**KORONAVİRÜSÜN (COVID-19) KARDİYAK MANİFESTASYONLARI**

*(Mayıs 2021)*

Indranill Basu-Ray; Nureddin k. Almaddah; Adedayo Adeboye; Michael P. Soos. Cardiac Manifestations Of Coronavirus (COVID-19). [**Public health information (CDC)**](https://cdc.gov/coronavirus). [**Research information (NIH)**](https://covid19.nih.gov/). [**SARS-CoV-2 data (NCBI)**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/). [**Prevention and treatment information (HHS)**](https://combatcovid.hhs.gov/).

**Devamlı Eğitim Aktivitesi**

Coronavirüsler, birçok hayvan türünü ve insanı enfekte edebilen tek pozitif- sarmallı, zarflı RNA virüslerinden oluşan geniş bir ailedir. İnsan koronavirüsleri patojenitelerine göre bölünebilir**1**. Yüksek patojeniteye sahip türler arasında SARS-CoV, MERS-CoV ve mevcut yeni SARS-CoV2 bulunur. Türler arası geçiş, yarasadan insana ilk geçişin en olası modelidir. İlk transferin Çin'in Wuhan kentinde gerçekleştiğine inanılıyor. Bu durumdaki hastaları ve özellikle kardiyak manifestasyonları olan hastaları değerlendirme ve tedavi etmede uzman doktorlar arası ekibin rolününün önemini vurgular.

***Giriş-***  SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) şeklinde muhtemelen bu yüzyılın en kötü pandemisine yol açtı. Başlangıçta bir solunum sistemi hastalığı olarak kabul edilen COVID-19'un, esas olarak ACE-2 reseptörü aracılığıyla miyokardiyal hasara ve kardiyak ve endotelyal disfonksiyona yol açan KV sistemi ile etkileşime girdiği ve etkilediği bulunmuştur1,**2- 5**.

* Aslında, solunum hastalığının klinik özellikleri olmasa bile kardiyak hasar kaydedilmiştir.
* Diğer taraftan ise önceden kalp rahatsızlıkları olan COVID-19'dan etkilenen hastalarda solunum semptomları daha kötüdür, ancak bu alt grupta yeni başlayan kalp disfonksiyonu yaygındır. Aslında, solunum hastalığının klinik özellikleri olmasa bile kardiyak hasar kaydedilmiştir. Bir yandan, önceden kalp rahatsızlıkları olan COVID-19'dan etkilenen hastalarda solunum semptomları daha kötüdür; bununla birlikte, bu alt kümede yeni başlayan kardiyak disfonksiyon yaygındır**6- 9**.

**Etyoloji:**

 En erken Aralık 2019’da, Çin'in Wuhan şehrinde olağandışı pnömoni vakaları ortaya çıktı ve teşhis edildi. Yeni Corona hastalığı 2019'un (COVID-19) nedeni olarak yeni bir SARS-CoV2 virüsü tanımlandı**2**.

**Epidemiyoloji:**

***Çin-*** Kardiyak faktörlerin katılımı, Çin'den gelen raporlarda pandeminin başlarında fark edildi.

* 23 Ocak ve 23 Şubat 2020 tarihleri arasında bir Wuhan hastanesinde tedavi edilen 187 hastanın retrospektif analizi, %35'inde hipertansiyon, koroner hastalık ve kardiyomiyopati gibi mevcut KV komorbiditeleri olduğunu ve %28'inin yüksek troponin T düzeylerinin gösterdiği miyokard hasarı sergilediğini buldu**9**. Diğer bulgular %15 ila %31, koroner arter hastalığı %11 ve diyabet %10 sıklıkta idi **2,3**.
* Çin raporları, temelde %5 ile %16 arasında değişen KV hastalığı; %15 ila %31 arasında değişen hipertansiyon, %11 koroner arter hastalığı ve %10 diyabet oranlarını buldu**3,8,10**.

***Dünya Senaryosu-*** Çin'in açıklanan ilk raporlarının ötesinde, bu komorbiditelerin daha da yüksek oranları bildirilmiştir. İtalya'dan retrospektif bir vaka serisi, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen COVID-19'lu kritik durumdaki 1.591 hastanın açıklanan sonuçlarında: Hastaların %49'unda hipertansiyon, %21'inde kardiyovasküler hastalık ve %17'sinde diyabet vardı **11**.

* 2 Mart - 1 Nisan 2020 tarihleri arasında New York'ta yapılan bir çalışmada, iki hastaneye kabul edilen COVID-19'lu 257’si kritik hasta 1150 erişkinin %82'sinde en yaygın olarak hipertansiyon (%63), diyabet (%36), obezite (%46) ve kalp hastalığı (%19) olmak üzere en az bir kronik hastalık vardı **12**.
* New York'taki 12 hastaneye başvuran 5700 COVID-19 hastasından oluşan geniş bir vaka serisinde hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı prevalansı sırasıyla %57, %34 ve %11 idi **13**.

