*İlk Kardiyak kanıtların ışığında:*

**COVID-19 VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK**

*(Aralık 2020)*

*“Temel Mekanizmalardan Kliniğe”*

Başlarken:

Günümüzde SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), küresel bir salgın haline geldi ve gelişen yeni genetik mutasyonlarının (delta, lambda gibi) da katkısı ile “dalga dalga” milyarlarca insanın hayatını etkiliyor (WHO raporuna göre toplam 182 ülkede 13,08,2021tarihi itibarı ile; toplam vaka sayısı: 205.611.601, ölüm: 4.338.592 ). Kapsamlı araştırmalar, SARS-CoV-2'nin, viral spike (dikensi) proteininin ACE2'ye bağlanmasıyla tetiklenen hücre giriş sistemi de dahil olmak üzere 2002'de şiddetli akut solunum sendromu salgınına yol açan zoonotik birvirüs olan SARS-CoV ile birçok biyolojik özelliği paylaştığını ortaya koymuştur. Klinik çalışmalar ayrıca COVID-19 ile kardiyovasküler (KV) hastalık arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Önceden var olan KV hastalık, COVID-19 hastalarında daha kötü sonuçlar ve artan ölüm riski ile bağlantılı görünmektedir, oysa COVID-19'un kendisi de miyokard hasarı, aritmi, akut koroner sendrom (AKS) ve venöz tromboembolizmi indükleyebilir.

Aşağıda , COVID-19 ile KV sistem arasındaki etkileşime odaklanarak temel mekanizmalardan klinik perspektiflere kadar mevcut COVID-19 anlayış ve bilgiler özetlenmeye çalışıldı.

Virüsün biyolojik özelliklerine ilişkin bilgiler klinik bulgularla birleştirildiğinde, COVID-19'un altında yatan potansiyel mekanizmalara ilişkin anlayışın geliştirebilmesi, koruyucu ve tedavi edici çözümlerin geliştirilmesine giden yolu açabilir.

COVID-19'a, pandemik hastalıklara neden olan diğer iki koronavirüs SARS-CoV (severe

acute respiratory syndrome coronavirus) ve MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) gibi Beta koronavirüs cinsinin bir üyesi olan SARS-CoV-2 neden olur**1- 4**.

* *SARS-CoV ve MERS-CoV'de olduğu gibi, SARS- CoV-2, bazı hastalarda viral pnömoniye ve ARDS'ye yol açan bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olur.*
* Bununla birlikte, solunum semptomlarına ek olarak, kontrolsüz SARS-CoV-2 enfeksiyonu bir sitokin fırtınasını tetikleyebilir, bu sayede proinflamatuar sitokinler ve kemokinler (tümör nekroz faktörü-α, IL-1β ve IL-6 gibi) bağışıklık sistemi tarafından aşırı üretilir ve bu çoklu organ hasarına neden olur**5**.
* Ayrıca da COVID-19, hastaların önemli bir kısmında tromboembolik olaylara yol açabilen pıhtılaşma anormalliklerine neden olur**6,7**

Genomik dizi ve viral SARS-CoV-2'nin protein yapısının, ortaya çıkmasından bu yana yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, SARS-CoV-2’nin , SARS-CoV ile benzer %79.6 genomik dizi kimliği sayesinde birçok biyolojik özelliği paylaşır**1,2**.

Özellikle, hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2, viral dikensi (S) proteininin konakçı hücrenin**4** yüzeyindeki (ACE2)'ye bağlanmasıyla tetiklenen aynı hücre giriş sistemini kullanır.

İlk klinik veriler, hem COVID-19'a duyarlılığı hem de klinik sonuçlarının kardiyovasküler hastalık (KVH) **12-16** ile aralarında güçlü bir ilişkili olduğunu göstermektedir. COVID-19 hastaları arasında önceden var olan KVH prevalansı yüksek gözlenmiştir, bu komorbiditeler artmış mortalite ile ilişkilidir**17-22.** Ayrıca COVID-19, miyokard hasarı, aritmiler, AKS ve venöz tromboembolizm gibi KV bozukluklarının gelişimini destekliyor veyakatkı sağlıyor gibi görünmektedir**23-25**.

Yüksek Sistemik inflamasyon yükünün COVID-19 ile ilişkili olarak subklinik bozuklukların gelişimini hızlandırdığı veya “de novo” KV hasara neden olduğu öne sürüldü **5,12-14.** Virüs girişi için önemli bir yüzey proteini ve RAAS'ın bir parçası olan ACE2'nin de hayvan modellerinden elde edilen bulgulara dayanarak bu etkileşime dahil olduğu düşünülmektedir**12–15**.

Bu araştırma alanının hızlı hareket eden doğası, hastalığın patofizyolojisine ilişkin anlayışı düzeltmek ve potansiyel tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunmak için mevcut biyolojik verilerin COVID-19'un klinik bulgularıyla entegrasyonunu gerektirmektedir. Aşağıda daha çok biyolojik bir bakış açısıyla SARS-CoV-2'nin viral S proteini ve insan ACE2 arasındaki etkileşime vurgu yapıldı; ayrıca COVID-19'un KV sistem üzerindeki etkileriyle ilgili klinik bulgulara genel bir bakış sunuldu ve en sonunda da sık kullanılan KV ilaçların ve COVID-19'a duyarlılık ile COVID-19'u tedavi etmek için kullanılan ilaçların potansiyel KV etkileri arasındaki olası bağlantı tartışıldı.

**SARS-CoV-2 Biyolojisi**

*Genom genler ve proteinler*

SARS-CoV-2'nin ortaya çıkmasından bu yana, genomik dizi çalışmaları **1–3** ve viral protein yapısının değerlendirilmesi**9–11,27,28** yoluyla bu yeni koronavirüsün özelliklerini karakterize etmek için kapsamlı çabalar sarf edilmiştir. Tek sarmallı zarflı RNA virüslerinin büyük bir ailesi olan koronavirüsler, 2002-2003'te SARS-CoV'nin neden olduğu SARS salgınına kadar insanlarda yüksek derecede patojenik olarak tanınmamıştı . SARS pandemisinden on yıl sonra, Suudi Arabistan'da bir başka yüksek patojenik koronavirüs olan MERS-CoV'nin neden olduğu bir MERS salgını tespit edildi. Dünya çapında yarasalarda SARS-CoV veya MERS-CoV ile ilişkili bir dizi genetik olarak çeşitli koronavirüs keşfedilmiştir**1**. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile %79,6 ve yarasa koronavirüsü RaTG13 ile %96,0 genomik dizi özdeşliğine sahip olduğu gösterilmiştir**1–3,8**.

* Koronavirüsler, başak (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N) proteinleri olarak bilinen dört yapısal proteinden oluşan taç benzeri bir morfolojiye sahiptir (**Figür 1a**).

N proteini ile çevrili viral genom, hem genom hem de mRNA olarak işlev gören pozitif anlamda, tek sarmallı bir RNA'dır.

Koronavirüsler dört cinse ayrılabilir: α, β, γ ve δ, bunlardan sadece α ve β- koronavirüslerin insanları enfekte ettiği bilinmektedir. Filogenetik çalışmalar, yüksek derecede patojenik olan üç koronavirüsün (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) hepsinin ‘*Betacoronavirus*’ cinsine ait olduğunu ortaya koymuştur.

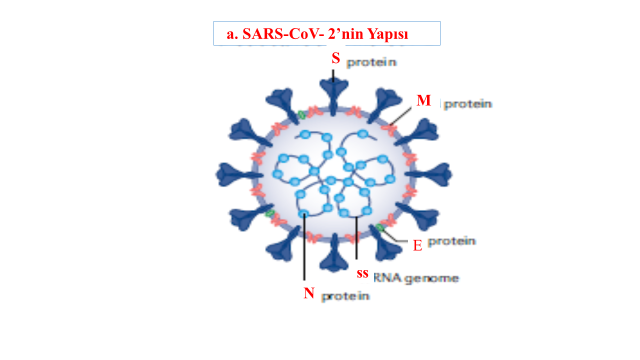


Fig -1a. **SARS-CoV- 2’nin yapısı.** Coronavirüsler, dört yapısal protein (spike dikensi (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N)) ve 30 kb uzunluğunda pozitif anlamda, tek iplikli RNA (ssRNA) genomundan oluşan zarflı küresel bir partikül oluşturur.

***(https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9)***

* Yapısal proteinler arasında S proteini, virüsün bağlanma, giriş ve hastalık patogenezinde önemli rollere sahiptir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'de viral S proteininin ACE2'ye bağlanması virüsün konak hücreye girişini tetikler**9-11,29,30**. Bu nedenle S proteini ve ACE2 arasındaki etkileşim, aşıların, nötralize edici antikorların ve SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için antiviral bileşiklerin geliştirilmesi için umut verici bir tedavi hedefi kabul edilmiştir. SARS-CoV'nin S proteini ile SARS-CoV-2'ninki arasındaki dizi benzerliği, tüm protein için yaklaşık %76, reseptör bağlama alanı için %73 ve reseptör bağlayan motifi için %50'dir.

SARS-CoV-2'nin S proteini, SARS-Cov'un S proteininde bulunmayan iki ayırt edici özellik içerir. Birincisi, SARS-CoV-2'nin S proteini, insan ACE2'sine bağlanması için kritik olan SARS-CoV reseptörü bağlama motifinde bulunan altı kalıntıdan beşi, SARS-CoV-2'nin S proteininde mutasyona uğramış olsa bile, insan ACE2'sine yüksek bağlanma afinitesini korur**4,8**.

* Kriyojenik elektron mikroskopi çalışmaları, SARS-CoV-2'nin S proteininin, SARS-CoV'inkine benzer veya daha yüksek bir afinite ile insan ACE2'sine direk bağlanabildiğini göstermiştir**9- 11**. Bu yüksek bağlanma afinitesi muhtemelen SARS-CoV-2'nin yüksek bulaşıcılığı ve COVID-19'un ciddiyeti ile ilgili olabilir

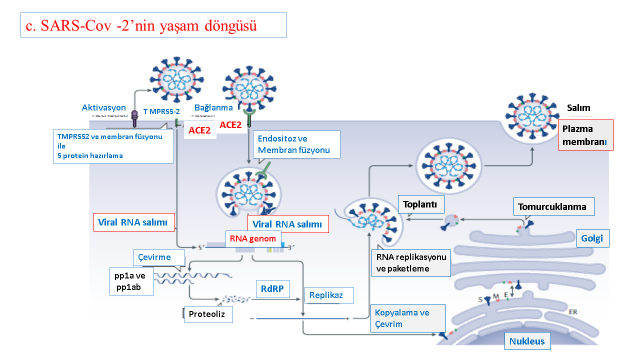
***Virüsün Yaşam siklusu***- SARS-CoV veya SARS-CoV-2 ile virüs enfeksiyonunun yaşam döngüsü, viral S proteininin konak hücre yüzeyindeki ACE2'ye bağlanması kapsar. S proteininin yüzey alt birimi S1 üzerindeki “reseptör bağlayıcı alan”, virüsün ACE2'ye bağlanmasından sorumludur.

Bağlandıktan sonra; -- S proteini, transmembran serin proteaz, TMPRSS2 ile S1 / 2 ve S2' bölgelerinde bölünür;-- bu da viral membranın konak hücrenin membranıyla kaynaşmasını ve virüsün sitoplazmaya direk girişini kolaylaştırır. (**Figür 1b**).

