**Coronavirüsler ve Kardiyovasküler Sistem: Akut ve Uzun Vadeli Etkileri**

 *(Mayıs 2020)*

***Giriş-*** Yakın zamanda ortaya çıkan COVID-19 pandemisi, yeni virüs enfeksiyonları salgınlarına karşı savaşta bir başka zorluk oluşturmakta , ve dünyada uluslararası öneme sahip acil bir halk sağlığı durumu ilan edildi.

Şiddetli akut solunum sendromu (SARS [severe acute respiratory syndrome]), Orta Doğu solunum sendromu (MERS [Middle East respiratory syndrome]) ve H1N1 influenza dahil önceki epidemiler sırasında çok şey öğrenildi ve akciğer dışı manifestasyonlar sık görüldüğünden, tüm sağlık sistemi üzerine yüklerinin olduğundan az tahmin edilebileceği kabul edilmektedir**1**.

Pnömoninin akut ve kronik ve rölatif iskemi, sistemik inflamasyon ve patojen aracılı hasar gibi çeşitli mekanizmalardan kaynaklanan akut kardiyovasküler (KV) komplikasyonları yaygındır.

Bununla birlikte, viral epidemilerin ardından KV prezentasyonları ile ilgili yalnızca sınırlı sayıda yayınlanmış veri bulunmaktadır.

**Solunum Yolu Virüsü Enfeksiyonunun Son Salgınlarına Epidemiyolojik Genel Bakış**

Solunum virüsü enfeksiyonu, insandan insana hızlı solunum yolu bulaşmasının bir sonucunda önemli bir küresel pandemi kaynağı olmuştur. Son yirmi yılda, koronavirüsler ve grip virüsleri dünyayı birkaç kez vurarak önemli ölüm oranlarına, ekonomik kayıplara ve küresel paniğe neden oldu. 2002'deki SARS salgını 29 ülkede 8000'den fazla hasta arasında 916 ölümü tetikledi, ardından 2012'de ortaya çıkanMERS 27 ülkedeki 2254 hastada en az 800 ölümle sonuçlandı**2**. Koronavirüslerin yanı sıra, kuş ve domuz gribi (influenza’sı) küresel halk sağlığı için bir endişe kaynağı olmaya devam ediyor - yalnızca 2009- H1N1 pandemisi tekbaına, dünya çapında 18.500 laboratuvar onaylı ölüm ve solunum hastalığından 200.000'den fazla ölüm oldu (epidemiyolojik modellemeye dayalı olarak)**3**.

2019'un sonlarında, Çin'in Vuhan kentinde değişen keskinlikte ve etiyolojisi bilinmeyen pnömoni ile bulunan bir hasta kohortu ile Çin COVID-19'un başlangıcını haber verdi.

* Ağutos 2021 itibarı ile dünya genelinde vaka sayısı 185 milyonu geçmiştir. 4 milyon 2 bin 677 kişi hayatını kaybetti, iyileşen hasta sayısı 169 milyon 366 bin 727 kişiye ulaştı. Sağlık Bakanlığı: Türkiye'deki toplam Kovid-19 vaka sayısını 1 milyon 748 bin 567, vefat 15 bin 751 bildirildi

COVID-19'un SARS ve MERS'ten daha fazla bulaşıcılığı ve daha düşük ölüm oranına sahip olduğu görülse de, hastalık ile ilgili birçok belirsizlik (enfeksiyon yolu, viral evrim, salgın dinamikleri, uygun anti-viral tedavi ve hastalık kontrolü stratejileri dahil) devam etmektedir.



(Enlarge Image)



**Figür: COVID-19 ve solunum yolu virüsü enfeksiyonunun kardiyovasküler sonuçlarının bugünkü küresel dağılımı.** **(A)** 16 Mart 2020'de COVID-19'un küresel dağılımı (*şekil kaynağı:* Dünya Sağlık Örgütü'nden COVID-19 durum raporları). **(B)** Solunum yolu virüsü enfeksiyonunun doğrudan ve dolaylı KV sonuçları.

 (Eur Heart J. 2020;41(19):1798-1800.)