(Grasselli G, Zangrillo A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581/Cummings MJ, Baldwin MR, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020 Jun 06;395(10239):1763-1770./ Richardson S, Hirsch JS, et al. . Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052-2059).

**PATOFİZYOLOJİ:**

***ACE2 Reseptör***

SARS-CoV-2, hücreye giriş noktası olarak ACE2 reseptörlerine bağlanmak için S sivri/dikensi ucunu kullanır. Bu ACE2 reseptörleri, tip 1 ve tip 2 pnömositlerde ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinde dışa vurur. ACE2, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ters düzenleyicisidir. Diğer koronavirüsler gibi SARS-CoV-2 de bu ACE2 reseptörlerini öncelikle solunum sistemini hedeflemek için kullanır **12,14,15**.

***SARS-CoV-2 ve İmmun Cevap***

COVID-19 hastalığının iki immun cevap fazı vardır:

* *Faz 1*, adaptif bağışıklık sisteminin virüsü ortadan kaldırmak için çalıştığı hastalığın kuluçka evresi sırasında meydana gelir; bu aşamada herhangi bir defekt meydana gelirse, SARS-CoV-2 yayılacak ve akciğer, endotel hücreleri, kalp ve böbrekler dahil olmak üzere ACE2 reseptörlerinin daha yüksek ekspresyonuna sahip organlarda daha belirgin tahribata yol açarak sistemik organ hasarını indükleyecektir.
* Bu massif hasar 2. *Faz*’a yol açar: Etkilenen organlarda şiddetli inflamasyon**16**.
* KV sisteminhastalığı için risk faktörleri olan diyabet, ateroskleroz ve obezite, bağışıklık sistemini azaltarak düzenler (down regulatıon)**17**.

**COVID-19’da Kalp Hasarının Mekanizmaları**

Önceki SARS ve MERS salgınları ve devam eden COVID-19 salgını sırasında yürütülen çalışmalara dayanarak, kalp hasarı için birden fazla mekanizma önerilmiştir. Şiddetli COVID-19'daki sistemik inflamatuar yanıtın bir kısmı, vasküler endotel ve kardiyak miyositler dahil olmak üzere birden fazla dokuya zarar verebilen yüksek düzeyde sitokinlerin (“sitokin salınım sendromu” olarak bilinir) salınımıdır**14,15,18,19**.

***Sitokin Salım Sendromu***

Sitokin salınım sendromu, ağır COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda ortaya çıkar. Şiddetli vakalarda interlökin (IL)-2, IL-10, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α dahil birçok proinflamatuar sitokin önemli ölçüde yükselir**16,18**. Sitokinler, virüs ile enfeksiyon sırasında (faz 1) ve devam eden şiddetli inflamasyon sırasında (faz 2) önemli bir rol oynarlar ve akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome [ARDS]) ve diğer uç organ hasarı ile sonuçlanır **16,20**.

***Direk Miyokardiyal hücre Hasarı***

SARS-CoV-2'nin ACE2 ile etkileşimi, ACE2 yollarında değişikliklere neden olarak akciğer, kalp ve endotel hücrelerinde akut hasara yol açabilir. Az sayıda vaka raporu, SARS-CoV2'nin miyokardiyumu doğrudan enfekte ederek viral miyokardite neden olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, çoğu durumda miyokard hasarının, sistemik enfeksiyonla ilişkili artan kardiyometabolik talep(sunum ile karşılanamayan oksijen ihtiyacı) ve şiddetli pnömoni veya ARDS'nin neden olduğu devam eden hipoksiden kaynaklandığı görülmüştür**18**.

***Akut Koroner Sendrom***

Akut koroner sendroma yol açan plak yırtılması, bu hastalığa özgü sistemik inflamasyon ve katekolamin dalgalanmasından kaynaklanabilir. Koroner tromboz ayrıca COVID-19 hastalarında olası bir akut koroner sendromun nedeni olarak da tanımlanmıştır.

**Diğer Olası Mekanizmalar**

Kortikosteroidler, antiviral ilaçlar ve immünolojik ajanlar gibi bazı ilaçların kardiyotoksik yan etkileri olabilir. Elektrolit bozuklukları, herhangi bir kritik sistemik hastalıkta ortaya çıkabilir ve altta yatan kalp hastalığ ile daha yüksek riskli hastalarda aritmileri tetikleyebilir. SARS-CoV-2'nin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile etkileşimi göz önüne alındığında, CKOVID-19 hastalarında hipokalemi konusunda özel bir endişe vardır. Hipokaleminin , özellikle KOVİD-19 tedavisinde QTc’yi uzatan ilaçlar alanlarda çeşitli aritmi türlerine karşı hassasiyeti arttırdığı iyi bilinmektedir9,18.