* Solunum yolu epitel hücreleri, yüzeylerinde hem ACE2 hem de TMPRSS2 eksprese eder (dışavurum), solunum yolu epitel hücreleri yüzeylerinde hem ACE2 hem de TMPRSS2 eksprese eder, bu direk veya "erken" giriş yolu, SARS-CoV ve muhtemelen SARS-CoV-2'nin solunum dokusuna in vivo girişinin baskın modeli gibi görünmektedir.
* Alternatif olarak, SARS-CoV-2 ayrıca anendozomal giriş yolunu da kullanabilir, bu sayede ACE2-virüs kompleksi endozomlara yer değiştirir ve “S proteini hazırlama” endozomal sistein proteazlar katepsin B ve katepsin L tarafından gerçekleştirilir; bundan sonra virüs endozomdan sitoplazmaya salınır.
* Lizozomotropik ajanlar (hidroksiklorokin gibi) veya katepsin inhibitörleri tarafından bloke edilebilen bu endozomal giriş yolu, in vitro kültürlenmiş hücrelerin enfeksiyonunda koronavirüsler tarafından kullanılan baskın giriş yolu olabilir; ancak in vivo enfeksiyon için bu yolun önemi belirsizliğini koruyor.
* Viral genomik RNA sitoplazmaya salındıktan sonra ilk ORF\*, daha sonra viral proteazlar tarafından RdRP (RNA- dependent RNA polymerase) gibi küçük yapısal olmayan proteinlere bölünen poliproteinlere dönüştürülür.

**\***SARS-CoV-2 genomu yaklaşık 30 kb uzunluğundadır**,** ve 24-27 geni kodlayan on açık okuma çerçevesi (ORF [open reading frames]) içerir

Viral genomik RNA daha sonra viral RdRP kullanılarak kopyalanır (replike olur), ve dört yapısal protein (S, E, M ve N), konakçı hücrenin endoplazmik retikulumu ve Golgi kompleksi yoluyla dönüştürülür. Son olarak, genomik RNA ve yapısal proteinler, ekzositoz yoluyla salınımalarına yol açan yeni viral partiküller içine monte edilir.



**Figür -1b.SARS-CoV- 2’nin yaşam döngüsü.** SARS-CoV-2 enfeksiyonu, S proteininin konakçı hücrelerin yüzeyindeki ACE2'ye bağlanmasıyla tetiklenir ve viral kompleks, hücre zarı ile doğrudan füzyon yoluyla sitoplazmaya dahil edilir veya daha sonra endositik vezikülden sitoplazmaya endositoz yoluyla salınır. S proteini, S1/S2 sınırında bölünür ve S2 alt birimi, membran füzyonunu kolaylaştırır. Viral genom RNA'sı sitoplazmaya salınır ve ilk ORF (open reading frame), daha sonra viral proteazlar tarafından RdRP (RNA dependent RNA polymerase) gibi küçük, yapısal olmayan proteinlere bölünen pp1a ve pp1ab poliproteinlerine çevrilir. Viral genomik RNA, RdRP tarafından kopyalanır. Viral nükleokapsidler sitoplazmada genomik RNA ve N proteinlerinden toplanırken, yeni partiküllerin tomurcuklanması endoplazmik retikulum (ER)-Golgi ara bölmesinin zarında meydana gelir. Son olarak, genomik RNA ve yapısal proteinler, ekzositoz yoluyla salınmalarına yol açan yeni viral partiküller halinde birleştirilir.

3CL, 3- chymotrypsin- like protease.

Burada açıklanan viral yaşam döngüsünün her adımı (**Fig -1b**), TMPRSS2 (serin proteaz inhibitörü camostatmesilat'ın bir hedefi), membran füzyonu ve endositoz (sıtma önleyici ilaç klorokinnin ve anti-grip ilacı umifenovir'in bir hedefi) ile S protein hazırlama ve RdRP tarafından RNA replikasyonu (favipiravir, remdesivir ve ribavirin antiviral ajanlarının bir hedefi) dahil potansiyel bir terapötik hedeftir.

***(https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9)***

**Kardiyovasküler sistem ve COVID- 19**

*Altta yatan kardiyovasküler komorbiditeler*

SARS veya MERS ile enfekte olan hastalarda Kardiyovasküler hastalık (KVH) yaygın gözlenen bir komorbiditedir(sırasıyla %10 ve %30 prevalans ile)**12-14,43,44**. Çin'den gelen ilk raporlar KVH, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi risk faktörlerinin COVID-19 hastalarında önceden var olan yaygın durumlar olduğunu bildirdi**17,18,21,22,45** . Wuhan'dan 2 Ocak 2020'ye kadar COVID-19 ile hastaneye kaldırılan 41 hastayı içeren erken bir raporda, bu hastalarda herhangi bir komorbidite prevalansı %32 idi ve en yaygın altta yatan hastalıklar diyabet (%20), hipertansiyon (%15) ve diğer KVH'lardı. (%15)**17**

.

Bu komorbiditelerin yüksek prevalansı sonraki çalışmalarda da doğrulandı**18-22,45-47**. Daha da önemlisi, önceden var olan nu durumların prevalansı kritik hastalarda daha yüksekti ( örneğinyoğun bakım ünitesine yatırılanlar ve ölenler).

* Wuhan'da COVID-19 ile hastaneye yatırılan 138 hastanın tek merkezli bir kohort çalışmasında, hastaların %46'sında herhangi bir komorbidite ( hastaların %72'si YBÜ’de), hastaların %31'inde hipertansiyon (YBÜ'deki hastaların %58'i YBÜ’de), hastaların %15'inin başka bir KVH'ları, %25'i YBÜ’de) ve hastaların %10'unda diyabet (YBÜ'deki hastaların %22'si) vardı**18**

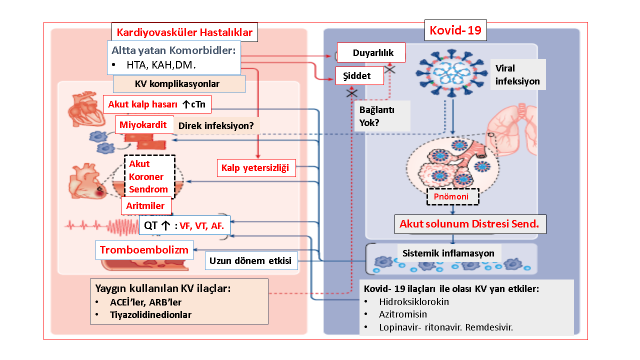
***®-*** *Az sayıda hasta ile yapılmış olsa da bu ilk çalışmaların klinik pratiğe yansıttığı Covid- 19’a yakalanlarda önceden var olan kalp hastalığı kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı yüksektir ; daha önemlisi hastalığın bunlarda artmış YBÜ yatışı ölüm riskleri ile daha ağır seyretmesidir.*

* Benzer şekilde, Wuhan'da COVID-19 ile hastaneye yatırılan 191 hastayı içeren çok merkezli bir kohort çalışmasında, hastaların %48'inde herhangi bir komorbidite (ölenlerin %67'sinde), %30'unda hipertansiyon (ölenlerin %48'inde), %8'inde KAH (ölenlein%24’ü) %19 diyabetli (ölenlerin %31'i) vardı **19**.
* Ayrıca, anakara Çin'den COVID-19'lu 1.099 hastayı içeren bir raporda, hastaların %24'ünde herhangi bir komorbidite (kritik hastaların %39'u), hastaların %15'inde hipertansiyon (kritik hastaların %24'ü), %7 diyabet (kritik hastaların %16) (kritik hastaların %16'sı) ve hastaların %3'ünde KAH(kritik hastaların %6'sı)**20**.
* Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (the Chinese Center for Disease Control and Prevention ) tarafından 11 Şubat 2020 itibariyle bildirilen toplam COVID-19 vaka ölüm oranı %2,3'tür (44.672 doğrulanmış vakada 1.023 ölüm)**21,45**. KVH'li hastaların bireysel vaka ölüm oranı %10,5 idi (kronik solunum hastalığı (%6.3) veya kanser (%5.6) dahil olmak üzere herhangi bir komorbiditesi olanlar arasında en yüksek), diyabetli hastaların vaka ölüm oranı %7.3 ve hipertansiyonlu hastaların vaka ölüm oranı %6.0 idi**45**. Önemli olarak, tahminlerin virüse sahip olan ancak test edilmeyen birçok insanı hesaba katmadığı göz önüne alındığında, vaka ölüm oranının bu erken tahminlerinin olduğundan fazla tahmin edilmesi muhtemeldir.
* Komorbiditelerin yaygınlığında benzer bir eğilim diğer ülkelerdeki araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir**46-51**. İtalya'da yoğun bakım ünitesine kabul edilen 1.591 COVID-19 hastasını içeren bir raporda, hastaların %49'unda önceden mevcut hipertansiyon, %21'inde KVH ve %17'sinde diyabet vardı**46**. Ayrıca, ABD, New York'ta COVID-19 ile hastaneye yatırılan 393 ardışık hastanın raporunda, hastaların %50'sine kadarında hipertansiyon (ventilasyon uygulanan hastaların %54'ü), %36'sında obezite (ventilasyon uygulanan hastaların %43'ü), hastaların %25'inde diyabet (ventilasyon uygulanan hastaların %28'i) ve hastaların %14'ünde KAH vardı (ventilasyon yapılan hastaların %19'u)**47**.
* Bu çalışmadaki araştırmacılar, obezitenin solunum yetmezliği ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı için de bir risk faktörü olabileceğini öne sürüyorlar**47**.

***Çeşitli Kardiyovasküler manifestasyonlar***

COVID-19'un baskın klinik manifestasyonu viral pnömoni olmasına rağmen COVID-19 ayrıca miyokard hasarı, aritmiler, akut koroner sendrom ve tromboembolizm gibi kardiyovasküler bozukluklarara da neden olabilir (**Fig -2**).

* Tipik ateş veya öksürük semptomları olmadan başvuran bazı hastalarda COVID-19'un ilk klinik manifestasyonu olarak kardiyak semptomlar vardır **52,53**. COVID-19 seyri sırasında miyokard hasarı bağımsız olarak yüksek mortalite ile ilişkilidir**23**. Ayrıca, COVID-19 ile bulunan çocuklarda Kawasaki hastalığına benzer bir sendrom tanımlanmıştır**26 .**

****

**Fig -2. KOVİD- 19 ve Kardiyovasküler hastalığın iki-yönlü etkileşimi.** Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler komorbiditeler, 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) olan hastalarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler gibi kardiyovasküler riski azaltmak için kullanılan ilaçların, COVID-19'a duyarlılığı veya COVID-19'un ciddiyetini etkileyebilecek çok sayıda etkisi vardır. Ayrıca, COVID-19'un ana sunumu viral pnömoni olsa da, COVID-19 ayrıca miyokard hasarı, miyokardit, aritmiler, akut koroner sendrom ve tromboembolizm dahil olmak üzere kardiyovasküler manifestasyonlara neden olabilir. Bu kardiyovasküler belirtiler arasında, miyokard hasarı bağımsız olarak COVID-19 hastalarında yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Son olarak, hidroksiklorokin ve azitromisin gibi COVID-19 tedavisi olarak önerilen ilaçların proaritmik etkileri vardır.

***Kısaltmalar:*** AF, atriyal fibrilasyon; VF, ventriküler fibrilasyon; VT, ventriküler taşikardi.

***(https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9)***

***Miyokardiyal hasar ve miyokardit-*** Çin'de yapılan erken çalışmalarda, yüksek kardiyak biyomarker seviyeleri veya EKG anormallikleri ile kanıtlandığı üzere akut miyokard hasarı, COVID-19 hastalarının %7-20'sinde gözlenmiştir**17-21*.*** Miyokard hasarının varlığı, önemli ölçüde daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirildi**23**.

* Wuhanda COVID-19'lu 41 hastanın ilk raporunda , 4'ü bir YBÜ'ye yatırılan 5 hastada artmış yüksek hassasiyetli (high- sensitivity)nkardiyak troponin I (>28 pg/ml) seviyeleri ile miyokard hasarı vardı **17**. COVID-19'lu 191 hastanın çok merkezli bir kohort çalışmasında, 33 hastada (%17) akut kalp hasarı vardı, bunların 32'si öldü**19**. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 416 hastayı kapsayan müteakip bir çalışmada,82 hastada (%20) kardiyak hasar kanıtı vardı ve bu, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında 5 kat ve mortalitede 11 kat artışla ilişkilendirildi**23**.
* Önemli olarak; kalp hasarının hastane içi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur**23**.

