**COVID-19 Pandemisi: Kardiyovasküler Komplikasyonlar ve Gelecekteki Etkileri**

*(Ağustos 2020)*

SARS-CoV-2 (‘*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*’ [ciddi akut solunum sendromu Koronavirüs 2] )'nin neden olduğu COVID-19 (‘*Coronavirus disease 2019*’ [Koronavirus hastalığı 2019]), şu anda modern çağda en fazla sayıda bireyin etkilendiği küresel pandemidir.

Enfeksiyon sadece önemli morbidite ve mortaliteye neden olmakla kalmıyor, aynı zamanda sağlık sistemi ve ekonomi üzerinde de önemli bir yük oluyor. KOVID-19 tipik olarak viral pnömoni olarak ortaya çıkar ve bazen akut solunum sıkıntısı sendromuna ARDS *(‘acute respiratory distress syndrome’*) ve ölüme yol açar. Bununla birlikte, ortaya çıkan kanıtlar, direk miyokardiyal hasar, şiddetli sistemik inflamatuar yanıt, hipoksi, ARDS'ye sekonder sağ kalp yüklenmesi, akciğer hasarı ve inflamasyona sekonder aterosklerotik koroner plak rüptürü ile kardiyovasküler (KV) sistem üzerinde önemli bir etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Primer kardiyak manifestasyonları arasında akut miyokardit, miyokard enfarktüsü, aritmi ve anormal pıhtılaşma bulunur.

 Bu pandemi sırasında KV hastalığın tedavisine yardımcı olmak için çeşitli uzlaşı belgeleri yayınlanmıştır. Aşağıda, hastalığın temel kardiyak manifestasyonları, bunların tedavisi ve gelecekteki etkileri özetlendi.

***Giriş-*** KOVID-19, SARS-CoV-2 adlı yeni keşfedilen zarflı RNA β-koronavirüsün neden olduğu insan solunum sisteminin hızla yayılan yen bulaşıcı bir hastalığıdır**1**. Koronavirüs, SARS-CoV ve MERS (Middle East Respiratory Syndrome )-CoV gibi önceki epidemilerden sorumluydu (**Tablo 1**).

* Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'daki deniz ürünleri ve ıslak hayvan toptan satış pazarıyla bağlantılı endeks vakasının teşhisinden bu yana[**2**, hastalık 200'den fazla ülkeyi kapsayacak şekilde yayıldı. 29 Mayıs 2020 itibariyle ABD'deki toplam vaka sayısı 101.711 ölüm dahil 1.719.827'dir**3**. ABD'de ilk COVID-19 vakası 30 Ocak 2020'de bildirildi ve o zamandan beri 1,5 milyondan fazla vaka teşhis edildi. Bu hastalığın kısa bir süre içinde neden olduğu önemli morbidite ve mortalite ve insandan insana bulaşma oranının yüksek olması nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 11 Mart 2020'de COVID-19'u bir pandemi ilan etti.**4**.
* Türkiye'deki ilk tespit edilen COVID-19 vakası Sağlık Bakanlığı tarafından 202011 Mart günü açıklandı. Ülkedeki virüse bağlı ilk ölüm ise 15 Mart 2020'de gerçekleşti. 14 Temmuz itibarı ileToplam vaka: 5,49 Milyon (+6.265) Toplam vefat: 50.324 (+46) bildirildi.

KOVID-19'un önceki SARS salgınından daha düşük bir ölüm oranı ancak hızlı yayılma kapasitesi olması bununun pandemi sonuçlanan ideal bir enfeksiyon haline gelmesinde önemlidir. Bu hastalık hakkındaki anlayışımız hala gelişmektedir; bununla birlikte, son zamanlarda sadece akciğer tutulumunu değil, KV sistemin hem direk hem de indirek olarak önemli düzeyde tutulumunu gösteren önemli miktarda veri ortaya çıkmış ve Kovid-19 ile kardiyovasküler sistem (KV hastalık ,risk faktörleri) etkileşimine dikkat çekmiştir**5-7**.

* İlginçtir ki, kardiyak komplikasyonlar sadece yaygın olmakla kalmaz, aynı zamanda kötü bir prognoza işaret eder ve hastalığın daha ağır vakalarının seyrinde geç olarak ve ortaya çıkabilir gelişebilir.

**Tablo -1.** **İnsanları etkileyen koronavirüs enfeksiyonunun zaman çizelgesi:**



***Kısaltmalar:*** *CDC* Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık kontrol ve korunma merkezi), *CoV* coronavirus, *rRT-PCR* real-time reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction, *WHO* World Health Organization(Dünya sağlık organizasyonu).

 ***(Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(4):311-324.)***

**Patogenez**

Akciğer, COVID-19'un erken evrelerinde etkilenen başlıca organdır. Virüs, hücrelere giriş için alt solunum yollarında bol miktarda bulunan ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) reseptörünü kullanır. Önemli olarak, ACE2 ayrıca kalpte, bağırsak epitelinde, vasküler endotelde ve böbreklerde eksprese (dışavurulur) edilir ve tüm bu organları potansiyel hedefler haline getirir**4**. Virüsün yüzeyinde yer alan S-glikoprotein reseptörü, ACE2 reseptörüne bağlanan S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşur**5,6**. S1, virüs konak aralığını ve hücresel tropizmi belirler, oysa S2, virüs-hücre zarının füzyonuna ve ardından viral RNA'nın sitoplazmaya salınmasına aracılık eder. Bunu, yeni viral partiküllerin translasyonu (çevrimi) ve ardından diğer hücreleri enfekte etmek için salıverilmesi takip eder**7,8**.

* Baştaki enfeksiyondan sonra, akut hastalık progresyonu, anlamlı örtüşme/çakışma ile üç farklı faza (erken enfeksiyon fazı, pulmoner faz ve hiperinflamasyon fazı) ayrılabilir**9-11**. Hiperinflamasyon fazı, uzak organlarda immün aracılı hasarlara yol açan bir “sitokin fırtınası” ile karakterize edilir**11**. Çalışmalar, IL (interleukin)-6, IL-2, IL-7, TNF(tumor necrosis factor)-α, IP(interferon-inducible protein)-10, MCP(monocyte chemoattractant protein)-1, MIP(macrophage inflammatory protein )-1α, G-CSF(granulocyte colony stimulating factor), CRP(C-reactive protein ), prokalsitonin ve ferritin dahil olmak üzere inflamatuar markerlerde önemli bir yükselme olduğunu göstermiştir.**12–17**.
* Kardiyak tutulumun kesin patogenezi tam olarak açık değildir. Troponin T de dahil olmak üzere artan kardiyak biyomarkerlerin, inflamatuar markerlerle doğrusal ilişkisi gösterilmiştir, bu da miyokard hasarının muhtemelen altta yatan inflamasyonla ilişkili olduğunu gösterir**18**.
* Miyokardiyal hasardan Virüsün kendisi tarafından direk miyokardiyal hasar; solunum yetmezliğinin aracılık ettiği hipoksik hasar; sistemik inflamatuar yanıta sekonder sitokinlerin aracılık ettiği indirek hasar; sistemik inflamasyona sekonder plak rüptürüne bağlı miyokard enfarktüsü (MI); şiddetli sistemik inflamasyon tarafından üretilen protrombotik durum ve miyokardiyal arz-talep uyumsuzluğundan kaynaklanan iskemi dahil çeşitli mekanizmaların sorumlu oynaması muhtemeldir(**Figür 1**). ACE2 reseptör aracılı direk kardiyak hasar da bir olasılık olmaya devam etmektedir. ACE2 reseptörleri kardiyak perisitlerde ve endotel hücrelerinde eksprese edilir, ve hayvan verileri, viral enfeksiyona veya inflamasyona sekonder direk endotel disfonksiyonlarının MI'yı presipite edebileceğini düşündürmektedir**19,20**.



