'lerin devamının sağlanması, insan temasının azaltılarak bulaşın engellenmesi ve teletıp vb. altyapıların kullanılmasını önermektedir. Doğal olarak, her görüşme hasta dosyasında ayrıntılı olarak kayıt altına alınmalıdır.

COVID-19 pandemisine istinaden RKÇ'de yaşanabilecek bir diğer olası sorun da, kullanılacak etken maddelerin immünsüpresif etkili olması veya COVID-19'a karşı verilen ilaçlarla etkileşme riskidir. TITCK, bu süreçte öncelikli olarak destekleyicilerin devamlı olarak bir risk değerlendirmesi yapmasını ve araştırmalarını buna göre organize etmelerini ve sürekli güncellemelerinin gerektiğini vurgulamaktadır. Bu risk değerlendirmesi COVID-19 kaynaklı öncelikler ve aciliyet göz önünde bulundurularak yapılmalı; araştırma merkezlerinin yükü azaltılmalı ve sosyal izolasyon kurallarına uyulması sağlanmalıdır. TITCK'ya göre ilk göz önünde bulundurulması gereken konu gönüllülerin güvenliliğidir. COVID-19 nedeniyle alınan genel tedbirlere uyulmalı ve araştırma ekibinin iş yükünü azaltmaya yönelik önlemler de alınmalıdır. Risk değerlendirilmesine göre de gerekli görülmese durumunda (immünsüpresif ürünlerin kullanıldığı araştırmalar gibi) araştırmanın geçici olarak durdurulması (yeni gönüllülerin araştırmaya alınmasının durdurulması veya araştırmanın uygulama safhasında olan gönüllülerin tedavisinin kesilmesi gibi) veya araştırmanın erken sonlandırılması gündeme gelmelidir.

Acil duruma istinaden, bu güvenlik önlemleri etik kuruldan ve TITCK'dan onay almadan uygulanabilir. Yine de, koşullar düzene girdikten sonra gerekli bildi-

rimler yapılmalıdır. Süreçte alınacak önlemler nedeniyle normalden daha fazla protokol sapması/ihlali gerçekleşmesi olasıdır. Sapma/ihlallerin COVID-19 önlemleri nedeni ile olması durumunda bu sapma/ihlallerin etik kurula ve TITCK'ya bildirilmesine gerek yoktur.

- Pandemi ortamında etik kurulların toplanması ve alınan kararlar

COVID-19 kaynaklı öncelikler, alınan önlemler ve çeşitli gereklilikler nedeniyle etik kurula yapılacak araştırma başvuruları ve etik kurul işleyişine yönelik olarak içerisinde bulunduğumuz dönemi kapsayacak şekilde çeşitli düzenlemeler yapılması zorunlu bir hal almıştır. TITCK, bu süreçte etik kurul üyelerinin güvenliğinin sağlanması ve özellikle hekimlerin olası COVID-19 salgını kaynaklı iş yükü artışı göz önünde bulundurulmak kaydıyla, mümkün olduğunca araştırma süreçlerinin sekteye uğramamasına yönelik planlamalar yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. TITCK'ya göre bu aşamada ilk göz önünde bulundurulması gereken konu yine gönüllülerin güvenliğidir. COVID-19 salgını nedeniyle alınan genel tedbirlere uyulabilmesi için yüz yüze toplantılar yerine etik kurul toplantıları online olarak gerçekleştirilebilir. Online olarak gerçekleştirilen toplantılar için mümkün olan durumlarda etik kurul karar formları üyeler tarafından ayrı ayrı ya da tek formda tüm üyelerin imzası olacak şekilde elektronik olarak imzalanabilir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, online olarak gerçekleştirilen toplantılarda karar formu üyeler arasında dolaştırılarak ıslak imzalar tamamlanmalıdır. 'Aslı gibidir' onayı bir üst yazı ile etik kurul başkanı tarafından elektronik imza ile yapılabilir ve başvuru sahiplerine e-posta ile iletilebilir. Bu süreçte araştırma başvuruları etik kurul tarafından elektronik imzalı olarak e-posta yoluyla alınabilir. Genel güvenlik ve sosyal izolasyon kuralları göz önünde bulundurularak ıslak imzalı dokümanlar kargo / kurye ile kabul edilebilir.

- COVID-19 olgularına yönelik paylaşım, araştırmalar ve denemeler

COVID-19 salgını ile ilk karşılaşan Çin başta olmak üzere, ülkeler hızla verilerini paylaşmaya başlamış, hatta 10–20 olguluk, bazen daha az olgudan hastadan oluşan RKÇ'ler yayımlanmıştır. Bu paylaşımları dergiler ard arda en hızlı şekilde yayımlayarak insanlarda yardım etmeye çalışmaktadır. Ülkemizde de verilerin, deneyimlerin paylaşımı çok önemli olup pek çok hekime ve hastaya yardımcı olacaktır. Zira, virüs

farklı genetik yapıya sahip etnik gruplarda veya hasta gruplarında farklı davranabileceği gibi tedavilerin etkinliğinin de farklılığı olası olabilir.