Başka bir çalışma bu bulguyu doğruladı ve kardiyak troponin T düzeyleri yüksek hastalarda ölüm oranının %37.5 olduğunu, buna karşın altta yatan KV komorbiditeleri ve yüksek kardiyak troponin T düzeyleri olan hastalarda ölüm oranının neredeyse bunun iki katı (%69.4) olduğunu bildirdi**24**. Ayrıca, müteakip bir çalışma miyokard hasarı markerlerinin şiddetli COVID-19'lu hastalarda hastanede ölüm riskini öngördüğünü göstermiştir**25**.

* Miyokard hasarının diğer öngörücüleri arasında ileri yaş, komorbiditelerin varlığı ve yüksek C-reaktif protein seviyeleri yer alır.

COVID-19 seyri sırasında kardiyak troponin seviyeleri yüksek olan hastalarda miyokarditin tipik klinik özelliklerinin bulunup bulunmadığı belirsizdir, çünkü erken çalışmaların çoğu ekokardiyografi veya MRI verilerini içermemektedir**12-14,54 .**

* COVID-19'lu 112 hastayı içeren bir kohort çalışmasında, artmış yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin I yüksek duyarlılık düzeyleri (>0.12 ng/ml) ‘artı’ miyokarditin tipik bulgusu miyokard hasarı ile segmental Duvar hareket anormalliği veya düşük SVEF gibi anormallikleri olan 14 hasta; bu, miyokard hasarının, kalbin direk viral enfeksiyonunun bir sonucu olmaktan ziyade sistemik nedenlere sekonder olduğunu düşündürdü**53.** Buna karşılık, birkaç vaka raporu, COVID-19'lu hastalarda tipik miyokardit bulgularını tanımlamıştır.
* Miyokard hasarı yüksek kardiyak biyomarker seviyeleri ve EKG'de yaygın ST segment yükselmesi ile kanıtlanan 53 yaşında bir kadın, kardiyak magnetik rezonans görüntülemede (MRG)'de, ciddi SV işlev bozukluğuna ek olarak, özellikle apikal segmentlerde yaygın biventriküler hipokineziye sahipti (SVEF = %35)**55.** MRG verileri ayrıca akut miyokardit ile uyumlu belirgin biventriküler interstisyel ödem, yaygın geç gadolinyum artışı ve çevresel perikardiyal efüzyonu ortaya çıkardı.

Ayrıca, göğüs ağrısı ve ST segment yükselmesi olan 37 yaşındaki bir erkekte, ekokardiyografide kalp büyümesi (SV diyastolik boyutu = 58 mm) ve SV fonksiyon bozukluğu (SVEF = %27) saptandı**56**. Bu hastaya COVID-19 kaynaklı fulminan miyokardit teşhisi konup metilprednizolon ile tedavi edildi. Bir hafta sonra kalp boyutu ve fonksiyonu normale döndü (SV diyastolik boyutu = 42 mm, LVEF = %66).

* COVID-19'da miyokardiyal hasar veya miyokarditin histolojik kanıtı ayni zamanda kısıtlıdır. Ani kalp durmasından ölen COVID-19 ve ARDS'li bir hastanın otopsisinde miyokardiyal yapısal tutuluma dair hiçbir kanıt bulunmadı, bu COVID-19'un kalbi direk bozmadığını düşündürdü**57.** Buna karşılık, açıklanan başka bir vaka raporu, düşük dereceli miyokardiyal inflamasyonu ve endomiyokardiyal biyopsi ile ölçülen koronavirüs partiküllerinin (kardiyomiyositlerin dışında) miyokardiyal lokalizasyonu olan bir hastayı tanımlayarak, SARS-CoV2'nin miyokardı direk enfekte edebileceğini düşündürdü**58.** Otopsi raporları ayrıca COVID-19'lu hastaların kalplerinde hafif inflamasyon ve viral RNA varlığını ortaya çıkardı **59,60** . Ancak bu hastalarda miyokardit olup olmadığı veya bulguların sistemik inflamasyonun bir sonucu olup olmadığı belirsizliğini koruyor.
* SARS'ın altında yatan patofizyoloji hakkındaki genel anlayış, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin konak hücreye aynı giriş mekanizmalarını paylaştığı göz önüne alındığında, SARS-CoV-2'nin kalp hücrelerini direk enfekte edip edemeyeceğini belirlemeye yardımcı olabilir**4,12,43**  kalp yüksek düzeyde ACE2 eksprese eder (dışavurur)**15,61**; otopsi örneklerini anlatan bir raporda SARS'lı 10 Kanadalı hastadan alınan kalp dokusu örneklerinin %35'inde SARS-CoV'nin viral RNA'sı tespit edildi, ancak enfekte hücre tipleri bilinmiyor**62**.
* SARS-CoV'nin kalbe doğrudan bulaşabileceğini düşündüren, miyokardiyal hasar kanıtıyla birlikte makrofaj infiltrasyonunda da belirgin bir artış tespit edildi**62**.
* Birlikte ele alındığında, bu bulgular miyokard hasarının yalnızca COVID-19'un yaygın bir belirtisi olmadığı, aynı zamanda kötü prognoz için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Şu anda, COVID-19 ile ilişkili miyokard hasarının altında yatan mekanizmaları anlayamıyoruz.
* Ancak, mevcut klinik kanıtlar temelinde, miyokard hasarı, büyük ölçüde ileri sistemik inflamasyona atfedilebilir gibi görünmektedir. SARS-CoV-2 ayrıca miyokardı doğrudan enfekte edebilir ve COVID-19'lu hastaların küçük bir kısmında viral miyokardit ile sonuçlanabilir.

***Akut koroner sendrom-*** SARS ve influenza dahil diğer bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi, COVID-19 da akut koroner sendromu (AKS)'yi tetikleyebilir**44, 63-66**. Çin'den yapılan erken çalışmalarda, COVID-19'lu hastaların küçük bir kısmı hastaneye başvuruda göğüs ağrısı ile geldi ( göğüs ağrısının özellikleri tanımlanmadı)**17,18..**

* New York'tan COVID-19 ve potansiyel AMİ'nin göstergesi ST segment yükselmesi olan 18 hastayı içeren bir vaka serisinde, miyokard enfarktüslü 6 hastadan 5’e PKG gerekti**66**.
* İtalya'dan COVID-19 ve ST segment elevasyonu Mİ olan 28 hastayı içeren bir vaka serisinde, koroner anjiyografi ile yapılan değerlendirme, 17 hastada revaskülarizasyon gerektiren suçlu lezyon kanıtının varlığını göstermiştir **52.**
* Dikkat çekici olarak; koroner anjiyografi sırasında henüz COVID-19 için pozitif bir test sonucu alınmayan bu 28 hastanın 24'ünde ST segment yükselmeli Mİ COVID-19'un ilk klinik manifestasyonu idi.
* Bu gözlemler, COVID-19'un önemli sistemik inflamasyon yokluğunda bile AKS'ye neden olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında AKS insidansı hala bilinmemektedir. COVID-19 salgını sırasında birçok şehrin sağlık tesislerinin tıkandığı göz önüne alındığında, hastaneye müracaat eden hastalarda AMİ vaka sayısı COVID-19 ile ilk çalışmalarda hafife alınabilir, dikkate alınmayabilir.
* COVID-19'un neden olduğu AKS'nin altında yatan mekanizmalar; sistemik inflamasyon veya sitokin fırtınası nedeniyle plak rüptürü, koroner spazm veya mikrotrombüs oluşumunu içerebilir**67,68**. Örneğin, aktive edilmiş makrofajlar, aterosklerotik plaklar üzerindeki fibröz kapsülün ana bileşeni olan kolajeni parçalayan ve plak yırtılmasına yol açabilen kolajenazlar salgılar**67**. Aktive makrofajların, plak yırtıldığında trombüs oluşumunu tetikleyen güçlü bir prokoagülan olan doku faktörünü salgıladığı da bilinmektedir**67**. SARSCoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu direk endotelyal veya vasküler hasar da trombüs oluşumu ve AKS riskini artırabilir**69**.
* COVID-19'un AKS'yi tetikleme potansiyeline rağmen, İtalya, İspanya ve ABD'de COVID-19 salgını sırasında bildirilen AKS vakalarının sayısı aslında COVID-19 öncesi dönemlerden önemli ölçüde düşüktü, AKS nedeniyle hastaneye yatışlarda %42-48 azalma ve Mİ STsegment yükselmesi için peruktan koroner girişim[PKG]'lerde %38-40 azalma rapor edilmiştir**70- 73**. Buna karşılık, İtalya'daki COVID-19 salgını sırasında hastane dışı kardiyak arrest insidansı arttı ve bu, COVID-19'un kümülatif insidansı ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi**74**.
* Bu gözlem, ESC tarafından kapsamlı bir küresel incelemede bildirildiği üzere, COVID-19 salgınının zirvesi sırasında acil hastane bakımı arayan Mİ hastalarının sayısının >%50 oranında düştüğü bulgusu ile uyumludur **75**.

***Kalp yetersizliği-*** Vuhan'da 799 hastayı kapsayan erken bir çalışmada kalp yetmezliği, tüm hastalarda %24 ve ölen hastalarda %49 sıklıkta rapor edilen insidansı ile COVID-19'un en sık gözlenen komplikasyonlarından biriydi. Tüm hastaların %49'unda (ölenlerin %85'i) yüksek amino terminal pro- B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) seviyeleri tespit edildi**76**. .Benzer şekilde, Wuhan'daki 191 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, tüm hastaların %23'ünde ve ölen hastaların %52'sinde KY bulundu**19**.Akut veya dekompanse KY etyolojileri çalışılmamıştır**77**.

* KOVID-19 hastalarının muhtemelen daha yaşlı olduğu ve KAH, hipertansiyon ve diyabet gibi önceden varolan komorbiditeleri olduğu göz önüne alındığında; KY önceden teşhis edilmiş veya önceden var olan fakat bilinmeyen bu durumların alevlenmesinin veya subklinik kardiyak disfonksiyonun ortaya çıkmasının bir sonucu olabilir**77**.
* Korunmuş EF'li kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak MRG, KOVID-19'un neden olduğu değişiklikleri tespit etmeye yardımcı olabilir **78,79**.
* KOVID-19 tarafından tetiklenen akut miyokard hasarı ve AKS ayrıca önceden var olan kalp hastalığını şiddetlendirebilir veya kontraktil disfonksiyona neden olabilir.
* KOVID-19'un ileri aşamalarında, bağışıklık sisteminin enfeksiyona yanıtı, sepsis ile ilişkili kardiyak disfonksiyonda olduğu gibi, strese bağlı kardiyomiyopati veya sitokine bağlı miyokardiyal disfonksiyon gelişimini tetikleyebilir**80,81**.
* COVID-19'un öncelikle solunum semptomlarına ve bilateral, periferik ve alt akciğer dağılımı ile viral pnömoniye neden olduğu göz önüne alındığında, Bu hastalarda gözlenen ve genellikle ARDS'nin eşlik ettiği pulmoner ödem esas olarak non-kardiyojenik olarak kabul edilir.
* Bununla birlikte, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %25'inde KY geliştiği göz önüne alındığında, KY'nin pulmoner konjesyona potansiyel katkısı dadikkate alınmalıdır**77**.
* Bu tutulumu doğrulamak için KOVID-19 ile ilişkili solunum yetmezliği olan hastalardan ek hemodinamik verilere ihtiyaç vardır.

***Aritmiler ve ani kardiyak arrest-***Aritmiler ve ani kalp durması, KOVID-19'un yaygın manifestasyonudur.

Çin'in Vuhan kentinde KOVID-19'lu 138 hastadan oluşan bir kohortta, tüm hastaların %17'sinde (YBÜ'deki hastaların %44'ünde) kardiyak aritmi varlığı bildirildi, ancak spesifik aritmi türleri kaydedilmedi**18**. Wuhan'da KOVID-19 ile hastaneye yatırılan 187 hastayı içeren başka bir çalışmada, troponin T seviyeleri yüksek olanların, normal troponinT seviyelerine sahip olanlara göre ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi malign aritmiler geliştirme olasılığı daha yüksekti (%12'ye karşı %5)**24**. KOVID-19 hastalarında hastane içi ve hastane dışı ani kalp durması da bildirilmiştir **57,66,74**.