**Figure 1. KOVID-19 yapısının ve enfeksiyon yolunun şematik gösterimi.** Bu şekil SARS-CoV-2'nin yapısını açıklamaktadır.. Solunum sisteminde virüs spike proteini, solunum epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörüne bağlanır, ve bu, viral RNA'nın konak hücreye salınmasına neden olur ve solunum yolu enfeksiyonu ile sonuçlanan hücreye internalize edilerek bir membran füzyon kompleksin oluşturur. Farklı yollar aracılığıyla virüs, T- ve B-hücrelerinin indüklenmesi ve tip IIFN'lerin sentezi yoluyla proinflamatuar yanıtı indükler, Virüs, farklı yollardan T ve B hücrelerinin uyarılması ve virüsün yayılmasını sınırlayan ve bir sitokin fırtınasına neden olan tip IIFN'lerin sentezi yoluyla proinflamatuar yanıtı indüklerken, makrofajın uyarılması viral antijenin yutulmasına neden olur.Farklı yollar ile T- ve B-hücrelerinin indüksiyonun yanıtı ile virüs proinflamatuar cevap; ve makrofajın uyarılması viral antijenin yutulmasına neden olurken virüsün yayılmasını sınırlayan ve sitokin fırtınasına neden olan tip I IFN'lerin sentezi.

***Kısaltmalar:*** *SARS-CoV-2-*  severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, *ACE2-* angiotensin converting enzyme 2, *IFNs-*  interferons, *NK-* natural killer, *TH17-*  T-helper 17, *IL* interleukin, *TNF-*  tumor necrosis factor, *MCP-*  monocyte chemoattractant protein.

 ***(Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(4):311-324.)***

**Klinik Manifestasyonlar**

COVID-19'un medyan kuluçka süresi 5,7 gün olarak belirlendi ve hastaların %97,5'i temasın 12,5 günü içinde semptom geliştirdi**21**.

* En yaygın semptomlar ateş (%88), yorgunluk (%70), kuru öksürük (%67.7), anoreksi (%40) ve miyalji (%35) dahil olmak üzere spesifik değildir. Rinore gibi üst solunum yolu semptomları belirgin şekilde daha az yaygındır. Bulantı ve ishal **22,23** dahil olmak üzere gastrointestinal semptomlar da daha az yaygındır.

Çin'den gelen ilk deneyim, enfekte hastaların yaklaşık %81'inde hafif hastalık ile %14'ünde ciddi hastalık geliştiğini gösterdi. ARDS ile pnömoni en yaygın şiddetli manifestasyondur. Hastaların %5'inde septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu ile birlikte kritik hastalık bildirilmiştir**13**.

**Kardiyak Manifestasyonlar:**

Daha önce tartışıldığı gibi, kalp hasarı COVID-19 ile ilişkili önemli bir sorundur**24**. Kardiyak disfonksiyona ek olarak akut koroner sendrom (AKS), aritmiler ve kan basıncı dalgalanmalarının meydana geldiği bildirilmiştir.

* Aritmi insidansı net olarak bildirilmemiştir, kritik hastalarda daha sık görülmesi beklense de; bunlara taşiaritmi, bradiaritmi ve asistoli dahildir**16,25**.
* Wuhan'da yapılan bir çalışmada, kalp yetmezliği de dahil olmak üzere kardiyak durumlar ya tek başına ya da solunum yetmezliği ile birlikte etki ederek mortalitenin %40'ına katkıda bulunmuştur**15**.

***Kardiyovasküler Etkiler***

Önceki viral salgınlar, miyokardit, kardiyomiyopati, KY, MI, aritmiler ve ani kardiyak ölüm insidansında önemli bir artış ile ilişkilendirilmiştir**26-28**. Bu nedenle, KOVID-19 ile enfekte olanlarda daha yüksek KV olay insidansı görmek beklenmedik bir durum değildir. Öte yandan, önceden var olan kardiyak durumlar, KOVID-19 hastalarında ölüm de dahil olmak üzere komplikasyon şansını artırıyor gibi görünüyor. KOVID-19 ile kabul edilen hastaların meta-analizinde bildirildiği üzere, KV hastalık (KVH) insidansı yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastası olmayanlarda %16,4, yoğun bakım ünitesi yatışı gerekenlerde ise üç kat daha yüksekti**29**. Aşağıda, COVID-19 ile bugüne kadar bildirilen çeşitli temel KV komorbiditeler ve bozukluklar vurgulandı .

***Miyokardiyal Hasar***

Kardiyotropik virüsler, ilk fazında direk olarak kalp hücrelerine saldırır, bunu daha fazla kalp hasarına yol açabilen sekonder inflamatuar yanıt izler. Koronavirüsün de benzer bir yol izlemesi muhtemeldir. Koronavirüsün benzer bir yol izlemesi muhtemeldir. Gerçekten de, ACE2 reseptörü, COVID-19 enfeksiyonunda vasküler tutulumun yanı sıra direk kalp hasarında da rol oynar.