**Solunum Virüsü Enfeksiyonunun Kardiyovasküler Komplikasyonları**

Miyokardit, AMİ ve KY alevlenmesi dahil influenza enfeksiyonunun KV komplikasyonları, önceki tarihsel salgınlar sırasında iyi tanınmıştır ve mortaliteye önemli katkı sağlar**4**. Benzer şekilde, önceki koronavirüs salgınları, anlamlı KV komorbidite ve komplikasyon yükü ile ilişkilendirilmiştir (**Tablo 1**). Ayrıca, önceden bulunan KV hastalıklar hastalarda primer solunum sendromunun şiddeti ve olumsuz sonuç riskini artmaktadır**11**.

|  |
| --- |
| Tablo 1.  Koronavirüs enfeksiyonunun akut KV manifestasyonlarını ve bunların klinik sonuçlarını ele alan temsili çalışmalar: |
| **Salgınlar** | **İlk yazar ve kohort boyutu** | **Kardiyovasküler manifestasyonlar** | **sonuçlar** |
| **SARS** | Yu *et al*.5 (*n* = 121) | Hipotansiyon, taşikardi,bradikardi, kardiyomegali ve aritmi. | Çoğunlukla geçici |
|   | Pan *et al*.6 (*n* = 15) | Kardiyak arrest | Ölüm |
|   | Li *et al*.7 (*n* = 46) | Ekokardiyografide sistolik tutulum olmaksızın subklinik diyastolik bozukluk | Klinik iyileşmede geri dönüşümlü |
| **MERS** | Alhogbani8 (*n* = 1) | Akut miyokardit ve akut başlangıçlı kalp yetmezliği | Kurtuldu/iyileşti. |
| **COVID-19** | Huang *et al*.9 (*n* = 41) | Beş hastada miyokard hasarı (yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I ile kendini gösterir) | 4 hasta yoğun bakıma alındı |
|   | Wang *et al*.10 (*n* = 138) | Akut kalp hasarı (%7.2), şok (%8.7) ve aritmi (%16.7) | Çoğu hasta yoğun bakıma ihtiyaç duydu |

 (Eur Heart J. 2020;41(19):1798-1800).

**-** SARS hastalarında hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, aritmi ve hatta ani kardiyak ölüm yaygındır.

- EKG değişiklikleri ve troponin yükselmesi, altta yatan miyokarditin işaretini verebilir ve ekokardiyografi sıklıkla subklinik SV diyastolik bozukluğunu gösterir (sistolik bozukluğu ve düşük EF'si olanlarda mekanik ventilasyon ihtiyacı olasılığı daha yüksektir)**7,12**.

* + Erken COVID-19 vaka raporları, altta yatan rahatsızlıkları olan hastaların komplikasyon veya ölüm açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir - hastaneye yatırılan hastaların %50'sine varan oranda kronik tıbbi bir hastalığı vardır (%40 KV veya serebrovasküler hastalık). Bugüne kadar yayınlanan en büyük COVID-19 klinik kohortunda, akut kardiyak hasar, şok ve aritmi sırasıyla hastaların %7,2'sinde, %8,7'sinde ve %16.7'sinde mevcuttu **10**, ve yoğun bakım gerektiren hastalar arasında bu komplikasyonlar daha yüksek prevalansa sahipti.

**Viral Patoloji ve Kardiyovasküler Sistem ile Bağlantıları**

Kronik kardiyovasküler hastalık, metabolik talepte enfeksiyon kaynaklı artış ile azalmış kardiyak rezerv arasındaki dengesizlik (oksijen isteği**↑** / sunumu**↓**) sonucunda viral enfeksiyon durumunda anstabil hale gelebilir. Koroner arter hastalığı ve KY olan hastalar, viral olarak indüklenen sistemik inflamasyona sekonder koroner plak rüptürünün bir sonucu olarak özellikle risk altında olabilir.

* + *Bu hastalarda aşağıdaki gibi “Plak stabilize edici ajanları (aspirin, statinler, beta blokerler ve ACE inhibitörleri) olası bir tedavi strateji olarak önerilmiştir.*
	+ *Sistemik inflamasyonun pıhtılaştırıcı (Prokoagulan) etkileri****13*** *stent trombozu olasılığını artırabilir; dolayısı ile daha önce koroner girişim öyküsü olanlarda trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesi ve yoğun anti-trombosit tedavisi düşünülmelidir.*
* COVID-19'un altında yatan beta-koronavirüs virüsü, SARS ile aynı türden türemiştir ve yakın zamanda SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV, uygun viral reseptörler, özellikle ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)'yi eksprese eden (dışavuran) hücrelere bağlanır**14**. ACE 2 ayrıca kalpte de eksprese edilir ve koronavirüsler ve kardiyovasküler sistem arasında bir bağlantı sağlar. Murin (fare, sıçan gibi kemiriciler) modelleri ve insan otopsi örnekleri, SARS-CoV'nin miyokardiyal ve pulmoner ACE2 yollarını azaltarak düzenleyebilidiğini gösterdi , böylece miyokardiyal inflamasyona, akciğer ödemine ve akut solunum yetmezliğine aracılık eder**15**. SARS hastalarının akciğerler ve diğer organlarında proinflamatuar sitokinler artırılarak düzenlenir, ve “sistemik inflamatuar cevap sendromu” ciddi olgularda çoklu organ yetmezliği (genellikle kalbi içeren) için olası bir mekanizma sağlar.