***Hikaye ve Gerçek***

* KOVID-19 hastalığı çoğunlukla orta yaşlı ve yaşlı hastaları etkiler.
* Bu hastalığa yakalanan çocuklar asemptomatiktir veya hastalığın hafif bir formuna yakalanırlar.
* Ortalama kuluçka süresi, temastan/maruziyetten itibaren yaklaşık 5 gündür, ancak 2 ila 14 gün arasında değişmektedir.
* Yaşlı hastalar, erkek cinsiyet, tıbbi komorbiditesi olan hastalar, kronik pulmoner veya kronik kardiyak veya kronik böbrek hastalığı olanlar ve diyabetiklerde enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu fark edildi**2,23**.

ABD deneyimi, 20 ila 44 yaşları arasında enfekte olmuş kişilerin beşte biriin hastaneye kaldırıldığını ve bunların %2 ila %4'ünün yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gerektiğini gösterdi.

* KOVID-19'un semptomları diğer viral üst solunum yolu hastalıklarına benzer. Bununla birlikte, ilk prezentasyon belirsiz olabilir. Mide bulantısı, kusma veya ishal dahil olmak üzere vakaların %10'unda GI semptomları mevcuttur. Hastalar ayrıca nadiren baş ağrısı ve mental konfüzyon yaşayabilir. Atipik enfeksiyon sunumları, ateşli bir yanıt oluşturamayan yaşlılarda ve bağışıklığı bozulmuş kişilerde daha yaygın olabilir. Tat ve koku değişikliği olan ‘anosmi KOVID-19'un erken bir semptomu olarak şüphelenilir ve bazen bir üst solunum yolu viral enfeksiyonu fenomeni olarak rapor edilir.
* Mevcut literatürde, bulunan semptomların özellikle kardiyak olduğu bilinen hiçbir rapor bulunmamaktadır**23,24**.

(Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH,et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. / Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.)

* COVID-19 için üç ana yörünge tanımlanmıştır: Üst solunum yolu semptomları olan hafif bir hastalık, şiddetli olmayan pnömoni, ve agresif resüsitatif önlemler gerektiren ARDS ile komplike olan şiddetli pnömoni. Temin edilebilen verilerle önyargılı olabilecek güncel raporlara dayanarak, yalnızca hastanede yatan hastalarda kardiyak tutulum olduğu kaydedildi**24**. Daha önce de belirtildiği gibi, bu sayı önemlidir.
* ARDS olmayanlara göre birkaç derece daha yüksek morbidite ve mortalite ile korelasyon gösterdi

**Değerlendirme**

***Kan Analizleri***

* Bazı laboratuvar anomalileri, kardiyovasküler tutulum ve ağır hastalığa karşılık gelmektedir. Bunlar Lenfopeni, yükselmiş laktat dehidrojenaz, karaciğer enzimleri, ferritin ve C-reaktif protein, protrombin zamanı, troponin, kreatin fosfokinaz, serum kreatinin ve D-dimer**2,25,26** .

***Görüntüleme***

* Hastanede KY, aritmi, EKG değişiklikleri bulunan veya göğüs röntgeni veya göğüs BT'sinde yeni teşhis edilen kardiyomegali olan hastalarda transtorasik ***ekokardiyografi*** önerilir.

COVID-19'da kalp fonksiyon bozukluğunu teşhis etmek için kardiyak MRI kullanılmıştır.

* ***Koroner anjiyografi*** hastanın durumuna göre ve sadece indikeyse “özellikle gelişte AMİ’yi taklit eden semptomlar, EKG bulguları ve devamlı hemodinamik stabilite sağlanamamış veya tekrar kötüleşiyorsa” yapılmalıdır **27- 30**.

**TEDAVİ/ YÖNETİM**

***KOVID-19 Hastaları için Kapsamlı Kardiyovasküler Bakım***

Kardiyak bakımın COVID-19 hastaları için optimize edilmesi gerekir; bu sayede, eşzamanlı olarak vakaların triyajına ( en fazla yararı olacak tedavi ve tetkiki değerlendirime ve sınıflandırılmasına) yönelik kalp rahatsızlıklarının erken tespiti ve yönetimi ve COVID-19 maruziyetini önlemek veya en aza indirmek için uygun koruma sağlanır**31**.