* Atriyal ve ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi miyokard hasarı veya ateş, sepsis, hipoksi ve elektrolit anormallikleri gibi diğer sistemik nedenler tarafından tetiklenebilir**24,83**.
* Ayrıca, ilerlemiş COVID-19 hastaları genellikle bazı hastalarda aritmilere neden olduğu bilinen antiviral ilaçlar ve antibiyotiklerle tedavi edilir (aşağıda ayrıntılı olarak açıklanan)**13,41**.

***Koagülasyon anormallikleri ve trombozis-*** KOVID-19, tromboembolik olaylara neden olabilen koagülasyon anormallikleri ile ilişkilidir**73**. KOVID-19'lu hastalarda genellikle yüksek d-dimer seviyeleri, orta derecede azalmış trombosit sayıları ve hafif uzamış protrombin zamanı vardır.

* Çin'den KOVID-19'lu 1.099 hastayla yapılan erken bir çalışmada, tüm hastaların %46'sında (ağır hastalığı olanların %60'ı) yüksek d-dimer seviyeleri (>0.5 mg/l) gözlenmiştir**20**.
* Benzer şekilde, Wuhan'daki KOVID-19 hastalarında yapılan başka bir çalışma, tüm hastaların %42'sinde (ölenlerin %81'i) d-dimer düzeylerinin yükseldiği (>1 mg/l) gösterildi; yüksek d-dimer düzeyleri18 kat artmış ölüm riski ile ilişkiliydi**19**. Buna karşılık, trombosit sayısı ve protrombin zamanındaki değişiklikler orta düzeydeydi.
* Wuhan'da COVID-19 olan 41 hasta arasında, sadece %5'inde düşük trombosit sayısı (litre başına <100 x 109 hücre) vardı ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda bile protrombin süresinin uzaması hafifti (11.1 s'ye karşı 12.2 s)**17**. Ayrıca, bu hastalarda fibrinojen ve faktör VIII seviyeleri yükselmiş olup; bu durum hiperkoagülabil durumu gösterir**84,85**.
* Bu bulgular, COVID-19'lu hastaların önemli bir bölümünün, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (‘the International Society on Thrombosis and Haemostasis’) tarafından belirlenen bu hastaların “yaygın damar içi pıhtılaşma (disseminated intravascular coagulation )” kriterlerini tipik olarak karşılamayan pıhtılaşma anormalliklerine sahip olduğu gösterildi**86**.Fakat, bu anormallikler yine de KOVID-19'un çeşitli kardiyovasküler maniferstasyonlarının gelişimine katkıda bulunabilir.
* COVID-19 hastalarında artan tromboembolik olayların klinik gözlemleri, hiperkoagülabil durumun varlığını düşündürmektedir.
* Derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi içeren venöz tromboembolizm, COVID-19'lu kritik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur.

Bir otopsi çalışmasında, ölümden önceden venöz tromboembolizmden şüphelenilmeyen COVID-19 ile ölen 12 hastanın 7'sinde derin ven trombozu varken, 12 hastanın 4'ünde pulmoner embolizm tespit edilmiştir**59**.

* Kovid-19’da Arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir. New York'tan bir vaka serisinde; aynı hastaneye büyük damar iskemik inmesi ile başvuran ve tümü SARS-CoV-2 enfeksiyonu için pozitif test edilen 50 yaş altı beş hasta anlatıldı**87**. Ayrıca, İtalya'dan bir vaka serisinde KOVID-19'lu 20 hastada (%90 erkek, ortalama yaş 75 ± 9 yıl) akut ekstremite iskemisi de bildirilmiştir**88**. Akut ekstremite iskemisi tespit edilmeden önce 20 hastaların tümüne KOVID-19 ile ilişkili pnömoni teşhisi kondu.

COVID-19’de bu koagülasyon anormallikleri ve özellikle hiperkoagülasyonun altında yatan mekanizmalar belirsizdir:

* Bir hipotez, altta yatan komorbiditelerle birlikte KOVID-19'un neden olduğu ciddi inflamatuar yanıtın ve endotel hasarının hastaları hiperkoagülabil duruma yatkın hale getirebileceğidir**6**.
* Dikkat edilmesi gereken; bu hastalara verilen bazı antiviral ilaçlar ve araştırma tedavilerin antitrombosit ajanlar ve antikoagülanlar ile ilaç-ilaç etkileşimleri yoluyla tromboz veya kanama olaylarını teşvik edebilmesidir**41**.
* New York'ta yapılan retrospektif bir çalışma, sistemik antikoagülasyonun KOVID-19 ile hastaneye yatırılan 2.773 hastadan sistemik antikoagülasyon alan 786'sında (%28) sistemik antikoagülasyonun uzun süreli sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterdi **89**.
* Antikoagülasyon ile tedavi edilen hastaların medyan sağkalım süresi, tedavi edilmeyenlere göre daha uzundu (14 güne karşı 21 gün), iki grup arasındaki genel mortalite ise benzer kaldı (%22,5'e karşı %22,8)**89**. Medyan sağkalım süresi ve mortalitedeki farklılıklar mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda daha belirgindi (sırasıyla 21 güne karşı 9 gün ve %29,1'e karşı %62,7)**89.**
* Çin'deki bir başka retrospektif çalışma da profilaktik heparin ile tedavi edilen KOVID-19 ile ilişkili koagülopatili hastalarda mortalitenin azaldığını göstermiştir**90**.Önemli olarak, bu retrospektif çalışmalardan elde edilen bulgular potansiyel seçim yanlılığı, kafa karıştırıcı faktörlerin varlığı ve tanımlanmamış antikoagülasyon tedavisi endikyonlarından dolayı sınırlıdır .Ayrıca bu hastalarda tromboembolik olayları önlemek için optimal antikoagülasyon ajan bilinmemektedir ((örneğin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, fraksiyonlanmamış heparin, direk oral antikoagülanlar veya diğerleri).

***Kawasaki hastalığı-*** Çocukların KOVID-19'a erişkinlerden daha az duyarlı oldukları ve KOVID-19'lu çocukların çoğunluğunun asemptomatik olduğu veya yalnızca hafif semptomlarla başvurduğu düşünülüyor**91**. Bununla birlikte, KOVID-19'un pediatrik hastaların küçük bir bölümünde ciddi inflamatuar semptomlara neden olduğu bildirilmiştir**26,92**.

* Birleşik Krallık'tan bir vaka serisinde, beşi SARS-CoV-2 için pozitif test edilen veya potansiyel olarak aile üyelerinden SARS-CoV-2'ye maruz kalan Kawasaki hastalığının özellikleriyle benzeri görülmemiş bir hasta kümesi ***“hiperinflamatuvar sendrom”*** bildirilmiştir**26**.
* Klinik prezentasyonlar ateş, değişken döküntü, konjonktivit, periferik ödem, ekstremite ağrısı ve şiddetli gastrointestinal semptomları içeriyordu.
* Ekokardiyografide ortak bir bulgu, bir hastada “dev bir koroner anevrizmaya ilerleyen eko-parlak” koroner damarlar.
* Ayrıca, İtalya'nın Bergamo kentindeki araştırmacılar, pandeminin zirvesi sırasında çocuklar arasında 'Kawasaki benzeri' hastalık insidansında 30 kat artış buldu92.

Bu pediatrik hastalar, pandemi öncesinde Kawasaki hastalığı teşhisi konan hastalardan daha yaşlıydı ve kardiyak tutulum oranı daha yüksekti.

* Bu eski klinik bulgular, çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu ve koroner arter anormallikleri de dahil olmak üzere Kawasaki hastalığına benzer özelliklere sahip bir hiperinflamatuar sendroma yol açabilen yeni bir fenomeni düşündürür.

***Bağışıklığı bozulmuş hastalar-*** Genel olarak, bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyon hastalıkları riski daha yüksektir. COVID-19'un kanserli veya organ nakli geçirmiş olanlar gibi bağışıklığı baskılanmış hastalarda KV sistemi üzerindeki etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Kalp transplantasyonu alıcıları, başlangıçta varolan KV bozuklukları ile birlikte baskılanmış bağışıklık durumları nedeniyle COVID-19 açısından daha yüksek risk altında olabilir**14,93**.

*Kalp nakli alıcıları-* Çin'den her ikisi de tamamiyileşen iki kalp nakli alıcısında COVID-19 bildirildi**94.** Bu iki hastanın klinik prezentasyonları, immünsuprese olmayan hastalardan farklı değildi.

* 21 Mart 2020 ile 22 Nisan 2020 tarihleri arasında ABD'nin Michigan eyaletindeki hastanelere başvuran COVID-19'lu kalp nakli alıcılarının retrospektif bir vaka serisinde, tümü Afrika kökenli Amerikalı erkek olan 13 hasta tespit edilmiştir**95**. Altı hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve iki hasta hastanede yatış sırasında öldü. Allogreft fonksiyonunu korumak için immünosupresyon kullanımına rağmen, bu hastaların klinik sunumu ve hastalık şiddetinin laboratuvar markerleri genel popülasyondan farklı değildi.
* Bununla birlikte, New York'ta COVID-19'lu 28 kalp nakli alıcısını içeren başka bir vaka serisi, bu bireylerde genel popülasyona göre daha yüksek mortalite ve ciddi komplikasyon insidansı bildirdi**96**.
* 7'si mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan ve 7'si ölen (vaka ölüm oranı %25) toplam 22 hasta hastaneye kaldırıldı. Ayrıca, yüksek troponin T (>0.022 ng/ml) seviyeleri ile kanıtlandığı üzere, 17 hastanın 13'ünde miyokardiyal hasar vardı.
* *Bu bulgular, kalp nakli alıcılarının COVID-19'dan kaynaklanan ciddi komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Kalp nakli ile ilgili bir diğer önemli nokta da COVID-19 taramasının gerekliliğidir.*
* *SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bireyler asemptomatik olabilir, Pandemi sırasında donör dokuların rutin olarak taranması gereklidir. İmmünosupresyona başladıktan sonra subklinik enfeksiyonun kötüleşmesini önlemek için transplantasyondan önce alıcıların taranması da gerekecektir.*

***Kanserlı hastalar*-** KVH bulunan hastalarda olduğu gibi, kanserli hastalar genel populasyona göre ciddi COVID-19 semptomları açısından daha yüksek risk altında olduğu düşünülmektedir **97-99**.

* Bu yüksek kötü sonuç riski, kemoterapi ile bastırılmış bağışıklığa, KV risk faktörlerinin varlığına (hipertansiyon ve diyabet gibi), kanser tedavisinin kardiyotoksisitesinin ve/veya COVID-19'un KV hasarının ve bu hastaların bozulmuş bazal durumlarının varlığına dayandırılabilir**97**.
* *Bu nedenle, pandemi sırasında bu hastaların gerekli bakım alımında önemli bir husus: “SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskini zamanında kanser tedavisi sağlanma ihtiyacı ile dengelemektir”.*
* *Klinisyenlerin, kanser ve KV komorbiditeleri olan hastalarda, özellikle SARS-CoV-2 ile enfekte olmaları veya SARS-CoV-2'ye maruz kalmaları durumunda optimal tedavi zamanlamasını belirlemeleri gerekir. Subklinik bir enfeksiyonun kötüleşmesini önlemek için kanser tedavisinden önce rutin COVID-19 taraması gerekli olabilir.*

**ACE2 ve Kardiyovasküler Manifestasyonlar:**

COVID-19 ile ilişkili kardiyovasküler hasarın gelişiminin altında yatan mekanizmaları bilinmemektedir. ACE2 ekspresyonu (dışavurumunun) dokuya özgü enfeksiyonun altında yatan biyolojik mekanizmalarda yer alan ana faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV'de olduğu gibi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu, viral S proteininin insan ACE2'sine bağlanmasıyla tetiklenirken TMPRSS2 S proteinini hazırlamayı indükler**4**.

ACE2, RAAS'ın bir parçasıdır ve diyabet, hipertansiyon ve KY gelişiminde rol oynar. Doku düzeyinde, ACE2 akciğerlerde, böbreklerde, kalpte ve kan damarlarında yüksek oranda eksprese edilir (dışsvurulur) **61,100**. ACE2'nin kalp ve koroner arterlerdeki ekspresyon akciğerlerdekinden bile daha yüksektir**101**.