* 2002'deki SARS salgınından alınan otopsilerinde kalp örneklerinin %35'i miyokardda viral RNA varlığını ortaya çıkardı ve ACE2 ekspresyonunun (dışa vurumunun) azalmasıyla ilişkilendirildi. SARS-CoV-2'nin, COVID-19 ile enfekte bireylerde miyokardit ve kalp yetersizliğinin herikisinde rol oynayan direk kalp kası hasarı ile aynı mekanizmayı paylaşabileceğine inanılmaktadır. Kardiyak kas tutulumu, hastaların önemli bir bölümünde kalp kası tutulumu artan kardiyak biyomarkerler ile belirgin hale getirilmiştir**42**. Ek olarak, COVID-19'un otopsi çalışmaları, ilgili kardiyomiyosit nekrozu ile birlikte miyokardda mononükleer hücre infiltrasyonun varlığını da göstermiştir**43**.
* Son olarak, akut akciğer hasarı ve ARDS, sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu sağ kalpte yüklenme ile sonuçlanır.
* Önemli olarak: Bu hastalar solunum yetersizliği ile entübasyon ve invazif mekanik ventilasyona gittiklerinde; ventilasyon sırasında yüksek pozitif ekspiratuar basınç (PEEP) kullanımı da kardiyak fonksiyonu ( yüksek oto-PEP oluşması ve sağ kalbe dönüşün azalması ile düşük debi sendromu) kötüleştirebilir**44**.
* Birçok çalışma, COVID-19 ile ilişkili ARDS'de yüksek kardiyak biyomarkerleri (kardiyak troponin, kreatinin kinaz, beyin yanlısı natriüretik peptid gibi) yükselmiş hastalarda mortalite dahil daha kötü sonuçlar göstermiştir**45,46**.
* COVID-19 pnömonisi olan 179 hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışmasında, ≥ 0,05 ng/mL'lik bir kardiyak troponin I seviyesinin yüksek mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulundu**47**.
* 273 hastayı kapsayan başka bir çalışmada, kardiyak biyomarkerler (N-terminal [NT] pro-BNP, kardiyak troponin ve miyoglobin), hafif vakalara kıyasla ciddi ve kritik vakalarda anlamlı derecede yüksekti**48**.
* Troponin seviyelerindeki değişikliği COVID-19 hastalığının ilerlemesi ile ilişkilendirmeyi amaçlayan başka bir çalışma;
* kabul sırasında troponin düzeyi normal olan hastaların %37,5'inin hastanede yatış sırasında troponin düzeyinde bir artış olduğunu ve bu artışın “ölümden önceki hafta zirve yaptığını” göstermiştir**49**.
* Çin'deki 341 hastanın meta-analizi, bu çalışmaların bulgularını doğrulayarak, “***hastalığın ciddiyetini belirlemek için başvuru sırasında ve/veya hastanede yatış sırasında troponin ölçümünün”*** önemini pekiştirdi.
* Önemli olarak, altta yatan böbrek yetmezliği bulunan KOVID hastalarında troponin yükselebilir**42**. Bu durumda, diğer kardiyak biyomarkerlerin (CK –MB gibi) de yükselmesi, mevcut troponin yüksekliğinin altta yatan kardiyak hasarın göstergesi olarak daha güvenilir olacaktır. *Zhou et al. ve Li et al.* KOVID hastalarında bu da hastalığın şiddeti ile korele olan yüksek CK-MB, miyoglobin ve NT-pro-BNP düzeylerini tanımladılar**50,51**.
* EKG ve ekokardiyografik bulgular, biyomarker yükselmesi ile birlikte kalp tutulumu olan KOVID-19 hastalarında prognozu teşhis etmeye ve tahmin etmeye yardımcı olur. Özellikle, biyomarkerler, klinik belirtiler ve ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişki ile ilgili veriler eksiktir; bu ilişkinin daha fazla araştırılması erken risk tabakalandırmasına yardımcı olabilir**52**.
* COVID-19 hastalarında miyokardit vaka raporları mevcut olmasına rağmen, miyokarditin direk virüs tarafından mı yoksa inflamatuar bir yanıttan mı kaynaklandığı açık değildir**53**. Literatürde kardiyak tamponad ile komplike olan bir miyoperikardit olgusu da bildirilmiştir**54**. Miyokardit özelliklerine olmaksızın tamponadlı izole hemorajik perikardiyal efüzyon da gösterilmiştir**55**. Son zamanlarda, COVID enfeksiyonunda belirgin Takotsubo sendromu olan iki vaka da bildirilmiştir**56,57**.
* Kalp tutulumu genellikle KOVID-19 seyrinde daha sonra ortaya çıksa da miyokard tutulumuna veya önceden var olan kalp hastalığına sekonder akut KY hastaların neredeyse dörtte birinde KOVID-19 enfeksiyonunda ortaya çıkan semptomlar olabilir.
* Kalp yetersizliğine yol açan KOVID-19'daki miyokardiyal disfonksiyonun tedavisi, diğer KY formlarına benzer: Sıvı dengesinin optimizasyonu, elektrolitlerin ve böbrek fonksiyonunun izlemi ve kardiyak kateterizasyon laboratuvarının erken kullanımı ve invazif monitorizasyon (bilhassa solunum yetersizliği ve YBÜ hastalarında.) Tümü KY'li KOVID hastalarının tedavisinde önemli rol oynamaktadır**58.**

***Koroner İskemi/İnfarktüs***

Çeşitli mekanizmalarlile açıklanan STEMI (ST-elevation myocardial infarction) ve NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) dahil olmak üzere koroner tutulum ve iskemi görülmüştür:

* ACE2 vasküler endotelyal hücrelerde eksprese edildiğinden (dışavurduğundan), direkt viral enfeksiyon plak instabilitesine ve tip 1 Mİ'ye (spontan Mİ) yol açabilir. Plak instabilitesi ve rüptürü, hastalığın üçüncü fazındaki şiddetli sistemik inflamatuar yanıttan da kaynaklanabilir.
* Ayrıca, KOVID-19 hastaları kötüleştikce talep iskemisi (arz-talep dengesizliği ile) ile tip II MI'yı presipite edebilir. Akciğer tutulumuna sekonder hipoksi ve sepsise sekonder ateş ve taşikardi kardiyak fonksiyonu daha da kötüleştirir.
* Koroner arter tutulumu ayrıca tarif edilen bir mikroanjiyopati tarafından da meydana getirilebilir. Bu tür küçük damar tutulumu, sistemik vaskülite veya akut koroner sendrom(AKS)'den kaynaklanan mikroembolizasyona veya kan akışını bozan yaygın hiperkoagülabiliteye bağlı olabilir.**42**.
* STEMI tedavisi pandemi döneminde özellikle zor olmuştur. Şu anda Primer peruktan koroner girişim (PKG) tedavisi için primer sorunun hastanın STEMI veya COVID olup olmadığının belirlenmesi dahil , Takotsubo kardiyomiyopatisi, miyokardit, sağ ventrikül yetersizliği veya masif pulmoner embolizm dahil STEMI taklitçilerinin deşifre edilmesidir.
* Birden çok faktör gecikme nedeni olmuştur. Acil serviste COVID enfeksiyonu taraması biraz zaman alabilir ve kateterizasyon laboratuvarında kateterizasyon ekibinin kişisel koruyucu donanımın (PPE [personal protective equipment]) giyilip çıkarılması için ek süreye ihtiyaç vardır. Buna ek olarak, personelin değiştirilmeden yeniden görevlendirilmesi, ekip kullanılabilirliğinde eksikliklere neden olabilir.
* İşlem odası açısından bakıldığında, kateterizasyon laboratuvarları, önemli ölçüde daha yüksek aerosolizasyon riski olan pozitif basınçlı odalardır ve bu nedenle bazıları negatif basınçlı odalara dönüştürülmüştür, diğerleri ise HEPA (high efficiency particulate air) filtreleri ile donatılmalıdır. Ek olarak, anestezi, acil entübasyon ve personel ve donanımın korunması için özel protokoller uygulandı; bunların tümü bu hastaların bakımında zaman kazandırabilir.