**Kardiyovasküler Hastalık Riski Devam Eder mi?**

Artmış sistemik inflamatuar ve pro-koagülan aktivite, indeks enfeksiyonunun çözülmesinden çok sonra *“toplum kökenli pnömoni”* nedeniyle hastaneye yatırılmaya devam edebilir.

* + Pnömoninin klinik etkileri, 10 yıllık takibe kadar artan KV hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir**16** ;Solunum yolu virüsü salgınları yoluyla enfekte olan vakaların benzer olumsuz sonuçlarla karşılaşması muhtemeldir.
	+ Kortikosteroidlerin tedavi amaçlı kullanımı, olumsuz kardiyovasküler olayların olasılığını daha da artırır.

Bununla birlikte, solunum yolu virüsü epidemilerinden kurtulanlarla ilgili uzun vadeli takip verileri azdır. SARS'tan kurtulan 25 kişi arasında yapılan bir metabolomik çalışmada, klinik iyileşmeden 12 yıl sonra lipid metabolizmasının bozulduğu bildirildi**17**, H7N9 influenzalı sekiz hastada ise hastanede yatış sırasında gözlenen kardiyak anormallikler 1 yıllık takipte normale dönmüştür**18**.

* + Viral fenotip, temel klinik özellikler, başlangıçtaki hastalık şiddeti ve kısa vadeli sağkalım üzerindeki acil tedavi etkisi, solunum virüsü enfeksiyonu salgınlarını takiben uzun vadeli prognoz, akciğer dışı manifestasyonlara eşit derecede bağlı olabilir. Bu nedenle Akut enfeksiyondan kurtulanlar arasında seri takip çalışmalarına şiddetle ihtiyaç vardır.

***Snuç olarak-*** Artan insan hareketliliği ve uluslararası seyahate hazır erişim, dünya çapında mikrobiyal bulaşma oranını hızlandırarakküresel pandemileri kalıcı bir tehdit durumuna getirdi.

 Viral solunum yolu hastalığı salgınları halk sağlığını tehdit eder, ancak ilişkili akciğer- dışı manifestasyonları ve bunların uzun süreli sonuçları sıklıkla gözden kaçırılır.

* + KOVID-19, belirsiz klinik özelliklere sahip hızla gelişen bir pandemidir ve daha da hızlanması olası görünmektedir**19**.
	+ Önceden var olan kardiyovasküler hastalık, olumsuz erken klinik sonuçlara katkıda bulunabilir ve enfeksiyonun tüm kardiyovasküler sağlığa daha uzun vadeli etkileri olabilir **(Figür).** Ağır vakaların disiplinler arası tedavisi (önceden KV hastalığı olanlar için önceliklidir) ve uzun süreli klinik takip bu nedenle esastır.

**Kaynaklar**

***Temel kaynak:*** *Tian-Yuan Xiong; Simon Redwood; Bernard Prendergast; Mao Chen. Coronaviruses and the Cardiovascular System: Acute and Long-term Implications. Eur Heart J. 2020;41(19):1798-1800.*

1. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:372–393.
2. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11:E59.
3. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, Bandaranayake D, Breiman RF, Brooks WA, Buchy P, Feikin DR, Fowler KB, Gordon A, Hien NT, Horby P, Huang QS, Katz MA, Krishnan A, Lal R, Montgomery JM, Mølbak K, Pebody R, Presanis AM, Razuri H, Steens A, Tinoco YO, Wallinga J, Yu H, Vong S, Bresee J, Widdowson M-A. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:687–695.
4. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016;1:274.
5. Yu C-M. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82:140–144.
6. Pan S, Zhang H, Li C, Wang C. [Cardiac arrest in severe acute respiratory syndrome: analysis of 15 cases]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2003;26:602–605.
7. Li SS, Cheng C, Fu C, Chan Y, Lee M, Chan JW, Yiu S. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation* 2003;108:1798–1803.
8. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78–80.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
10. 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;doi:10.1001/jama.2020.1585.
11. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129–133.
12. Harris JE, Shah PJ, Korimilli V, Win H. Frequency of troponin elevations in patients with influenza infection during the 2017–2018 influenza season. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:145–147.
13. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718–1720.
14. Wit E D, Doremalen N. V, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523–534.
15. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618–625.
16. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-C, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313:264.
17. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, Xu L, Li X, Liu H, Yin P, Li K, Zhao J, Li Y, Wang X, Li Y, Zhang Q, Xu G, Chen H. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017;7:9110.
18. Wang J, Xu H, Yang X, Zhao D, Liu S, Sun X, Huang J, Guo Q. Cardiac complications associated with the influenza viruses A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care. *Braz J Infect Dis* 2017;21:12–18.
19. Madjid M, Solomon SD, Vardeny O, Mullen B. Cardiac implications of coronavirus (COVID-19). <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-2019-ncov>. Accessed18 Feb 2020