Tek hücre düzeyinde, ACE2, erişkin insan kalbinin perisitlerinde yüksek oranda eksprese edilir (dışavurulur) **102**. Kardiyomiyositler (özellikle sağ ventriküldekiler) ACE2'yi perisitlerden (perisitler = Kapillerlerdeki izole edilmiş kontraktil hücreler) daha düşük bir seviyede eksprese eder (dışavurur)**103**. Bununla birlikte, her iki hücre tipi de, S proteini hazırlamayı kolaylaştıran ve virüsün endositik yol ile hücreye girişini destekleyebilen yüksek katepsin B ve katepsin L ekspresyonuna sahiptir. Bu nedenle, SARS-CoV-2, kardiyomiyositler, endotelyal hücreler ve perisitler dahil olmak üzere birden fazla KV hücre tipini doğrudan enfekte etme yeteneğine sahip olabilir, bununla birlikte, ACE2'nin ekspresyonu, virüsün bir hücreye girmesi için tek başına yeterli değildir ve viral replikasyon ve salım etkinliği, konakçı hücrenin enfeksiyonunda bir role sahip olabilir.

Bugüne kadar, kardiyomiyositlerin direk viral enfeksiyonunun klinik kanıtı bulunamadı. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı miyokarditin nadir olduğu göz önüne alındığında**23,53**,SARS-CoV-2 ve ACE2 arasındaki etkileşim KV sistemi indirek olarak etkileyebilir**61,100**.

***ACE2'nin SARS-CoV-2 tarafından potansiyel azaltarak düzenlemesi*** *(downregülasyon).* SARS- CoV'nin hücrelere girişinin ACE2 ekspresyonunu azaltarak düzenlediği gösterilmiştir**62,106,107**.

ACE2'nin kardiyoprotektif etkisinin yanında akciğerlerde de koruyucu etkisi de vardır. ACE2 esas olarak normal erişkin akciğerinde alveolar epitel tip II hücrelerinde eksprese edilir**110-112**. Bu hücreler, yüzey gerilimini azaltan ve alveollerin kollapsını önleyen sürfaktan proteinlerini üretir.

SARS-CoV gibi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ACE2'nin azaltılarak düzenlenmesi ile sonuçlanabilir, bu da kalp fonksiyonun da bozukluğa ve aterosklerozun ilerlemesine ve ayrıca ağırlaştırılmış akciğer hasarına yol açabilir.

* *Tedavi edici bir hedef olarak ACE2.* RAAS'taki ana efektör (ana cevap veren ) molekül olan anjiyotensin II, birçok hastalıkta artırılarak düzenlenir ve çeşitli KV bozukluklar için ortak bir tedavi hedefidir**61,100,113**. ACE2, anjiyotensin II'yi anjiyotensine (1-7) dönüştürerek anjiyotensin II'yi etkisiz hale getirir**61,100**. Kriyojenik elektron mikroskopi çalışmaları, SARS-CoV-2'nin S proteininin, insan ACE2'sine, SARS-CoV'nin S proteininin insan ACE2’y'e bağlanmasından daha benzer veya hatta daha yüksek bir afinite ile direk bağlanabildiğini göstermiştir**9- 11**. Bu bağlamda, bir çalışma, rekombinant insan ACE2'sinin (rhACE2) ekzojen uygulamasının bir tuzak görevi görerek SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önleyebileceği gösterilmiştir**114**.

***SARS-CoV-2'nin geniş doku tropizmi.*** SARS-CoV-2, diğer solunum yolu virüsleri gibi tercihen akciğerleri ve solunum yollarını enfekte etse de, COVID-19 KVH, inme , nöbetler, karaciğer hasarı, böbrek fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal semptomlar dahil olmak üzere çok çeşitli ekstrapulmoner belirtilere neden olabilir**117**. Viral pnömoninin neden olduğu sistemik hiperinflamasyonun, COVID-19'un bu çeşitli manifestasyonlarının gelişiminde önemli bir rolü olması muhtemeldir; ancak çok sayıda çalışma, kalp, beyin, karaciğer gibi solunum dışı organlarda doğrudan viral enfeksiyonun direk histolojik kanıtlarını da bildirmiştir.

ve böbrek **59,69,118**.

* Tüm hastalarda akciğerlerde yüksek konsantrasyonlarda kantitatif ters transkripsiyon PCR ile SARS-CoV-2 RNA'nın tespit edildiği 12 COVID-19 hastasını içeren bir otopsi vaka serisinde, 5 hastada ayrıca kalp, karaciğer veya böbrekte yüksek viral RNA titreleri vardı**59**.
* Benzer şekilde, COVID-19 ile ölen 27 hastanın otopsi analizinde akciğerlerde, kalpte, beyinde, karaciğerde veya böbreklerde SARS-CoV-2 RNA tespit edildi, bu bulgu geniş bir SARS-CoV-2 organotropizmini gösteriyordu**118**.
* Her organda SARS-CoV-2 ile enfekte olan spesifik hücre tipleri bilinmemekle birlikte, bu ön veriler, COVID-19 ile ölen hastalarda gözlenen ekstrapulmoner manifestasyonların ve çoklu organ yetmezliğinin sadece sistemik inflamasyon veya sitokin fırtınasının bir sonucu olmadığı olasılığını desteklemektedir, ancakaynı zamanda çok sayıda organ sisteminin SA RS-CoV-2 tarafından direk enfekte olmasından da kaynaklanabilir.
* Mekanik olarak, SARS-CoV-2'nin geniş doku tropizmi, yukarıda bahsedildiği gibi yeni furin bölünme bölgesinin varlığına bağlı olarak SARS-CoV-2'nin S proteininin instabilitesinin bir sonucu olabilir**4**.

***Virusun Endotel hücrelerini hedeflemesi.*** COVID-19'lu üç hastadan oluşan bir vaka serisinden elde edilen ön histolojik veriler, endotel hücrelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun direk hedefi olabileceğinigöstermiştir**69**. VID-19 kaynaklı çoklu organ yetmezliğinden ölen böbrek nakli öyküsü olan bir hastada, elektron mikroskobu ile viral partiküller, böbrekteki endotel hücrelerinde tespit edildi**69**.

* Histolojik değerlendirmede, akciğerler, ince bağırsak ve kalp de dahil olmak üzere çok sayıda organda alışılmadık derecede yüksek apoptotik cisim konsantrasyonunun yanı sıra, inflamatuar hücrelerin toplandığı belirgin bir endotelit (endotel içinde iltihaplanma) tanımlandı**69**. COVID-19'a bağlı çoklu organ yetmezliği ve ST segment elevasyonu Mİ nedeniyle ölen bir başka hastada akciğer, kalp, karaciğer ve böbreklerde lenfositik endotelit gözlendi**69**. Mezenterik iskemisi olan ve ince bağırsağın rezeksiyonu uygulanan üçüncü hastada, ince bağırsağın histolojik değerlendirmesi, yüksek konsantrasyonda apoptotik cisimlere ek olarak, submukozal damarların belirgin endotelitini ortaya çıkardı**69**.

**®-** ***Sonuç olarak Kovid- 19 çoklu sistem organ damarlarının viral partiküller ve inflamatuar hücrelerin varlığı ile desteklenen yaygın bir endotelitidir( sistemik vaskülit).***

* Bu vaka serisinden elde edilen bulgular, SARS-CoV-2'nin endotel hücrelerini direk enfekte edebileceğini ve endotelde inflamasyona yol açabileceğini düşündürmektedir**69**.
* Endotel hücrelerinin her organın önemli bir bileşeni ve yüksek düzeyde ACE2 ekspresyonuna sahip olduğu göz önüne alındığında, SARS-CoV-2 ile enfeksiyonun neden olduğu endoteldeki inflamasyon, KOVID-19'un çeşitli klinik manifestasyonlarının altında yatan sebep olabilir.

***Potansiyel ilaç- hastalık etkileşimi.*** KOVID-19'lu hastalarda potansiyel ilaç-hastalık etkileşimleri çok araştırılan bir konu haline geldi**12-14 (Fig -2)**.

* İlk olarak, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) gibi antihipertansif ajanların KOVID-19'un progresyonu veya korunmasına dahil olup olmadığı bilinmemektedir**113.119**. İkincisi, KOVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılan bazı potansiyel antiviral ilaçların kardiyotoksisiteyi indüklediği bilinmektedir**41**.

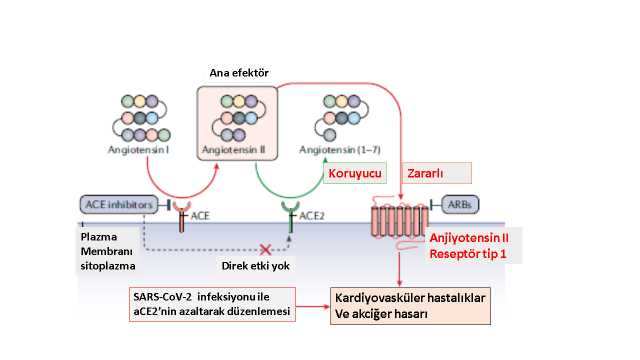
***RAAS inhibitörlerinin KOVID-19 üzerindeki etkisi.*** ACE2'nin SARS-CoV-2 için bir reseptör olduğu göz önüne alındığında, klinisyenler ACE2'nin hücre yüzeyi ekspresyonunu düzenleyen ilaçların zararlı olabileceğine dair endişelerini dile getirdiler**113,119,120**. ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin, hayvan modellerinde ACE2 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir**121**.

* Önemlisi, bu ilaçların gelişigüzel kesilmesi yüksek riskli hastalara zarar verebilir. ACC dahil olmak ü zere, AHA, Çin Kardiyoloji Derneği, ESC ve HFSA, birçok tıp topluluğunun tavsiyesi “Kalihazırda bu ajanların reçete edildiği kişiler için RAAS antagonistlerinin devamı”**122-124**. Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular bu öneriyi desteklemektedir.
* İspanya (n = 1,139)**125**, İtalya (n = 6,772)**126** ve ABD (n = 5,894 ve 1.735)**127.128** 'den yapılan dört çalışmada:
* RAAS inhibitörlerinin kullanımı pozitif bir COVID-19 testi ile ilişkili bulunamadı,
* bu ajanlar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı etkilemedi.
* Ayrıca, bu ajanların kullanımı, COVID-19'lu hastalar arasında ciddi veya ölümcül hastalık riskinde önemli bir artışla ilişkili değildi **126,127**.
* Bu konuda iki ana nokta tartışılmalıdır:

*Birincisi;-* RAAS inhibitörlerinin ACE2 üzerindeki etkisi**113**. (**Fig -3)'**te gösterildiği gibi, iki enzim arasındaki yüksek yapısal benzerliğe rağmen ACE ve ACE2'nin hedefleri farklıdır.

* ACE, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştürürken, ACE2, anjiyotensin II'yi anjiyotensine indirger (1–7). ACE inhibitörleri, anjiyotensin I'den anjiyotensin II'ye dönüşümü engellerken, ARB'ler, anjiyotensin II **61,113**'nin aşağısında bulunan anjiyotensin II reseptörü tip 1'i inhibe eder.Bu nedenle, Bazı hayvan çalışmaları, ACE inhibitörleri veya ARB'lerle tedavinin ACE2 ekspresyonunu artırabileceğini gösterse de**121,129**, hiçbir ilaç sınıfı ACE2'yi doğrudan etkilemez. Diğer, klinik öncesi çalışmalardan elde edilen bulgular ise daha karışıktı**113,119,120,130-132**.
* Klinik çalışmalarda, ACE inhibitörü kaptopril**133** veya ARB olmesartan**134**'a uzun süreli maruziyet, sırasıyla yükselen plazma anjiyotensin seviyeleri (1-7) veya idrar ACE2 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir, bu da artan ACE2 aktivitesini gösterir.
* Bununla birlikte, diğer çalışmalar, KY**135**, aort darlığı**136**, atriyal fibrilasyon**137** veya KAH **138** olan hastalarda RAAS inhibitörleri tarafından ACE2'nin artırarak düzenlendiğine dair kanıt göstermemiştir.
* Bu tutarsız sonuçların, ACE2'nin temel ekspresyon seviyeleri, dozlama ve tedavi süreleri gibi koşullara bağlı olarak ACE2 üzerindeki ACE inhibitörlerinin veya ARB'lerin dolaylı etkilerine atfedilebilir olması muhtemeldir.