STEMI ile başvuran yedi hastada birincil PKG'yi değerlendiren küçük bir çalışma, semptomların başlangıcından tıbbi temasa kadar geçen süre; bir önceki yıl kaydedilen medyan 82.5-91.5 dakika ile karşılaştırıldığında medyan 318 dakika hesaplandı. Benzer şekilde, kapıdan cihaza kadar geçen süre, önceki yıldaki ortalama 84.9 dk ile karşılaştırıldığında**59** ortalama 110 dakika ile neredeyse 30 dakika daha uzundu. Kapı- Balon süresi ve KV sonuçları ile ilgili mevcut veriler bağlamında ele alındığında; 60-90 dakika, 1 yıllık mortalitenin mutlak risk azalmasını %2,4 olarak tahmin ederken, bu süre 90 120 dakikaya yükseldiğinde olasılıklar daha da kötüleşir. Aynı çalışmada, Kapı- Balon süresinde 1 saat bir artış, 1 yıllık mortalitede %64'lük bir artışla ilişkilendirildi (HR 1.90; p <0.001)**60**.

*ACC (American College of Cardiology) Girişim Konseyi ve SCAI(Cardiovascular Angiography and Intervention )'nin KOVID-19 pandemisi sırasında STEMI tedavisine ilişkin son açıklamalarına göre:*

* ***“Primer PKG, genel prognozun kötü olması nedeniyle, rölatif kontrendikasyonları olan veya ciddi bilateral PNR (COVID pneumonia) veya ARDS'si olan hastalar için ayrılan Fibrinolitik tedavi ile” bu hastalarda standart reperfüzyon tedavisi olarak kalmalıdır*** (**Figür- 2**)**61**.
* ***KOVID-19'dan şüphelenilen*** (KG ve uzamış göğüs ağrısı) ***veya kanıtlanan*** (biyomarker yüksekliği ile***), NSTEMI hastaları test geri gelene kadar agresif tıbbi tedavi ve ardından risk tabakalandırması ile yönetilmelidir.***
* ***“Yüksek riskli hastalar veya hemodinamik olarak stabil*** ***olmayan hastalar, tüm NSTEMI hastalarında olduğu gibi erken invaziv strateji (< 24 saat)” ile tedavi edilmelidir.***
* Düşük riskli hastalar için non-invaziv veya tıbbi bir yaklaşım en iyisi olacaktır.



**Figür 2. COVID-19’lu şüpheli üpheli veya kanıtlanmış ST –segment yükselmeli miyokart infarktüsünde tedavi yaklaşımı.**

**Kısaltmalar:** FLT- Fibrinolitik tedavi; PKG- Perkutan koroner girişim; SKB- Sistolik kan basıncı; DKB- Diyastolik kan basıncı; SĞKL- Sağ kol; SKL- Sol kol; GÜ- Genitoüriner; GİS- Gastrointestinal sistem.İCH- İntrakraniyal hemoroji.H/O- Hikayesi olan.

**\*\*** *Tıpsal tedavi-* Antitrombosit,antikoagülasyon, yüksek yoğunluktastatin, beta- bloker/aCEİ.

**\***Yüksek riskli olgular: Kalp hızı >100/dk, SKB<100 mmHg, pulmoner ödem, şok bulguları,CPR gereken.

 ***(Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(4):311-324.***

* Koroner BT anjiyografi, risk tabakalandırması için düşünülebilir**61**; ve akciğer parankiminin COVID pnömonisi belirtileri veya sağ ventrikül yetmezliği olan PE gibi diğer dekompansasyon etiyolojilerindeğerlendirilmesi ile ek avantaja sahiptir.
* Bu strateji, özellikle ateş durumunda hem pulmoner hem de kardiyak bulguların olduğu hastalar için bazı kurumlarda benimsenmiştir.

***Aritmiler***

Aritmi insidansı şu anda COVID-19 hastalarında bilinmemekte, ön verilerde hastanede yatan hastalarda %16,7 ve YBÜ yatışlarınnda %44.4 olarak önerildi**16**. Klinik dekompansasyon, ateş veya sepsise bağlı sinüs taşikardisine ek olarak hem ventriküler hem de atriyal aritmiler bildirilmiştir. Aritmilerin nedeni bu hastalarda görülen miyokardit, hipoksi veya elektrolit bozukluğu olabilir; aritmiler çoğu durumda ‘*reaktif*’ olabilir.

* Bu aritmilerin tedavisi, altta yatan klinik durumun kontrolü, elektrolit replasmanı ve farmakolojik antiaritmik tedavi ile büyük ölçüde destekleyicidir.

*COVID-19'u tedavi edecek ilaçlar ve bunların pro-aritmi potansiyeli özellikle belirtilmelidir.*

* ***Proatitmi gelişimine katkısı olan durumlar; altta yatan KY, iskemik kalp hastalığı geçirilmiş Mİ sekeli (geniş diskinetik segment) gini kardiyak anormallikler, QT’yi uzatan Tip -I antiaritmik ilaç kullanımı ve hipopotasemi (<4.5 mEq/mL).***
* ***Bunun yanında hipoksi, asidoz ve böbrek disfonksiyonu önemli non-kardiyak aritmik potansiyellerdir.***
* Hidroksiklorokin sonuçlarına ilişkin veriler mevcut olmasa da, hastanelerde kritik hastalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç, kalpte bulunan potasyum kanalı Kv11.1'in bilinen bir inhibitörüdür, potansiyel olarak QTc aralığını uzatır ve hastayı ölümcül ventriküler taşiaritmilere (torsades de point) yatkın hale getirir. 40 günlük çok uzun bir yarı ömür olduğundan, bu yan etki, sıtma gibi infeksiyon ve sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik durumlarda bu ilaçlar ile rutin tedavi edilen hastalarda klinik nadiren görülür**62,63**. Ancak özellikle ağır vakalarda KOVID-19 ile birlikte görülme sıklığı belirsizliğini koruyor.