* ***Hastalara verilen mesajlar:***
* *“Hastada uyaran kardiyak semptomların bulunması durumunda çok net olarak acil bakıma başvurulması gerekmektedir”..*
* “Maske takmak, fiziksel mesafe” her zamankinden daha önemli olmaya devam ediyor.

***ACE İnhibitörleri (ACEİ)/ Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)***

* 2020'nin başlarında, bu ilaçların COVID-19 hastalarında güvenli kullanımı konusunda tartışma büyüdü.
* ***Günümüzde “bu ilaçların kullanımının devam etmesi konusunda uzlaşıya varılmıştır******33,34*** *.*

 (Sommerstein R,et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? J Am Heart Assoc. 2020 Apr 07;9(7):e016509. / Bozkurt B, et alJoint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. J Card Fail. 2020 May;26(5):370).

* BRACE CORONA çalışması ESC Kongresi 2020'de sunuldu,2020'de sunuldu: Sürekli ACEI/ARB alan ve COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan denekler arasında bu ilaçların geçici olarak askıya alındığı kişilerle 30 gün boyunca hayatta kalınan ve hastane-dışında gün sayısında anlamlı bir fark bulunmadı**35**.

(Lopes RD,et al. BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. Am Heart J. 2020 Aug;226:49-59).

* **Yaygın kullanılan 5 antihipertansif ilaç sınıfı, COVID-19 hastalarında güvenlidir ve enfeksiyon olasılığını artırmaz** **36**.

 (Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB,et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2441-2448).

***Remdesivir***

* Remdesivir, COVID-19'u tedavi etmek için kullanılan bir antiviral (RNA polimeraz inhibitörü) ilaçtır. Çin'den çok merkezli, çift kör bir çalışma, şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan erişkin hastalarDA Remdesivir'i inceledi. Çalışma, kontrol grubuna kıyasla tedavi grubunda klinik düzelmede bir azalma gösterdi, ancak fark anlamlı değildi**37**.
* Sonraki bir Remdesivir tedavi çalışması hastaneye yatırılan 1063 COVID-19 hastasını değerlendirdi. ‘New England Journal of Medicine'de yayınlanan sonuçlar, remdesivir alan hastaların plaseboya kıyasla daha hızlı iyileşme süresinin olduğunu gösterdi**38**.

(Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J,et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. / Beigel JH, Tomashek KM,et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020 Nov 05;383(19):1813-1826).

* ***ABD FDA, COVID-19 ile hastaneye yatırılan tüm hastalarda Remdesivir için “acil kullanım izni” verdi.***
* Şimdiye kadar. Remdesivir ile belirgin kardiyovasküler yan etkiler bildirilmemiştir, ancak COVID-19 pandemisi sırasında kullanımla gelecekte yan etkiler ortaya çıkabilir.

***Hidroksi klorokin ve Klorokin*** *(Hydroxychloroquine and Chloroquine)*

Hidroksiklorokin, Fransa'dan açık- etiketli, tek gruplu bir çalışmaya (open-label, single-group study) dayanarak COVID-19 hastaları için potansiyel bir tedavi olarak tanıtıldı**39**.

* Bununla birlikte, New York'daki büyük bir tıp merkezinde hastaneye yatırılan COVID-19 hastaları üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışma, hidroksiklorokinin belirgin bir yararı olmadığını buldu**40**.

Tek başına hidroksiklorokin veya [hidroksiklorokin artı azitromisin] kullanımı, entübasyon veya ölümden ibaret bileşik sonlanım noktasını düzeltmedi**40**.

* Klorokinin, özellikle azitromisin ile kombine edildiğinde atriyoventriküler bloklara ve uzamış QTc'ye neden olduğu kaydedilmiştir.

(Gautret P, Lagier JC, ,et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Jul;56(1):105949. / Geleris J, Sun Y,et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418.  ./ Rosenberg ES, Dufort EM,et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. )

* ***Klinik çalışmalarda görülen fayda eksikliği ve kardiyovasküler yan etki potansiyeli, FDA'nın COVID-19'daki hastalar için hidroksiklorokin ve klorokinin acil kullanım iznini iptal etmesine neden oldu.***

***Azitromisin***

Azitromisin, pandeminin başlarında tedavi olarak yaygın olarak hidroksiklorokin ile kombinasyon halinde kullanıldı. Bununla birlikte, bu kombinasyonun yapılan birkaç çalışmada herhangi bir klinik faydasını gösterilmemiştir**42,43**.

* Azitromisin bir makroliddir ve QTc aralığını uzattığı bilinmektedir. Azitromisinin klorokin veya hidroksiklorokin ile kombine edilmesi QTc uzamasını ve potansiyel olarak torsade de point riskini artırır**41**.