İkincisi;- ACE2'nin potansiyel artırarak düzenlenmesi zararlı mı yoksa koruyucu mu olduğu belirsizdir. ACE inhibitörleri veya ARB'ler ACE2'yi artırarak düzenlense bile, ACE2 artırarak düzenlemesinin viral enfeksiyona duyarlılığı etkilediğini gösteren doğrudan bir kanıt bulunamamıştır**113**.



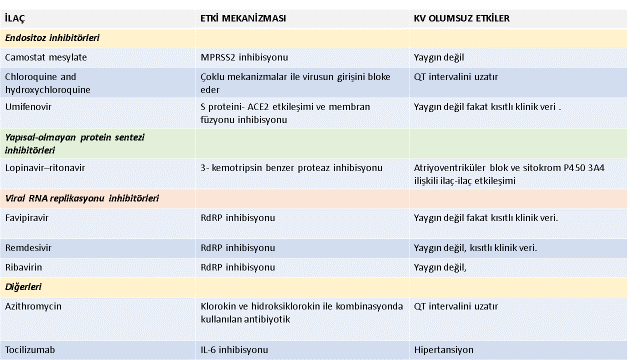
**Fig -3.** **RAAS'ın bir parçası olarak ACE2.** RAAS'taki ana efektör molekül olan anjiyotensin II, RAAS inhibitörleri tarafından anjiyotensin II'nin inhibisyonunun ortak bir tedsvi stratejisi olduğu birçok patolojik durumda artırarak düzenlenir(upregulatıon). ACE (Angiotensin- converting enzyme), anjiyotensin I'den anjiyotensin II üretirken ACE2, ACE2, anjiyotensin II'yi onu anjiyotensin (1-7)’ye dönüştürerek inaktif hale getirir. Bu nedenle ACE2, kardiyovasküler hastalık ve akciğer hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olabilir. 2019 koronavirüs hastalığı ortamında, ACE2'nin SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile azaltılarak düzenlemesi (downregulatıon) kardiyovasküler hasara aracılık etmede rol oynayabilir.ARBs- Anjiyotensin II reseptör blokerleri.

***(https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9)***

* ACE2, akciğer hasarı ve KVH'lerin bulunduğu koşullarda zararlı olmaktan çok koruyucu olarak kabul edilir**61,100**. Bununla birlikte, bu bulgular COVID-19'a karşı korumada ACE inhibitörlerinin veya ARB'lerin geri çekilmesinin hiçbir yararı olmadığını göstermektedir.

*®- Aksine faydaları güçlü kanıtlar kanıtlar ile onaylanış ve ilgili kılavuzlarda birinci sıraya oturtulan bu ilaçların olduğu düşük EF’li KY’nin tedavi ve korunması , olay riski yüksek koroner arter hastalığının korunması vehipertansiyon tedavisinde terk edilmesi o güne biriker kazanılan yararın kaybından öte nörohormonal geri tepme ile hastane yatışı gerektiren akut koroner sendrom, akut dekompansasyon ani kalp ölümü ile klinik durumunun stabilitesini bozabilir.*

***Antiviral ilaçların kardiyovasküler etkileri-*** Kovid -19 tedavisinde araştırılan ilaçların bazılarının bilinen veya bilinmeyen KV yan etkileri vardır142 veya bunlar diğer ilaçlar veya hastalık ile etkileşimlerine dahil olabilir**41,140** (**Tablo 2**).

******

**Kısaltmalar:**RdRP: RNA dependent RNA polymerase; IL: interlökin.

***(https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9)***

**Tablo -2.** **COVID-19'u tedavi etmek için potansiyeli olan ilaçların olumsuz kardiyovasküler etkileri.**

*Hidroksiklorokin ve Azitromisin:* Klorokin ve hidroksiklorokin, COVID-19 **143-145** için geniş çapta potansiyel tedavi stratejileri olarak lanse edilmiştir.

* Klorokin ve hidroksiklorokin özellikle endozomal yol ile konak reseptörlerinin glikozilasyonunu, proteolitik süreci ve endozomal asitleşmeyi inhibe ederek **41,145** potansiyel olarak hücrelere virüs girişini engeller.
* Bu ajanlar ayrıca sitokin üretiminin zayıflaması ve otofaji ve lizozomal aktivitenin inhibisyonu yoluyla immünomodülatör etkilere aracılık edebilir**41**.

Her iki ilaç da sıtma ve sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır**41,146**.

* 36 hastayı kapsayan bir Fransız gözlemsel çalışması COVID-19 ile hidroksiklorokin tedavisi ile virüs klirensinin düzeldiğini bildirdi**144**. Ayrıca, altı hastada hidroksiklorokinin azitromisin ile kombine edilmesinin, tek başına hidroksiklorokin kullanımına kıyasla daha iyi virüs klirensi ile sonuçlanmıştır**144**,**147**.
* Çin'de KOVID-19'lu 62 hastayı içeren randomize bir çalışmada, tedavi grubundaki hastalara 5 gün boyunca hidroksiklorokin (günde 400 mg) verilirken, kontrol grubundaki hastalara standart tedavi verildi (oksijen tedavisi, antiviral ajanlar, antibakteriyel ajanlar ve immünoglobulin, kortikosteroidli veya kortikosteroidsiz).
* Hidroksiklorokin, tek başına standart tedavi ile karşılaştırıldığında, klinik iyileşme, vücut sıcaklığındaki düzelme ve öksürük remisyon sürelerini ve de pnömoni ile ilişkili semptomları düzeltti.
* Ayrıca, Wuhan'da COVID-19'lu 550 kritik hasta hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, hidroksiklorokin artı standart tedavi (diğer antiviral ilaçlar ve antibiyotikler dahil) ile tedavi edilen hastalarda ölüm oranı, tek başına standart tedaviye kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü (%18.8'e karşı %47.4). )**148**.
* Bununla birlikte, New York City'den 1.376 hastayı kapsayan geniş bir gözlemsel çalışmada, hidroksiklorokin tedavisi, birleşik entübasyon veya ölüm noktası riskini değiştirmedi**149**.
* Bu tutarsız sonuçlar, hidroksiklorokinin etkinliğinin hala tartışmalı olduğunu ve büyük, randomize çalışmalarda doğrulanması gerektiğini göstermektedir**150**.
* Klorokin ve hidroksiklorokin uzun klinik kullanımda uzun geçmişiolmasına rağmen , bu ajanların aritmileri indüklediği de bilinmektedir**41,142.151**.
* KOVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin ile kombinasyon halinde değerlendirilen Azitromisinin de QT aralığını uzattığı bilinmektedir**152**.

Hidroksiklorokin (azitromisinli veya azitromisinsiz) alan 90 COVID-19 hastasının katıldığı bir kohort çalışmasında, hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonu alanların, tek başına hidroksiklorokin alanlara göre daha fazla QT aralığı uzaması olduğu görülmüştür**151**.

* Ayrıca, 1.438 kişilik bir retrospektif kohort çalışmasında New York'ta KOVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda, hidroksiklorokin, azitromisin veya her ikisi ile tedavi alanlar hiçbir tedavi almayanlar ile karşılaştırıldı153.
* *COVID-19'lu bazı hastaların sistemik hastalık nedeniyle böbrek fonksiyonlarında bozulma olabileceği göz önüne alındığında, hidroksiklorokin ve/veya azitromisin ile tedavi edilen hastalarda sık EKG değerlendirmesi şiddetle düşünülmelidir.*

*Remdesivir:* Remdesivir geniş spektrumlu antiviral aktiviteye ve RdRP (‘RNA dependent

RNA polymerase’) 'yi hedef alan fonksiyonlara sahip olan COVID-19’un tedavisi için umut verici bir araştırma nükleotid analoğudur**27,154,155**. Remdesivir başlangıçta Ebola virüsü hastalığının tedavisi için geliştirildi. Bir MERS fare modelinde remdesivirin profilaktik ve tedavi edici uygulamasının akciğer fonksiyonunu düzelttiği ve viral yükü azalttığı gösterilmiştir**156**.

* Çin'de COVID-19'lu 237 hastayı içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, remdesivir, plasebodan sayısal olarak (ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan) daha hızlı klinik düzelme (daha kısa sürede düzelme) ile ilişkilendirilmiştir**155**.
* 1.063 COVID-19 hastasını içeren çift kör, randomize çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmanın ön sonuçları, remdesivir alanların plasebo alanlara göre %31 daha hızlı düzelme süresine sahip olduğunu göstermektedir (mediyan düzelme süresi 15 güne karşı 11 gün)**157**.
* Önemli olarak; bu ön bulgular ışığında; FDA, hastanede yatan hastaların tedavisine yönelik acil talebi karşılamak için Mayıs 2020'de COVID-19 için “*Remdesivir'in acil kullanımında*” izin verdi**158**. Optimal doz ve tedavi süresi halen araştırılmaktadır.
* Acil kullanım izni kapsamında, İnvaziv mekanik ventilasyon ve/veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren hastalarda 10 günlük bir tedavi rejimi: (1. günde 200 mg, ardından 9 gün boyunca günde 100 mg) önerilir, ve daha hafif semptomları olan hastalar için 5 günlük bir tedavi kursu önerilmektedir.
* Remdesivir ile ilişkili belirgin KV yan etkileri şu ana kadar bildirilmemiş olsa da, bunlar daha yaygın kullanımla daha belirgin hale gelebilir**158**.

*Lopanivir-Ritonavir:* Lopinavir-ritonavir, HIV enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi için kullanılan ve proteaz aktivitesini inhibe ederek çalışan sabit dozlu bir ilaç kombinasyonudur**159**. Lopinavir sadece kombinasyon halinde mevcuttur sitokrom P450 3A4'ü inhibe ederek lopinavirin parçalanmasını yavaşlatma fonksiyonu gören ritonavir ile birliktedir**41**. KOVID-19'lu 199 hastayı içeren randomize, kontrollü, açık etiketli bir çalışmada, standart bakıma kıyasla lopinavir-ritonavir tedavisinin herhangi bir yararı gözlenmemiştir**159**.

Lopinavir-ritonavir tedavi grubunda gastrointestinal yan etkiler standart gruba göre daha sık rapor edilmiştir, ancak olumsuz KV etkiler her iki grupta da bildirilmdi**159**.

* Bununla birlikte, lopinavir-ritonavir, COVID-19 hastalarında dikkatli kullanılmalıdır çünkü bu ilaç kombinasyonu sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilen yaygın kullanılan bazı kardiyovasküler ilaçlarla etkileşime girebilir; bunlara antiaritmik ajanlar,statinleri, antitrombosit ilaçlar ve antikoagülanlar**41,160**.

***Sonuçta pandemi başlarken-***

Çok sayıda çalışmada gösterilen SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile paylaştığı birçok biyolojik özelliği göz önüne alındığında, SARS'ın altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hakkındaki bilgimiz, COVID-19'da yer alan hastalık süreçlerini anlamak için de kullanılabilir.

* Mekanik olarak, S proteini ve ACE2 arasındaki etkileşimin hastalık patogenezinde, özellikle bu hastalığın KV manifestasyonları merkezi bir rolü olması muhtemeldir ve bu etkileşim COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için potansiyel bir hedeftir.
* COVID-19'un altında yatan mekanizmaların incelenmesinde çeşitli engellerin aşılması gerekiyor: İlk olarak, SARS-CoV-2’yi kullanan biyolojik deneylerin ,yalnızca biyogüvenlik düzeyi 3 derecede**161,162** olan laboratuvarlarda gerçekleştirilebilir. İkincisi, hastalık sürecini taklit etmek için hayvan modellerinin kullanılmasının sayısız zorlukları vardır **163–165**. Hücre veya doku tropizminin, COVID-19'un çeşitli fenotiplerine katkıda bulunan önemli bir faktör olabileceği düşünüldüğünde **4** fare veya sıçan modelleri, konak tropizmini incelemek için ideal değildir; çünkü ACE2'nin amino asit dizisindeki farklılıklar nedeniyle insanlar kadar SARS-CoV-2'ye duyarlı değillerdir**166**. Fareleri veya sıçanları kullanmak için insan ACE2'sinin yapay olarak tanıtılması gerekir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ACE2 eksprese eden transgenik farelerin pnömoni belirtileri gösterdiği bildirilmiştir. ancak bu farelerin yaşadığı genel semptomlar insanlardakinden çok daha hafiftir**163**.