*Yakın zamanda ACC ve AHA ile işbirliği içinde yayınlanan 'Kalp Ritmi Derneği (the Heart Rhythm Society in collaboration with the ACC and AHA )'nin tavsiyelerine göre:*

* ***Belirli hasta gruplarında hidroksiklorokin kullanımı yakından izlenmelidir.***
* ***Bunlara bilinen bir uzun QT sendromu hikayesi, böbrek fonksiyonu bozukluğu; hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit anormallikleri olan ve QTc'yi uzatan başka ilaçlar reçete edilenler dahildir*64**.
* ***QTc aralığını uzattığı da bilinen azitromisin ile kombinasyon halinde uygulandığında, doz ayarlamaları gerekli olabilir*65**. Son zamanlarda, ABD’de FDA bu kombinasyon tedavisinin riskinden bahsetmiştir**66**.
* Kardiyak arreste yol açan aritmiler özel olarak bu tedavi sırasında hatırlanmalıdır.
* Göğüs kompresyonları ile kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR), virüsün’ aerosolizasyonu’ için çok yüksek risk taşır, ve girişim sırasında odanın içinde tam personel koruyucu donanım [PKD])'li çok az sayıda bakıcı odanın içinde olmalıdır.
* Uzun süreli maruz kalmayı en aza indirmek için mekanik CPR cihazları düşünülebilir ve herhangi bir aerosolizasyon süresinin minimumda tutulması için anestezistler tarafından kapalı devrede acil entübasyona öncelik vermek için tüm girişimler yapılmalıdır.
* Entübasyon için beklerken filtreli torba/maske ventilasyonu önerilir.
* Entübasyon için araç seçimi, beklenen başarı oranına göre en yüksek ilk geçiş oranına sahip cihazlar tercih edilerek belirlenmelidir. Hızlı ve etkili hava yolu tedavisini sağlamak için mümkün olan yerlerde video laringoskopi kullanılmalı ve hedef kapalı devrede minimum veya hiç kopukluk/kesilme olmamalıdır**67**.

***Tromboembolizm***

Hiperkoagülabiliteden kaynaklanan kan pıhtısı oluşumu riskinde artış daha önce SARS ve MERS ile belirtilmişti**68**. Benzer şekilde, COVID-19 da hiperkoagülabilite durumu ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyonun neden olduğu endotel hücrelerinin fonksiyon bozukluğu, aşırı trombin oluşumuna ve fibrinolizin kapanmasına neden olur. Şiddetli COVID-19'da bulunan hipoksi, kan viskozitesini artırarak trombozu uyarabilir. Hipoksi ile indüklenebilir bir transkripsiyon faktörüne bağlı sinyal yolu da kanın koagülabilitesini arttırmada rol oynar**69**. COVID-19'dan etkilenen bireylerde venöz tromboz riskinin arttığı (Panigada et al.) gösterildi**70**.

* 184 hastayı kapsayan bir çalışmada, hastaların %27'sinde BT anjiyografi ve/veya ultrasonografi ile doğrulanmış venöz tromboemboli (VTE) ve h %3,7'sinde arteriyel trombotik olaylar görülmüştür. PE en sık görülen trombotik komplikasyondu ve anlamlı sağ ventrikül yetmezliği ile birlikte masif olabilir**71**.Unutulmamalı; KOVID hastalarında VTE ve PE tanısı zordur.
* ***ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis), artan kan pıhtısı oluşumu riski altındaki hastaları tabakalandırma için D-dimerler, protrombin zamanı ve trombosit sayısı dahil laboratuvar testlerinin kullanılmasını savunur*72**; ancak yükselmiş D-dimer seviyeleri VTE tanısına özgü değildir.
* Teşhis için yalnızca yüksek bir D-dimer düzeyine güvenilirse, enfekte hastalarda fazla bir faydası olmayacak aksine gereksiz BT anjiyografinin kullanımını artıracaktır. Ayrıca, KOVID-19'dan kaynaklanan düşük kalp debisi ve hipoksi durumundakontrast kullanımı böbrek fonksiyonunu kötüleştirebilir**73**.
* Testleri yaparken hastaların izolasyonunu sürdürmek hastaneler için bir başka zorluktur.

Ekokardiyogram, izole sağ ventrikül dilatasyonu veya yetmezliği bulguları ile [‘eyer’ (saddle) PE (sağ ve sol ana pulmoner arter dallarının başına ta biner gibi oturan)] büyük PE’nin tanısına yardımcı olabilir, ancak görselleştirilmesi zor olabilir**74**.

* ***Kontrendikasyon yoksa her hasta için düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi önerilir*72**. Şiddetli COVID-19'lu 449 hastayı içeren bir çalışmada, özellikle DMAH ile antikoagülan tedavi, D-dimer belirgin şekilde yükselmiş hastalarda daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir**75**.
* ***Fraksiyone- olmayan heparin (standart heparin) kullanımı, DMAH için bir kontrendikasyon ve altta yatan böbrek yetmezliği bulunan kritik hastalarda daha üstün olabilir.***

İlginç bir şekilde, koronavirüs enfeksiyonunun in vivo modelleri, fraksiyone- olmayan heparin uygulamasının bir *‘tuzak’* reseptör fonksiyonu görerek, viral enfektiviteyi azalttığı ve potansiyel olarak viral klirensi artırdığı gösterilmiştir76. Heparin ayrıca anti-inflamatuar etkilere sahiptir, miyokardiyal inflamasyonu azaltır ve hayvan modellerinde antiviral etkileri de gösterilmiştir**77**.

* Doku plazminojen aktivatörü (DPA) ile bir vaka serisinde hastalarda geçici bir düzelme göstermiştir, ancak bu ortamda kullanım güvenliğine ilişkin veriler eksiktir. Ayrıca, etkin DPA dozuna ilişkin yeterli veri de bulunmamaktadır**78**.
* KOVID-19 enfeksiyonunda tromboembolizm tedavisinde direk etkili oral antikoagülanlar (DOAK'lar) da düşünülebilir. Ancak, bu ilaçlar reçete edilmeden önce DOAK ve antiviral tedaviler arasındaki ilaç etkileşimlerinin yanı sıra böbrek fonksiyonunun değişmesi durumunda dozlama endişelerinin de göz önünde bulundurulması gerekir**79**. Sentetik bir serin proteaz inhibitörü olan Nafamostatın, KOVID hastalarında heparin ile birlikte antiviral özelliklere sahip kısa etkili bir antikoagülan olarak kullanımı önerildi (Asakura et al); bu ajanın etkinliği ile ilgili daha fazla veri gereklidir**80**. Bir çalışma, antikoagülanlı hastalarda bile VTE insidansının arttığını göstermiştir, ancak küçük örnek büyüklüğü ve retrospektif doğası bu çalışmanın önemli iki kısıtlamasıdır**81**. Yakın zamanda yayınlanan klinik veriler, sistemik antikoagülasyonun COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda olumlu sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir; ancak yukarıdaki çalışmanın, gözlemsel doğası ve gözlemlenmemiş kafa karıştırıcı faktörleri de dahil olmak üzere bazı sınırlamaları vardır**82**.

***Antihipertansif İlaçlar***

KOVID-19 hastalarının %15-30'unun hipertansiyona (HTA) sahip olduğu tahmin edilmektedir**16**.

* Çin'den sekiz çalışmayı içeren bir meta-analiz (n = 46,248) en yaygın kardiyak komorbiditenin HTA olduğunu göstermiştir (17 ± %7, %95 CI %14-22)**83**.