 Klinik yarar eksikliği ve kardiyak aritmi potansiyeli, doktorları COVID-19'da azitromisin kullanmaktan caydırdı**44** .

 (Fiolet T, Guihur A,et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):19-27.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

***Lopinavir- ritonavir***

Lopinavir ve ritonavir, FDA tarafından HIV-1 enfeksiyonu için onaylanmış proteaz inhibitörleridir. ‘New England Journal of Medicine'de yayınlanan yakın tarihli bir çalışmada, araştırmacılar ağır COVID-19'lu hastaneye yatırılan erişkinlerde lopinavir-ritonavir ile tedaviden sonra sağkalım yararı gözlemlemedi**45**. **-** Lopinavir-ritonavir, sitokromP-450 3A4 tarafından metabolize edilen antiaritmik ajanlar, antitrombosit ilaçlar ve antikoagülanlar,statinler gibi kardiyovasküler ilaçlar ile etkileşime girebilir; bu nedenle, özellikle altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır**46**.

***Steroidler***

Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 enfeksiyonunu tedavi etmek için sistemik steroidlerin kullanılmasını tavsiye etti**47**.

 Kortikosteroidlerin güçlü anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu bilinmektedir ve bunlar sepsis ve ARDS tedavisinde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Bununla birlikte, sıvı tutulmasına, elektrolit düzensizliğine, hiperglisemiye ve hipertansiyona neden oldukları da bilinmektedir**48,49**. KOVID-19 pandemisinin başlangıcında, KOVID-19'da steroidlerin potansiyel zararına ilişkin endişeler, önceki SARS-CoV salgını sırasında toplanan ve tahmin edilen verilere dayanıyordu**50,51**.

* Bununla birlikte, son RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy) çalışması, invaziv mekanik ventilasyon veya oksijen desteği alan COVID-19'lu hastanede yatan hastalarda 10 güne kadar günde bir kez 6 mg deksametazon tedavisini tek başına olağan bakımla karşılaştırdı.
* Deksametazon, 28 günlük mortalite mekanik ventilatöre bağlı hastalarda üçte bir oranında ve oksijen tedavisi gerektiren hastalarda beşte bir oranında azaltmıştır**52**.

 (RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS,et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704).

***Aspirin***

Retrospektif bir çalışmada, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir**53**.

 (Chow JH, Khanna AK,et al Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. Anesth Analg. 2021 Apr 01;132(4):930-941).

***Tokilizumab*** *(Tocilizumab)*

Bir anti-IL-6 reseptör antikoru olan Tocilizumab, hastanede yatan KOVID-19 hastalarını tedavi etmek için araştırılmıştır**3**. IL-6 seviyeleri KOVID-19 hastalarında yükselir ve ciddi hastalığı olan hastalarda önemli ölçüde yükselir. Tocilizumab'ın potansiyel etkinliği, ARDS ve ölüme katkıda bulunan sitokin fırtınası da dahil olmak üzere inflamatuar yanıtı azaltma yeteneğinde yatmaktadır.

* Kardiyak yan etkilere gelince, tocilizumabın kolesterol seviyelerini yükselttiği bilinmektedir, ancak uzun vadeli kardiyak morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi konusunda çelişkili raporlar vardır**54,55**.

***Nekahat Plazması***

COVID-19 hastalarının tedavisi için nekahat dönemi plazması, COVID-19'dan iyileşen ve bir bağışıklık tepkisi oluşturan bireylerden elde edilir. Küçük randomize çalışmalar ve vaka çalışmaları, şiddetli KOVID19'lu hastaneye kaldırılan hastalarda “özellikle hastalık seyrinde erken verilirse” nekahat plazmasının bazı faydaları gösterilmiştir**57,58**.

* ***FDA, hastanede yatan KOVID-19 hastalarında nekahat plazması için acil kullanım izni verdi***

***Ivermektin*** *(Ivermectin)*

Ivermektin, KOVID-19 hastaları için potansiyel bir tedavi olarak tanıtıldı. Ivermektin, Strongyloides ve onkoserkiyaz enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan antiparaziter bir ilaçtır.