KOVID-19 pandemisi hayatımızı benzeri görülmemiş şekillerde değiştiriyor.

* KOVID-19’un güvenli ve etkili aşıları veya kanıtlanmış tedavilerinin eksikliği,bir de infekte ediciciliği gittikçe artan ortaya çıkan varyantları göz önüne alındığında, pandemi ile mücadele için ana stratejimiz “sosyal mesafedir”.

Sağlık sistemlerinin kapasitesi küresel olarak ciddi bir şekilde test edilmiştir (ve bazı ülkelerde sistem neredeyse kollaps düzeyine gelecek kadar tamamen bunalmıştır); bu pandeminin sosyal ilişkiler, sağlık hizmeti sunumu ve küresel ekonomi üzerindeki etkisi artmaya devam ediyor. Kilitleme önlemleri (sokağa çıkma yasakları) nedeniyle azaltılmış fiziksel aktivite, KV risk faktörlerinin kontrolünün zayıflamasına katkıda bulunabilir.Başlangıçta pandemiye etkili aşı geliştirmenin 12-18 ay sürmesi beklenmekte idi**34**. Etkili tedavi ve önleyici stratejilere yönelik acil ihtiyacı karşılamak için, küresel olarak araştırmacılar tarafından COVID-19 ile ilgili biyolojik ve klinik bulguları araştırmak ve entegre etmek için ortak bir çaba gösterilmeldi (**Kutu 1**) ve sonuçtabirçok aktif ve ya inaktif aşıya (Pfizer ve BioNTEch'in birlikte geliştirdiği, Moderna ve Johnson & Johnson gibi) ilgili kurumlar (FDA,EMa gibi) tarafından Acik Kullanım Onayı verilmiştir.

**Kaynaklar**

***Temel kaynak:*** *Masataka Nishiga , Dao Wen Wang, Yaling Han, David B. Lewis and Joseph C. Wu. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. NAture RevIeWS* ***|*** *CARDIOLOGY.**volume 17 | September 2020.*

***([www.nature.com/nrcardio](http://www.nature.com/nrcardio).*** *https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9)*

1. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated witha new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).

2. Wu, F. et al. A new coronavirus associated with humanrespiratory disease in China. *Nature* **579**, 265–269 (2020).

3. Lu, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **395**, 565–574 (2020).

4. Hoffmann, M. et al. SARS- CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically

proven protease inhibitor. *Cell* **181**, 271–280 (2020).

5. Tay, M. Z., Poh, C. M., Renia, L., MacAry, P. A.& Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity,

inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 363–374 (2020).

6. Bikdeli, B. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention,

antithrombotic therapy, and follow- up: JACC stateof- the- art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 2950–2973

(2020).

7. Connors, J. M. & Levy, J. H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb.*

*Haemost.* **18**, 1559–1561 (2020).

8. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. The proximal origin

of SARS- CoV-2. *Nat. Med.* **26**, 450–452 (2020).

9. Wrapp, D. et al. Cryo- EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **367**,

1260–1263 (2020).

10. Walls, A. C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS- CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* **181**,

281–292 (2020).

11. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S. & Li, F. Receptor recognition by the novel coronavirus from

Wuhan: an analysis based on decade- long structural studies of SARS coronavirus.*J. Virol.* **94**, e00127-20(2020).

12. Madjid, M., Safavi- Naeini, P., Solomon, S. D. & Vardeny, O. Potential effects of coronaviruses on

the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.*https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286(2020).

13. Clerkin, K. J. et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* **141**, 1648–1655 (2020).

14. Driggin, E. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems

during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 2352–2371 (2020).

15. Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y. & Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* **17**,

259–260 (2020).

16. Han, Y. et al. CSC expert consensus on principles of clinical management of patients with severe

emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 epidemic. *Circulation* **141**, e810–e816 (2020).

17. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*

**395**, 497–506 (2020).

18. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected

pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585 (2020).

19. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan,

China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).

20. Guan, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382**,

1708–1720 (2020).

21. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019

(COVID-19) outbreak in China: summary of a reportof 72314 cases from the Chinese Center for Disease

Control and Prevention. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/> jama.2020.2648 (2020).

22. 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. *Intensive Care Med.* **46**, 846–848 (2020).

23. Shi, S. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in

Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950 (2020).

24. Guo, T. et al. Cardiovascular implications of fatal

outcomes of patients with coronavirus disease 2019(COVID-19). *JAMA Cardiol.* https://doi.org/10.1001/

jamacardio.2020.1017 (2020).

25. Shi, S. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe

coronavirus disease 2019. *Eur. Heart J.* **41**,2070–2079 (2020).

26. Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez- Martinez, C.,Wilkinson, N. & Theocharis, P. Hyperinflammatory

shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* **395**, 1607–1608 (2020).

27. Yin, W. et al. Structural basis for inhibition of the RNA- dependent RNA polymerase from SARS- CoV-2

by remdesivir. *Science* **368**, 1499–1504 (2020).

28. Dai, W. et al. Structure- based design of antiviral drug candidates targeting the SARS- CoV-2 main protease.

*Science* **368**, 1331–1335 (2020).

29. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**,

181–192 (2019).

30. Du, L. et al. The spike protein of SARS- CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev.*

*Microbiol.* **7**, 226–236 (2009).

31. Ge, X. Y. et al. Isolation and characterization of a bat SARS- like coronavirus that uses the ACE2 receptor.

*Nature* **503**, 535–538 (2013).

32. Bar- On, Y. M., Flamholz, A., Phillips, R. & Milo, R. SARS- CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife* https://

doi.org/10.7554/eLife.57309 (2020).

33. Masson, P. et al. ViralZone: recent updates to the virüs knowledge resource. *Nucleic Acids Res.* **41**,

D579–D583 (2013).

34. Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J. Developing COVID-19 vaccines at pandemic speed.

*N. Engl. J. Med.* **382**, 1969–1973 (2020).

35. Callaway, E. The race for coronavirus vaccines:a graphical guide. *Nature* **580**, 576–577 (2020).

36. Suthar, M. S. et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep.*

*Med.* **1**, 100040 (2020).

37. Wang, C. et al. A human monoclonal antibody blocking SARS- CoV-2 infection. *Nat. Commun.* **11**, 2251

(2020).

38. Ho, T. Y., Wu, S. L., Chen, J. C., Li, C. C. & Hsiang, C. Y. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein

and angiotensin- converting enzyme 2 interaction. *Antivir. Res.* **74**, 92–101 (2007).

39. Robson, B. COVID-19 coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic

antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed Achilles’ heel conserved region to minimize

probability of escape mutations and drug resistance. *Comput. Biol. Med.* **121**, 103749–103749 (2020).

40. Perlman, S. & Masters, P. S. in *Fields Virology: Emerging Viruses* (eds Howley, P. M & knipe, D. M.)

410–448 (Lippincott Williams & Wilkins, 2020).

41. Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z. & Cutrell, J. B. Pharmacologic treatments for

coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019 (2020).

42. Li, G. & De Clercq, E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug*

*Discov.* **19**, 149–150 (2020).

43. Li, S. S. et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day

echocardiographic follow- up study. *Circulation* **108**, 1798–1803 (2003).

44. Peiris, J. S. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus- associated

SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* **361**, 1767–1772 (2003).

45. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the

epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China,

2020. *China CDC Wkly* **2**, 113–122 (2020).

46. Grasselli, G. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS- CoV-2

admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394

(2020).

47. Goyal, P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2372–2374

(2020).

48. Arentz, M. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington

state. *JAMA* https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326

(2020).

49. Bhatraju, P. K. et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. *N. Engl. J. Med.*

**382**, 2012–2022 (2020).

50. Onder, G., Rezza, G. & Brusaferro, S. Case- fatality rate and characteristics of patients dying in relation to

COVID-19 in Italy. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/> jama.2020.4683 (2020).

51. Richardson, S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients

hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775

(2020).

52. Stefanini, G. G. et al. ST- elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and

angiographic outcomes. *Circulation* **141**, 2113-2116 (2020).

53. Deng, Q. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front- line clinical

observation in Wuhan, China. *Int. J. Cardiol.* **311**, 116–121 (2020).

54. Wang, D. et al. Chinese Society of Cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment

of adult fulminant myocarditis. *Sci. China Life Sci.* **62**, 187–202 (2019).

55. Inciardi, R. M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA*

*Cardiol.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096> (2020).

56. Hu, H., Ma, F., Wei, X. & Fang, Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and

human immunoglobulin. *Eur. Heart J.* <https://doi.org/> 10.1093/eurheartj/ehaa190 (2020).

57. Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome.

*Lancet Respir. Med.* **8**, 420–422 (2020).

58. Tavazzi, G. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* **22**,

911–915 (2020).

59. Wichmann, D. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19.

*Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-2003> (2020).

60. Schaller, T. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA* https://doi.org/10.1001/

jama.2020.8907 (2020).

61. Jiang, F. et al. Angiotensin- converting enzyme 2 and angiotensin 1–7: novel therapeutic targets. *Nat. Rev.*

*Cardiol.* **11**, 413–426 (2014).

62. Oudit, G. Y. et al. SARS- coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in

patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.* **39**, 618–625 (2009).

63. Kwong, J. C. et al. Acute myocardial infarction after laboratory- confirmed influenza infection. *N. Engl.*

*J. Med.* **378**, 345–353 (2018).

64. Madjid, M. et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge

in autopsy- confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects.

*Eur. Heart J.* **28**, 1205–1210 (2007).

65. Chong, P. Y. et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in

Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **128**, 195–204 (2004).

66. Bangalore, S. et al. ST- segment elevation in patients with COVID-19 – a case series. *N. Engl. J. Med.* **382**,

2478-2480 (2020).

67. Libby, P., Tabas, I., Fredman, G. & Fisher, E. A. Inflammation and its resolution as determinants

of acute coronary syndromes. *Circ. Res.* **114**, 1867–1879 (2014).

68. Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R. & Falk, E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.*

**114**, 1852–1866 (2014).

69. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **395**, 1417–1418 (2020).

70. Garcia, S. et al. Reduction in ST- segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the

United States during COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 2871–2872 (2020).

71. De Filippo, O. et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak in Northern Italy. *N. Engl. J. Med.* **383**, 88–89(2020).

72. Rodríguez- Leor, O. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in

Spain. *Rec. Interventional Cardiol. Engl. Ed.* https://doi.org/10.24875/recice.M20000123(2020).

73. De Rosa, S. et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era.

*Eur. Heart J.* **41**, 2083–2088 (2020).

74. Baldi, E. et al. Out- of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 outbreak in Italy. *N. Engl. J. Med.*

https://doi.org/10.1056/NEJMc2010418 (2020).

75. Pessoa- Amorim, G. et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic.

A survey by the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes* https://doi.org/

10.1093/ehjqcco/qcaa046 (2020).

76. Chen, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective

study. *BMJ* **368**, m1091 (2020).

77. Mehra, M. R. & Ruschitzka, F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail.* **8**,512–514 (2020).

78. Dewey, M. et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nat. Rev.*

*Cardiol.* **17**, 427–450 (2020).

79. Manka, R. et al. Myocardial edema in COVID-19 on cardiac MRI. *J. Heart Lung Transplant.* **39**, 730–732 (2020).

80. Fried, J. A. et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* **141**, 1930–1936 (2020).

81. Prabhu, S. D. Cytokine- induced modulation of cardiac function. *Circ. Res.* **95**, 1140–1153 (2004).

**82**. Liu, K. et al. Clinical characteristics of novel coronavirusCases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin. Med.*

*J.* **133**, 1025–1031 (2020).