ACE2 reseptör ekspresyonu (dışavurumu), yağ dokusu adipoz ve yağ dokusuolmayan diğer dokularda benzerdir, ancak obez bireylerin vücutta daha fazla yağ dokusu olduğundan, bunlar daha fazla sayıda reseptöre sahip olabilir. Obezitenin KOVID enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu bildirilmiş olsa da, obez bireylerin gerçekten daha savunmasız olup olmadığını görmek için daha fazla veri gerekiyor**84**.

* ACEI ve ARB'lerin yaygın kullanımı ve hastalık patogenezinde ACE2 reseptörlerinin baskın rolü göz önüne alındığında, KOVID-19 hastalarında bu ilaçların kullanımına ilişkin bazı endişeler olmuştur.
* Hayvan verileri, ARB'lerin kronik kullanımının ACE2 reseptör ekspresyonunu artırdığı desteklemiştir; yüksek ACE2 ekspresyonunun potansiyel koruyucu KV etkileri vardır**85**
* Yakın zamanda yayınlanan COVID-19'lu 1128 yetişkin hastayı içeren retrospektif, çok merkezli bir çalışmada (Zhang et al.) ve ACEI/ARB kullanmayanlara kıyasla yatarak ACEI/ARB kullanımı ile tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin daha düşük olduğu bulundu**86**. Yakın zamanda bir başka çalışma da bu sonuçlar benzer şekilde doğrulanmıştır**88**.
* ***Mevcut verilere dayanarak, başlıca ilgili dernek kılavuzlarının çoğu, “halihazırda bu ilaçları almakta olan hastalarda ACEI'lerin/ARB'lerin durdurulmasına karşı durmuştur (devam edilmesi tavsiye edildi) veya (HTAA) yeni teşhis edilmiş hastalarda bu ilaçların başlatılmasını tavsiye etmiştir”*89-91**.

**Tablo -3.**  **COVID-19'da kullanılan tedavi yöntemleri ve CV yan etkileri**

|  |
| --- |
|  |
| **Tedavi** | **CoVID-19'daki Gerekçe** | **KV olumsuz olaylar** |
| **Chloroquine** **ve hydroxychloroquine** | **1** Endozomal trafik yoluyla viral girişi engeller.**2.** Sikotin zayıflaması yoluyla immünomodülatör etki | QTc uzar, dal bloğu, AV blok, ventriküler aritmiler, Torsades de pointe |
| **Lopinavir/ritonavir** | Lopinavir viral proteazı inhibe ederRitonavir, CYP3A metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin yarı ömrünü uzatır | İleti anormallikleri |
| **Remdesivir** | Viral RNA ve DNA replikasyonunu inhibe ederViral | Ciddi kardiyak yan etkileri yok |
| **Ribavirin** | Viral RNA ve DNA replikasyonunu inhibe eder | Hemolitik anemi |
| **orticosteroids** | Anti-inflamatuar | Elektrolit dengesizliği ve hipertansiyon |
| **Anticytokine agents (tocilizumab)** | IL-6 ve sitokin fırtınasını inhibe eder | Seyrek hipertansiyon |
| **Immunoglobulin** | İyileşen plazmada virüse karşı antikorlar | Kardiyopulmoner yetmezliğe yol açan transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı |
| **Low-molecular-weight heparin** | Antikoagülasyon | Serebrovasküler boşlukta kanama, heparine bağlı trombositopeni, derin ven trombozu ve pulmoner emboli |
| **Extracorporeal membrane oxygenation** | Kardiyopulmoner yetmezlikte yardımlı ekstrakorporeal dolaşım ve fizyolojik gaz değişimi | Distal iskemi ve trombozis . |
| **Mechanical ventilation** | CoVID-19 kaynaklı ARDS'de spontan solunuma yardımcı olun |   |

**Kısaltmalar:** *ARDS* acute repiratory distress syndrome, *AV* atrioventricular, *CYP* cytochrome P450, *IL* interleukin.

 ***(Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(4):311-324.***

**Deneysel KOVID İlaç Kullanımı ve Kardiyovasküler Olumsuz Etkileri**

Bu hastalığı tedavi etmek için yeniden tasarlanan ve kullanılan en umut verici ilaçlara odaklanıldığında, bu tedavilerin KV yan etkileri ve bunlara karşı bilinen stratejilerin vurgulanması gerekir.

* Kullanılan tedaviler arasında klorokin ve hidroksiklorokin, antiretroviraller (lopinavir ve ritonavir), ribavarin, remdesivir, kortikosteroidler, antisitokin ajanlar (IL-6 inhibitörleri) ve immünoglobulin tedavisi (nekahat plazması) öne çıkmıştır**92**.
* Klorokin ve hidroksiklorokin, küçük randomize klinik çalışmalarda KOVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılmıştır ve endozomal kaçış yoluyla hücrelere viral girişi bloke ederek ve sitokin zayıflaması ile immünomodülatör bir etki uygulayarak çalıştığı varsayılmaktadır. Her iki ajan da, daha önce tartışıldığı gibi, bir makrolid antibiyotik azitromisin ve florokinolon grubu ( örn; ciprofloxacin, Noroxin) diğer antibiyotiklerler birlikte kullanımı ile şiddetlenebilen QTc uzamasına neden olabilir.
* Daha önce tartışıldığı gibi, belirli yüksek riskli popülasyonlarda uzamış QTc'yi değerlendirmek için hastalarda başlangıç EKG'si önerilir. Bu ilaçların başlanmasının ardından kritik hastalarda seri EKG'nin izlenmesi yararlıdır**65**.Birlikte QT’yi uzatan diğer ilaç kullanımı, serum potasyum düzeyi (tercihen >4.0 mEq/L olmalı) ve böbrek fonksiyonları da yakından izlenmelidir. Hidroksiklorokin ile ayrıntılı bir tedavi iş akışı **Şekil 3**'te verilmiştir. Lopinavir ve ritonavir de QTc uzamasına neden olma potansiyeline sahiptir**93**. Ribavirin yüksek dozlarda hemolitik anemiye neden olma potansiyeline sahiptir**94**, bu da KVH riskini ve hemodinamik instabiliteyi artırabilir. **Tablo 3,** deneysel tedavilerin olası CV yan etkilerini özetlemektedir.



**Figür -3. KOVİD-19 hastalarda hidroksiklorokinin kullanma protokolu**

 ***(Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(4):311-324.***

**Gelecekteki Komplikasyonlar ve Etkileri**

Burada tarif edildiği gibi enfeksiyonun aktif fazındaki komplikasyonların yanı sıra, tam viral klirense rağmen hastalığın uzun vadeli sekelleri bir olasılık olarak kalır. Önceki benzer virüs salgınları KOVID-19'un uzun vadeli KV komplikasyonları için bazı ipuçları sağlamada bilgilendirici olabilir.