* Ivermektin yapılan bir Meta-analiz, 18 randomize klinik çalışmada araştırdı. Altı randomize çalışmada orta veya şiddetli KOVİD enfeksiyonunda mortalitede %75'lik bir azalma bulundu. 476 hastadan oluşan başka bir randomize çalışmada, Ivermektin enfeksiyon süresini kısaltmadı. Dört hastada çoklu organ yetmezliği bildirildi.
* ***FDA, COVID-19 enfeksiyonunu önlemek veya tedavi etmek için Ivermektin kullanımına karşı bir uyarı yayınladı59.***

( López-Medina E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435. [

***Aşı***

SARS-CoV-2 genetik dizisi Ocak 2020'de yayınlandı ve o zamandan beri dünya çapındaki araştırma ekipleri SARS-CoV-2'ye karşı bir aşı geliştirmek için aktif olarak çalışıyor**60,61**. Şu anda 90'dan fazla aşı geliştirilmektedir. Ülkemiz dahil çeşitli ülkelerde aşılama başlamıştır.Pandeminin önüne geçilmesi için yhedef toplumun %70’den fazlasının süratle aşılanmasıdır (Delta varyantı için >%85)

* *Pfizer ve Moderna tarafından geliştirilen mRNA bazlı aşılara ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından acil kullanım izni (EUA [emergency use authorization]) verilmiştir.*
* K Covıd-19 aşıdan (Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine) sonra ‘Heparın-Induce trombositopeniye (HIT)’ benzer immun trombotik trombositopeni bildirildi*62*.
* Şimdiye kadar aşıların hiçbirinde önemli bir kardiyak komplikasyon bildirilmemiştir.

**Ayırıcı Tanı**

***KOVID-19 için ayırıcı tanı; hastaya ve hastanın semptomlarına ve komorbiditelerine göre biçimlendirilmelidir.***

* İnfluenza, solunum sinsityal virüsü (RSV[respiratory syncytial virus]), diğer viral hastalıklar ve bakteriyel pnömoni ve diğer akciğer hastalıkları düşünülmelidir.
* İyi bilinen epidemiyoloji göz önüne alındığında, varsa önceki seyahat veya diğer maruziyet/temas kaynakları ortaya çıkarılmalıdır.
* Kardiyak prezentasyon spesifik değildir kardiyak hasar, kalp yetersizliği ve de miyokarditi ihtiva eder. influenza dahil olmak üzere diğer virüs enfeksiyonlarında dabildirilmiştir.

**Prognoz**

Hastaların çoğu (%80) hastalığın hafif bir formundadır; hastaneye yatırılması gereken hastalığın ağır formu hastaların yaklaşık %15'inde, hastaların yoğun bakım gerektiren hastalığın kritik formu ise hastaların yaklaşık %5'inde ortaya çıkar.

Mevcut ölüm oranı, KOVID-19'lu tüm hastaların %2 ila %5'i arasında değişmektedir, ancak mortalite invazif mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda çok daha yüksektir. KOVID-19'daki başlıca ölüm nedeni ARDS'dir; bununla birlikte, kardiyovasküler sistem ve şok dahil olmak üzere önemli başka hayati organ tutulumu da vardır**2,14,15**.

* KOVİD-19 Kronik kalp hastalığı veya kalp tutulumu bulunanlarda, kardiyovasküler hastalığı olmayanlara göre daha yüksek mortalite oranına yol açar**8,63**.

Bu KOVID-19 pandemisinde, enfeksiyon kapma korkusu nedeniyle daha az kalp hastası kliniklere veya hastanelere gitmiştir. Oysa ki, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan bağımsız olarak bu pandemi sırasında kalp hastalarının kaynaklar ve iş gücü genellikle daha çok tehlikeye girdiğinden gereksiz oyalanmaları bertaraf ederek hızlı bir değerlendirme ve tedaviye ihtiyacı vardır**64,65**.

* Kardiyovasküle hastalığın prognostik önemi, %30'unun hipertansiyonu olduğu ve hayatta olmayanların %48'ini oluşturduğu, buna karşın %8'inin KV hastalığı olan ve hayatta olmayanların %13'ünü oluşturan 191 hastadan oluşan bir kohortta gösterilmiştir**24**.
* Çin CDC ve Önleme tarafından 44672 doğrulanmış (Chinese Center for Disease Control and Prevention) COVID-19 vakası raporunda, genel vaka-ölüm oranı tüm kohort için %2.3 idi, ancak hipertansiyon (%6), diyabet (%7) veya kardiyovasküler hastalığı (%11) olan hastalar için önemli ölçüde daha yüksekti**66**.

**Komplikasyonlar**

***Miyokardit, Miyokardiyal Hasar, ve Yükselmiş Kardiyak Enzimler***

Miyokard hasarı, KOVID-19'da ortak bir özellik gibi görünmektedir ve mevcut olduğunda kötü bir prognoza işaret eder.