Doğal olarak pandemi ortamında yapılacak çalışma ve olgu sunumlarına dair cevaplanması gereken önemli konular da söz konusudur.

COVID-19 hastalarına ait verilerin paylaşımı için hasta onamı gerekiyor mu?

7 Nisan 2016 tarihli Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu, hastayı tanımlayacak bilgilerin gizlenmesi (anonimleştirilmesi) koşulu ile tıbbi bilgilerin paylaşımına engel değildir. Yani, hastadan onay alınamayacak koşullarda veri paylaşımı hasta adı ve tanınmasını kolaylaştıracak bilgiler saklanarak yapılmasında sakınca yoktur.

COVID-19 hastalarına uygulanacak ama etkinliği bilinmeyen ilaçlar için hasta onamı alınmalı mıdır?

COVID-19'a karşı bilinen etkin tedavi olmaması nedeniyle olası etki mekanizmaları göz önüne alınarak uygulanan ilaçlar, bir araştırma olarak değil 'deneme' olarak kabul edilmelidir. COVID-19'a karşı denenen bu ilaçlar, hali hazırda başka endikasyonlarda onaylı olarak rutin kullanımda olduklarından pandemi sürecinde uygulanmasında ilave onam gerekmemektedir. (Bu alanda etik kurallar üzerine daha fazla bilgi için <https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>).

COVID-19 hastalarında denenen ilaçlara ait sonuçların yayınlanması için etik kurul onayı gerekli midir?

Tedavisi olmayan ölümcül tabloya yol açan bir virüse karşı mücadelede denenen ilaçların olumlu

veya olumsuz sonuçlarının en hızlı şekilde dünya ile paylaşılması gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü de 2016'da yayınladığı 'Bulaşıcı hastalık salgınlarında etik sorunların yönetimine dair kılavuzda' (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>) akut bir halk sağlığı durumunda herhangi bir bilgi üretimi yapan her araştırmacının, yeterli kalite kontrolü yapılmak koşulu ile ön sonuçlarını paylaşmakla yükümlü olduğunu vurgulamaktadır. Bu nedenle, yine hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına izin vermeyecek şekilde; bilgiler, çalışmalar, olgu sunumu veya olgu serileri hasta onamı almadan paylaşılabilir. Deneme sonuçları geriye dönük olarak elde edileceğinden bunların yayınlanması için etik kurul şartı pandemi sürecinde askıya alınabilir. Ne olursa olsun, etik kurallar ihlal edilmemeli, yeterli veri kalite kontrolü yapıldıktan sonra yayınlanmalıdır.

Sonuç

COVID-19 gibi pandemi ve sağlık açısından global krizlerin ne zaman meydana geleceğini saptayabilmek mümkün değildir. İnsanlık tarihinde COVID-19 ne ilk, ne de son pandemidir. Sağlık sistemleri olarak hem küresel çapta, hem de ülke olarak krizlerle mücadele stratejimizi belirlemek ve ona göre önlemler almak zorundayız. Teletıp gibi dijital teknolojilerin sağlık sistemine entegrasyonunu bir an önce gerçekleştirmek için gerekli teknoloji altyapısını oluşturmalı, sağlık çalışanlarına bu konuda eğitimler vermeli, toplum ile sağlık çalışanlarında farkındalığı artırmalı ve en önemlisi sağlık otoriteleri, teknoloji şirketleri ve fikir liderlerinin bir araya gelmesini sağlayarak dijital teknolojilerinin entegre edildiği uzun süreçli bir sağlık sistemi yeniden yapılanmasının hazırlığını yapmalıyız.

Gerek teletıp uygulamalarında, gerekse pandemi sürecindeki eğitim-araştırma faaliyetlerinde etik kurallara uyum göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

1. Zhao J, Zhang Z, Guo H, Li Y, Xue W, Ren L, et al. E-health in China: challenges, initial directions, and experience. *Telemed J E Health* 2010;16:344-9.
2. Priya S. Singapore government launches COVID-19 chatbot. Available at: <https://www.opengovasia.com/singapore-government-launches-covid-19-chatbot/>. Accessed Mar 24, 2020.
3. Ignatowicz A, Atherton H, Bernstein CJ, Bryce C, Court R, Sturt J, et al. Internet videoconferencing for patient-clinician consultations in long-term conditions: A review of reviews and applications in line with guidelines and recommendations. *Digit Health* 2019;5:2055207619845831.
4. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMp2003539.
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 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2648.