* Örneğin, 2002 SARS epidemisi, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında iyileşen SARS hastalarında fosfatidilinositol ve lizofosfatidilinositol (phosphatidylinositol ve lysophosphatidylinositol) seviyesindeki bir artış yoluyla metabolik değişikliklere neden oldu**95**.
* Bu metabolik değişiklik daha sonra hiperlipidemi ve ayrıca bozulmuş glukoz metabolizması ile ilişkilendirildi.
* Birçok çalışma, SARS hastalarına reçete edilen kortikosteroidlerin uzun vadeli bir komplikasyonu olarak avasküler nekroz bildirmiştir**96,97**. Ancak, viral enfeksiyonun bir sonucu olarak bu metabolik değişikliklere yol açan mekanizma bilinmemektedir.
* Osteonekroz da kortikosteroidlerle tedavi edilen SARS hastalarında artan olumsuz KV olay riski ile bağımsız olarak ilişkilidir, daha fazla araştırmalıdır **98,99**.
* SARS'tan iyileşen hastalarda kronik yorgunluk sendromu da dahil olmak üzere psikiyatrik morbiditeler de bildirilmiştir**100**. Depresyon ve kronik yorgunluk sendromu gibi psikiyatrik durumlar ile kronik KY ve kardiyak aritmiler gibi KVH arasındaki güçlü ilişki göz önüne alındığında, bu enfeksiyonların uzun vadeli KV sekellerini destekleyen kanıtlar ikna edici görünmektedir.**101-104**.

Pandeminin patlak vermesiile KOVID-19 hastalarının bakımında önceliliği olan hastane yatakları, tıbbi personel ve PPD açısından tıbbi kaynakların korunmasına yol açmıştır. Bu yaklaşım yapısal ve elektrofizyoloji prosedürleri de dahil olmak üzere seçmeli prosedürlerin tabakalandırmasına ve ertelenmesine yol açmıştır.**105**.

* Yakın tarihli bir çalışma, ST-segment yükselmeli AMİ tedavisinde tedavi protokolünde alternatif farmakolojik tedaviye kayma ile sonuçlanan kardiyak kateterizasyon/perkütan girişimlerde azalma bildirmiş106
* Bu koşullarda Teletıp ve Telekonsültasyonlar yaygın olarak uygulanıyor.
* Sonuçta, hastalar işlemlerini beklerken ortaya çıkan acil vakalarda beklenmedik bir artış oldu.
* Ek olarak, hastaneye gitme ve KOVID'e yakalanma korkusu nedeniyle, birçok hasta evdeyken önemli semptomları görmezden gelmiş ve bu da indirek olarak pandemi ile ilgili AMİ’de infarktın hiperakut fazında, reperfüzyon stratejilerinin altın saatlerinde hastane dışında evde çok sayıda ölümle sonuçlanmış gibi görünmektedir. Bu, özellikle pandemi sırasında STEMİ insidensindeki keskin bir düşüşe paralel evde hasta ölümlerinde benzer keskin bir artış için geçerlidir. **107**.
* Tartışmasız, pandemilere verdiğimiz yanıtın bu tür beklenen sonucunun gelecekte hafifletilmesi gerekiyor.

Bu pandemiden sonra elektif prosedürlerde bir artış ve uyumsuzluk, gecikmiş elektif prosedürler ve tamamlanmış veya geç başvuran MI nedeniyle dekompanse hasta sayısında potansiyel artış beklenmektedir.

* Yakın tarihli bir analiz, KOVID-19 pandemisi sırasında ABD'de primer PKG'de %38'lik bir düşüş olduğunu gösterdi; bu, kısmen hastanede enfeksiyon kapma korkusu, STEMI'nin yanlış teşhisi ve daha fazla fibrinoliz kullanımı korkusu nedeniyle hastaneye erken gitmekten kaçınmaya atfedilebilir**106**.
* Bunun dramatik ve beklenmesi gereken sonuçları muhtemelen, invazif strateji ile hızlı tedavi nedeniyle daha önce yaygın olmayan mekanik komplikasyonlar, kardiyojenik şok, kardiyak rüptür, MI sonrası anjina(postinfarkt angina) ve reinfarkt gibi tekrarlayan iskemi nöbetleri MI sonrası mortalitesi yüksek komplikasyonların sayısında bir artışa yol açacaktır. Bu komplikasyonların bazıları evdeki ölümler nedeniyle ortaya çıkmamış olabilir.
* Benzer şekilde, kuzey İtalya'da akut koroner sendromlara bağlı hastaneye yatış oranlarında önemli bir düşüş kaydedilmiştir**108**. İlginç bir şekilde, hastane dışında kardiyak arrest insidansı da artmıştır**109**. Nefes darlığı, göğüste sıkışma gibi semptomların maskelenmesi,altta yatan COVID'e bağlı hastaların kötü klinik durumu, ve sağlık sistemine erişim korkusu bu tür artan insidansın nedeni olabilir.

***Sonuç olarak-*** Bu yeni pandemi yayılmaya devam ettikçe, çeşitli kardiyak manifestasyonlar belirgin hale geliyor. KV manifestasyonların spektrumunu daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bir Aşı veya potansiyel olarak iyileştirici tedavi bulunana kadar, klinisyenler bilinen kardiyak tutulumun farkında olmalı ve hasarı azaltmak için bunu daha başlangıçta dikkate almalıdır. Ek olarak, mevcut tedavilerin potansiyel yan etkileri ve etkileşimleri konusunda uyanık olunmalıdır.

**Kaynaklar:**

***Temel kaynak:*** *Dhrubajyoti Bandyopadhyay; Tauseef Akhtar; Adrija Hajra; et al. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications. Am J Cardiovasc Drugs. 2020;20(4):311-324.*