* Çin'den yayınlanan 6 çalışmanın meta-analizi, KOVID-19 hastalarının %8'inde ilişkili kalp hasarı olduğunu buldu**8**. Birkaç vaka serisi, iskemik veya iskemik olmayan nedenlere sekonder olabilen miyokard hasarını gösteren kardiyak enzim yükselmelerini incelemiştir.Diğer çalışmalar, viral miyokardit, miyokardiyal hasar ve iskemik bir neden olmaksızın inflamasyonu olan hastaları bildirmiştir.
* Li B, Yang J, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020 May;109(5):531-538. [
* Çin'den gelen ilk raporlar, hastaların %7-20'sinde altta yatan miyokard hasarına işaret eden artmış kardiyak biyomarker seviyeleri veya EKG anormallikleri olduğunu kaydetti. Miyokard tutulumu olan bu hastalar daha kötü sonuçlara sahipti**67**.
* Wuhan'dan bildirilen KOVID-19'lu 41 hastadan oluşan bir vaka serisinde, beş hastada (%12) artmış yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I seviyeleri ile miyokard hasarı vardı ,bunların dördü kritik durumdaydı**2**.
* Benzer şekilde, hastaneye yatırılan 191 KOVID-19 hastasının retrospektif bir çalışmasında, hastaların %17'sinde altta yatan bir miyokard hasarı olduğu bulundu;bunların biri hariç hepsi öldü**24**.
* Benzer olarak, hastaneye yatırılan 419 KOVID-19 hastasının retrospektif çalışmasında hastaların %20’de altta yatan miyokard hasarı bulundu; hastalarda ölüm oranı (%51), kalp hasarı olmayanlardan (%5) çok daha yüksekti**10**.

(Nishiga M, Wang DW,et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2020 Sep;17(9):543-558./  Wang D, Hu B, et al. . Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069./  Zhou F, Yu T,et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062./ Shi S, Qin M, et al Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 Jul 01;5(7):802-810.)

* Miyokard hasarı ile ölümcül sonuçlar arasındaki ilişki; yüksek troponin T seviyeleri ile %28'inde miyokard hasarı gösterilen sahip Wuhan'dan 187 COVID-19 hastasından oluşan retrospektif tek merkezli bir vaka serisinde incelenmiştir.
* Hastane içi mortalite troponin T seviyeleri yükselmiş bulunanlarda %60 iken troponin T seviyeleri normal olanlarda %9 bildirildi.
* ayrıca, altta yatan KV hastalığı bulunmayan ve troponin T düzeyi normal hastalarda mortalite %8;
* altta yatan KV hastalığı bulunan ancak troponin T düzeyi normal hastalarda mortlite %13;
* altta yatan KV hastalığı bulunmayan ancak troponin T seviyeleri yüksek hastalarda %38;
* ve altta yatan KV hastalığı bulunan ve yüksek troponin T'si yüksek olanlar için %69 ile çok daha yüksek bulunmuştur.

 ***Sonuçta: “Troponin düzeyi yüksekliği ile gösterilen miyokard hasarı varlığı COVID-19 hastalarında artan hastaneiçimortalite ile ilişkili olup, miyokard hasarının olmaması daha iyi bir prognoza sahiptir* 68*.***

* Miyokard hasarı, ciddi COVID-19 hastalarında hastane içi ölüm riskini öngördü **69**. Ağır COVID-19'lu hastaneye yatırılan 671 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ölüm oranı %9'du; Ölen hastaların %76'sında, hayatta kalanların %10'unda miyokard hasarı görüldü**70**.

Guo T, Fan Y,et al. . Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Jul 01;5(7):811-818./   Jaffe AS, Cleland JGF,Katus HA. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. Eur Heart J. 2020 Jun 07;41(22):2080-2082. / Shi S, Qin M, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. Eur Heart J. 2020 Jun 07;41(22):2070-2079.

İlk çalışmaların çoğu ekokardiyografik veya kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) sonuçlarını bildirmedi**72,73**. Daha sonraki çalışmalar, anormal kardiyak görüntüleme ve kardiyak kontraktil disfonksiyona neden olan miyokard hasarı olan hastaları tanımladı.

* Doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kurtulduktan sonra bile, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, bu hastalarda SV dilatasyonu, düşük EF, miyokardiyal ödem ve inflamasyon göstermiştir**74**.
* Bununla birlikte, COVID-19'lu 112 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, 14 hastada miyokarditi gösteren klinik anormallikler vardı, ancak EKG veya ekokardiyogramda miyokard hasarı belirtisi yoktu. Bu bulgu bize miyokardiyal hasarın direk viral tutulumdan ziyade sistemik etkilere sekonder olduğunu düşündürdü**75**.

(Deng Q, Hu B, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. Int J Cardiol. 2020 Jul 15;311:116-121.)