83. Lakkireddy, D. R. et al. Guidance for cardiacelectrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 task force; electrophysiology section of the American College of Cardiology; and the electrocardiography and arrhythmias committee of the council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* **141**, e823–e831 (2020).

84. Panigada, M. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters

of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1738–1742 (2020).

85. Ranucci, M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1747–1751 (2020).

86. Taylor, F. B. Jr. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb.Haemost.* **86**, 1327–1330 (2001).

87. Oxley, T. J. et al. Large- vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* **382**, e60 (2020).

88. Bellosta, R. et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Vasc. Surg.* <https://doi.org/> 10.1016/j.jvs.2020.04.483 (2020).

89. Paranjpe, I. et al. Association of treatment döşe anticoagulation with in- hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J. Am. Coll.Cardiol.* **76**, 122–124 (2020).

90. Tang, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1094–1099 (2020).

91. Qiu, H. et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.*Lancet Infect. Dis.* **20**, 689–696 (2020).

92. Verdoni, L. et al. An outbreak of severe Kawasaki- like disease at the Italian epicentre of the SARS- CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* **395**, 1771–1778 (2020).

93. Aslam, S. & Mehra, M. R. COVID-19: yet another coronavirus challenge in transplantation. *J. Heart* *Lung Transplant.* **39**, 408–409 (2020).

94. Li, F., Cai, J. & Dong, N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J. Heart Lung* *Transplant.* **39**, 496–497 (2020).

95. Ketcham, S. W. et al. Coronavirus disease-2019 in heart transplant recipients in southeastern Michigan: a case series. *J. Card. Fail.* **26**, 457-461(2020).

96. Latif, F. et al. Characteristics and outcomes of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol.* https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159 (2020).

97. Gosain, R. et al. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr. Oncol. Rep.* **22**, 53 (2020).

98. Ganatra, S., Hammond, S. P. & Nohria, A. The novel coronavirus disease (COVID-19) threat for patients with cardiovascular disease and cancer. *JACC CardioOncol.*

https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.03.001 (2020).

99. Liang, W. et al. Cancer patients in SARS- CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.***21**, 335–337 (2020).

100. Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2:from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends* *Pharmacol. Sci.* **25**, 291–294 (2004).

101. GTEx Portal (ACE2). *Gene expression for ACE2* https://www.gtexportal.org/home/gene/ACE2 (2020).

102. 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.* **116**, 1097–1100 (2020).

103. Litvinukova, M. et al. Cells and gene expression programs in the adult human heart. Preprint at*bioRxiv* https://doi.org/10.1101/2020.04.03.024075(2020).

104. Kaiser, J. How sick will the coronavirus make you?The answer may be in your genes. *Science* https:// doi.org/10.1126/science.abb9192 (2020).

105. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS- CoV-2 virus

pandemic. *Eur. J. Hum. Genet.* **28**, 715–718 (2020).

106. Imai, Y. et al. Angiotensin- converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* **436**,112–116 (2005).

107. Kuba, K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus- induced lunginjury. *Nat. Med.* **11**, 875–879 (2005).

108. Crackower, M. A. et al. Angiotensin- converting enzyme2 is an essential regulator of heart function. *Nature***417**, 822–828 (2002).

109. Thomas, M. C. et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosisin the ApoE knockout mouse. *Circ. Res.* **107**,888–897 (2010).

110. Zhao, Y. et al. Single- cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS- CoV-2. Preprint at *bioRxiv* https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985

(2020).

111. Qi, F., Qian, S., Zhang, S. & Zhang, Z. Single cell RNAsequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys.Res. Commun.* **526**, 135–140 (2020).

112. Sungnak, W. et al. SARS- CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* **26**, 681–687(2020).

113. Vaduganathan, M. et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients withCOVID-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1653–1659 (2020).

114. Monteil, V. et al. Inhibition of SARS- CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical- grade soluble human ACE2. *Cell* **181**, 905–913 (2020).

115. Haschke, M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensinconverting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin.Pharmacokinet.* **52**, 783–792(2013).

116. Khan, A. et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin- converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care* **21**, 234(2017).

117. Wadman, M., Couzin- Frankel, J., Kaiser, J. & Matacic, C. A rampage through the body. *Science* **368**, 356–360 (2020).

118. Puelles, V. G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS- CoV-2. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/> NEJMc2011400 (2020).

119. Kuster, G. M. et al. SARS- CoV-2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn inpatients with COVID-19? *Eur. Heart J.* **41**,1801–1803 (2020).

120. Sommerstein, R., Kochen, M. M., Messerli, F. H. & Grani, C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): do angiotensin- converting enzyme inhibitors/ angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? *J. Am. Heart Assoc.* **9**, e016509 (2020).

121. Ferrario, C. M. et al. Effect of angiotensin- converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers

on cardiac angiotensin- converting enzyme 2. *Circulation* **111**, 2605–2610 (2005).

122. Bozkurt, B., Kovacs, R. & Harrinton, B. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *AHA Professional Heart Daily* <https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/> UCM\_505836\_HFSAACCAHA- statement-addressesconcerns-re- using-RAAS- antagonists-in- COVID-19.jsp (2020).

123. de Simone, G. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE- inhibitors and angiotensin receptor blockers. *ESC escardio* <https://www.escardio>. org/Councils/Council- on-Hypertension-(CHT)/News/ position- statement-of- the-esc- council-on- hypertensionon- ace-inhibitors- and-ang (2020).

124. Chinese Society of Cardiology. Scientific statement on using renin–angiotensin system blockers in patients with cardiovascular disease and COVID-19. *Chin. J.Cardiol.* **48**, E014 (2020).

125. de Abajo, F. J. et al. Use of renin–angiotensin– aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case- population study. *Lancet* **395**, 1705–1714 (2020).

126. Mancia, G., Rea, F., Ludergnani, M., Apolone, G.& Corrao, G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2431–2440 (2020).

127. Reynolds, H. R. et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2441–2448 (2020).

128. Mehta, N. et al. Association of use of angiotensinconverting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855 (2020).

129. Ishiyama, Y. et al. Upregulation of angiotensinconverting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* **43**,970–976 (2004).

130. Soler, M. J. et al. Localization of ACE2 in the renalvasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am. J. Physiol.* *Ren. Physiol* **296**, F398–F405 (2009).

131. Burrell, L. M. et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur. Heart J.* **26**,369–375; discussion 322–324 (2005).

132. Ocaranza, M. P. et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin- converting enzyme 2 inthe late phase of ventricular dysfunction in myocardial

infarcted rat. *Hypertension* **48**, 572–578 (2006).

133. Luque, M. et al. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1–7) in essential hypertension. *J. Hypertens.* **14**, 799–805(1996).

134. Furuhashi, M. et al. Urinary angiotensin- converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker.

*Am. J. Hypertens.* **28**, 15–21 (2015).

135. Epelman, S. et al. Soluble angiotensin- converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. *J. Card. Fail.***15**, 565–571 (2009).

136. Ramchand, J. et al. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis. *JACC Cardiovasc. Imaging***13**, 655–664 (2020).

137. Walters, T. E. et al. 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* **19**, 1280–1287 (2017).

138. Ramchand, J., Patel, S. K., Srivastava, P. M., Farouque, O. & Burrell, L. M. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is anindependent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One* **13**, e0198144 (2018).

139. Pushpakom, S. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug* *Discov.* **18**, 41–58 (2019).

140. Andersen, P. I. et al. Discovery and development of safe- in-man broad- spectrum antiviral agents. *Int. J.Infect. Dis.* **93**, 268–276 (2020).

141. Guy, R. K., DiPaola, R. S., Romanelli, F. & Dutch, R. E. Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science* **368**, 829–830 (2020).

142. Roden, D. M., Harrington, R. A., Poppas, A. & Russo, A. M. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 treatment.*Circulation* **141**, e906–e907 (2020).

143. Chen, Z. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Preprint at *medRxiv* https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758 (2020).

144. Gautret, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open- label

non- randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 105949, https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 (2020).

145. Wang, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **30**, 269–271(2020).

146. Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G.& Cauda, R. Effects of chloroquine on viral infections:an old drug against today’s diseases? *Lancet Infect.Dis.* **3**, 722–727 (2003).

147. ISAC/Elsevier statement. Joint ISAC and Elsevier statement on Gautret et al. paper. *InternationalSociety of Antimicrobial Chemotherapy* <https://www>. isac.world/news- and-publications/isac- elsevierstatement (2020).

148. Yu, B. et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19.*Sci. China Life. Sci.* <https://doi.org/10.1007/> s11427-020-1732-2 (2020).

149. Geleris, J. et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2411–2418 (2020).

150. Fihn, S. D., Perencevich, E. & Bradley, S. M. Caution needed on the use of chloroquine and hydroxychloroquine for coronavirus disease 2019. *JAMA Netw. Open.* **3**, e209035 (2020).

151. Mercuro, N. J. et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized

patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* <https://doi.org/10.1001/> jamacardio.2020.1834 (2020).

152. Hancox, J. C., Hasnain, M., Vieweg, W. V., Crouse, E. L. & Baranchuk, A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, Torsade de Pointes, and

regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports. *Ther. Adv. Infect. Dis.* **1**, 155–165 (2013).

153. Rosenberg, E. S. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in- hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state.

*JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630> (2020).

154. Grein, J. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2327–2336 (2020).

155. Wang, Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double- blind, placebocontrolled, multicentre trial. *Lancet* **395**, 1569–1578 (2020).

156. Sheahan, T. P. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS- CoV. *Nat. Commun.* **11**, 222 (2020).

157. Beigel, J. H. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – preliminary report. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764> (2020).

158. US FDA. *Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™).* https://www.fda.gov/media/137566/download (2020).

159. Cao, B. et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1787–1799 (2020).

160. Stockman, L. J., Bellamy, R. & Garner, P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* **3**, e343 (2006).

161. Centers for Disease Control and Prevention. *Interim laboratory biosafety guidelines for handling and processing specimens associated with coronavirusdisease 2019 (COVID-19).* https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab- biosafety-guidelines.html (CDC, 2020

162. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications- detail/](https://www.who.int/publications-%20detail/) laboratory- biosafety-guidance- related-to- coronavirusdisease- 2019-(covid-19) (2020).

163. Bao, L. et al. The pathogenicity of SARS- CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature* https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y (2020).

164. Rockx, B. et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science* **368**, 1012–1015 (2020).

165. Shi, J. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS- coronavirus 2.*Science* **368**, 1016–1020 (2020).

166. McCray, P. B. Jr. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* **81**, 813–821(2007).

167. Kim, Y. I. et al. Infection and rapid transmissionof SARS- CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe.* **27**, 704–709 (2020).

168. Park, S. J. et al. Ferret animal model of severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus for humanlethal infection and pathogenesis. *Nat. Microbiol.* **4**,

438–446 (2019).

169. Chan, J. F. et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model:

implications for disease pathogenesis andtransmissibility. *Clin. Infect. Dis.* https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325 (2020).

170. Bao, L. et al. Lack of reinfection in rhesus macaques infected with SARS- CoV-2. Preprint at *bioRxiv* https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226(2020).

171. Chen, I. Y., Matsa, E. & Wu, J. C. Induced pluripotent stem cells: at the heart of cardiovascular precisionmedicine. *Nat. Rev. Cardiol.* **13**, 333–349 (2016).

172. Shi, Y., Inoue, H., Wu, J. C. & Yamanaka, S. Inducedpluripotent stem cell technology: a decade of progress.*Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 115–130 (2017).

173. Sharma, A. et al. Human iPSC- derived cardiomyocytes are susceptible to SARS- CoV-2 infection. *Cell Rep.* *Med.* https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100052(2020).

174. McCauley, K. B., Hawkins, F. & Kotton, D. N.Derivation of epithelial- only airway organoids from human pluripotent stem cells. *Curr. Protoc. Stem CellBiol.***45**, e51 (2018).

175. McCauley, K. B. et al. Efficient derivation of functional human airway epithelium from pluripotent stem cellsvia temporal regulation of Wnt signaling. *Cell Stem*