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565–74.
2. Callaway E, Cyranoski D, Mallapaty S, Stoye E, Tollefson J. The coronavirus pandemic in five powerful charts. Nature. 2020;579(7800):482–3.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Cases in the US. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-in-us.html>. Accessed 29 May 2020
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586–90.
5. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. Adv Virus Res. 2019;105:93–116.
6. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. Cell Mol Immunol. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>.
7. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. Curr Top Microbiol Immunol. 2018;419:1–42.
8. Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirus transcription: a perspective. Curr Top Microbiol Immunol. 2005;287:31–55.
9. Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. Nat Immunol. 2005;6(4):353–60.
10. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017;39(5):529–39.
11. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405–7.
12. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):533–4.
13. 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(10223):497–506.
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–4.
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published erratum appears in Intensive Care Med. Epub 6 Apr 2020]. Intensive Care Med. 2020;46(5):846–8.
16. 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;323(11):1061–9.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054–62.
18. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2019. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
19. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res. 2020;116(6):1097–100.
20. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARScoronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest. 2009;39(7):618–25.
21. 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;172(9):577–82.
22. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020;69(6):1002–9.
23. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
24. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
25. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1025–31. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>.
26. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Engl J Med. 2018;378(4):345–53.
27. Bandyopadhyay D, Ashish K, Ghosh S, Hajra A, Modi VA. Cardiovascular implications of Zika virus infection. Eur J Intern Med. 2018;52:e35–e3636.
28. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. Postgrad Med J. 2006;82(964):140–4.
29. 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;109(5):531–8.
30. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–13.
31. 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. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
32. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. J Infect. 2020;80(6):639–45.
33. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). J Intern Med. 2020. <https://doi.org/10.1111/joim.13063>.
34. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091.
35. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): a Nationwide Analysis of China. Eur Respir J. 2020;55(6):2000562.
36. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. N Engl J Med. 2020;382(21):2005–111.
37. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa243>.
38. Shao F, Xu S, Ma X, Xu Z, Lyu J, Ng M, et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. Resuscitation. 2020;151:18–23.
39. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020;323(20):2052–9.
40. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>.
41. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574–81.
42. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. J Card Fail. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>.
43. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. Chin J Pathol. 2020;49(5):411–7.
44. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
45. Rivara MB, Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. PLoS ONE. 2012;7(7):e40515.
46. Bajwa EK, Boyce PD, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Biomarker evidence of myocardial cell injury is associated with mortality in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2007;35(11):2484–90.
47. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. Eur Respir J. 2020;55(5):2000524.
48. Han H, Xie L, Liu R, Yang J, Liu F, Wu K, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. J Med Virol. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25809>.
49. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. Int J Cardiol. 2020;311:116–21.
50. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. The clinical characteristics of myocardial injury in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus disease. J Infect. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.021>.
51. Li JW, Han TW, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen YD, Neal B. The impact of novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.008>.
52. 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. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>.
53. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. Infection. 2020. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>.
54. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. Eur Heart J. 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa253>.
55. Dabbagh MF, D'Souza P, Weinmann AJ, Bhargava P, Basir MB. Cardiac Tamponade Secondary to COVID-19. JACC Case Rep. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.009>.
56. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, Ghadri JR, Templin C. Typical Takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. Eur Heart J. 2020;41(19):1860.
57. Minhas AS, Scheel P, Garibaldi B, Liu G, Horton M, Jennings M, Jones SR, Michos ED, Hays AG. Takotsubo Syndrome in the Setting of COVID-19 Infection. JACC Case Rep. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.023>.
58. Harikrishnan S, Mohanan PP, Chopra VK, Ambuj R, Sanjay G, Manish B, et al. Cardiological society of India position statement on COVID-19 and heart failure. Indian Heart J. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.04.012>.
59. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13(4):e006631.
60. Park J, Choi KH, Lee JM, Kim HK, Hwang D, Rhee TM, et al. Prognostic implications of door-to-balloon time and onset-to-door time on mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. J Am Heart Assoc. 2019;8(9):e012188.
61. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2372–5.
62. Tett S, Cutler D, Day R. Antimalarials in rheumatic diseases. Baillieres Clin Rheumatol. 1990;4(3):467–89.
63. Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. Br J Dermatol. 1999;140(1):3–7.
64. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Heart Rhythm. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.028>.
65. American College of Cardiology. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>. Accessed 18 May 2020.
66. US FDA. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Available online from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>. Accessed 9 June 2020.
67. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates with Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get with the Guidelines®-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association in Collaboration with the American Academy of Pediatrics, American Association for Respiratory Care, American College of Emergency Physicians, The Society of Critical Care Anesthesiologists, and American Society of Anesthesiologists Circulation: Supporting Organizations: American Association of Critical Care Nurses and National EMS Physicians. Circulation. 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047463>.
68. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol. 2020;127:104362.
69. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1094–9.
70. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
71. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
72. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. Thromb Res. 2020;190:58–9.
73. Casey K, Iteen A, Nicolini R, Auten J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. Am J Emerg Med. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.011>.
74. Bĕlohlávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. Exp Clin Cardiol. 2013;18(2):129.
75. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. Br J Haematol. 2020. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>.
76. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. J Thromb Haemost. 2020.
77. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14860>.
78. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. J Thromb Haemost. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14828>.
79. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. DOACs and 'newer' haemophilia therapies in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14841>.
80. Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. J Thromb Haemost. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14858>.
81. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
82. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E, Zhao S. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>].
83. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94:91–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
84. Jia X, Yin C, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J, et al. Two things about COVID-19 might need attention. Preprints. 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0315.v1>.
85. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. Hypertension. 2020;75(6):1382–5.
86. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res. 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>.
87. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB Sr, Harrington DP. Inhibitors of the renin–angiotensin–aldosterone system and Covid-19. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2012924>.
88. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>.
89. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. J Am Heart Assoc. 2020;9(7):e016219.
90. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease 2019. Mayo Clin Proc. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>.
91. Hajra A, Bandyopadhyay D. COVID-19 and ACEI/ARB: not associated? Am J Hypertens. 2020. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa076>.
92. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020;323(18):1824–36.
93. US FDA. Kaletra prescribing information. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021251s046_021906s039lbl.pdf>. Accessed 18 May 2020.
94. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. Travel Med Infect Dis. 2020;34:101615.
95. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. Scientific Reports. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09536-z>. Accessed 15 Apr 2020.
96. Hong N, Du XK. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. Clin Radiol. 2004;59(7):602–8.
97. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. Bone Res. 2020;8:8.
98. Sung PH, Yang YH, Chiang HJ, Chiang JY, Chen CJ, Yip HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events are associated with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2018;476(4):865–74.
99. Kang JH, Lin HC. Increased risk for coronary heart disease after avascular necrosis of femoral head: a 3-year follow-up study. Am Heart J. 2010;159(5):803–808e1.
100. Lam MH, Wing YK, Yu MW, Leung CM, Ma RC, Kong AP, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. Arch Intern Med. 2009;169(22):2142–7.
101. Das A, Roy B, Schwarzer G, Silverman MG, Ziegler O, Bandyopadhyay D, et al. Comparison of treatment options for depression in heart failure: a network meta-analysis. J Psychiatr Res. 2019;108:7–23.
102. Patel N, Chakraborty S, Bandyopadhyay D, Amgai B, Hajra A, Atti V, et al. Association between depression and readmission of heart failure: a national representative database study. Prog Cardiovasc Dis. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.014>.
103. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2018;20(1):31–40.
104. Bozzini S, Albergati A, Capelli E, Lorusso L, Gazzaruso C, Pelissero G, et al. Cardiovascular characteristics of chronic fatigue syndrome. Biomed Rep. 2018;8(1):26–30.
105. Stahel PF. How to risk-stratify elective surgery during the COVID-19 pandemic? Patient Saf Surg. 2020;14:8.
106. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.011>.
107. Zitelny E, Newman N, Zhao D. STEMI during the COVID-19 pandemic: an evaluation of incidence. Cardiovasc Pathol. 2020;48:107232.
108. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166>.
109. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010418>.