* İtalya'dan bir vaka raporunda herhangi bir kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan şiddetli yorgunluk ile başvuran 53 yaşında bir kadının akut miyoperikarditin bulgusu yüksek kardiyak biyomarker seviyeleri ile bulundu. EKG'sinde yaygın ST elevasyonu mevcuttu.
* Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRG ile görüntüleme),biventriküler hipokinezi, ventriküler interstisyel ödem, çevresel perikardiyal efüzyon ve %35'lik bir sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu dahil olmak üzere bir dizi büyük anormallik ortaya çıkardı. Hasta kalp yetmezliği için dobutamin ile birlikte lopinavir/ritonavir, steroidler ve klorokin ile tedavi edildi ve klinik iyileşme gösterdi**6**.
* Çin'den gelen başka bir vaka raporunda, fulminan miyokardit ve kardiyojenik şok ile komplike olan COVID-19'lu 37 yaşında bir erkek hasta bildirildi. Troponin T yüksekti ve EKG'de ST elevasyonu görüldü.
* Acil bilgisayarlı tomografi (BT) koroner anjiyografisinde koroner darlık saptanmadı. Ekokardiyografi, sol ventrikül EF'si %27 olan büyümüş bir kalp gösterdi. Hasta, glukokortikoidler ve immünoglobulinler ile tedavi edildi ve normal kalp boyutu ve fonksiyonunun restorasyonu ile klinik iyileşme sağlandı**76**.

( Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G,et alCardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Jul 01;5(7):819-824. / Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J. 2021 Jan 07;42(2):206)

* Miyokardı etkileyen KOVID-19'un histopatolojik kanıtı sınırlıdır.
* Bir vaka raporunda, KOVID-19'lu bir hasta ARDS, hipotansiyon ve kardiyojenik şok gelişti. Endomiyokardiyal biyopsi, miyokardiyal interstisyumda gözlemlenen koronavirüs partikülleri ile düşük dereceli miyokardiyal inflamasyon gösterdi**77**.
* Ardışık 12 KOVID-19 ölümünün otopsi serisinde, tüm hastaların akciğerlerinde SARS-CoV-2 RNA'sının tespit edildi ve beş hastada kalpte yüksek viral titreler gösterildi**78**.
* Kardiyak manyetik rezonansta ciddi kardiyak anormallikleri olan COVID-19’lu iyileşen hastaların miyokard biyopsisinde aktif lenfositik infiltrasyon bildirdi**74**. Bununla birlikte, ani kalp durmasından ölen COVID-19 ve ARDS'li bir hastanın vaka raporunda, otopsisi,miyokardiyal yapısal tutulum kanıtı gösterilememesi COVID-19'un kalbi direk bozmadığını düşündürdü **14**.

(Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J. 2021 Jan 07;42(2):206/ Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M,et al. . Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2020 May;22(5):911-915./Wichmann D, Sperhake JP, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):268-277.)

Şu anda, SARS CoV-2 ile miyokard hasarının tam etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı kanıtlar, miyokard hasarının çoğunlukla sistemik inflamasyon ve hipoksi ile ilişkili göründüğü virüsün indirek bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Birkaç vakada da miyositlerin direk viral tutulumu viral miyokardite yol açabilir**79**.

***Kalp Yetersizliği***

Kalp Yetersizliği, pnömonili hastalarda iyi tanımlanmıştır ve şimdi çok sayıda çalışmada kalp yetmezliği ile KOVID-19 arasında bir ilişki olduğunu göründü.

*Yeni başlayan kardiyomiyopati:* Yoğun bakım ünitesinde ciddi derecede ağır 21 COVID-19 hastasından oluşan bir vaka serisinde, hastaların üçte birinde, kardiyojenik şokun klinik bulguları ve yüksek kreatin kinaz veya troponin I ile birlikte transtorasik ekokardiyogramda global olarak azalmış SVEF ile ‘yeni başlangıçlı kardiyomiyopati’ gelişti**80**.

* Wuhan'dan KOVID-19'lu 191 hastadan oluşan bir kohortta, hastaların %23'üne kalp yetmezliği teşhisi kondu; Ölen 54 hastanın yüzde 52'sinde kalp yetmezliği vardı**24**.
* Wuhan'dan 799 KOVID-19 hastasıyla yapılan başka bir çalışmada, hastaların %24'ünde ve ölenlerin %49'unda kalp yetmezliği gözlendi**81**.

*Sağ kalp yetersizliği:-* COVID-19'lu hastalarda hipoksi ve ARDS nedeniyle pulmoner hipertansiyona sekonder sağ kalp yetmezliği gelişebilir.

* Bir merkezde yatan 105 COVID-19 hastasından oluşan bir kohortta, entübe hastaların %31'inde sağ ventrikül genişlemesi mevcuttu**82**.
* Sağ ventrikül genişlemesi olan COVID-19 hastalarının %66'sında sağ ventrikül büyümesi olmayan COVID-19 hastalarının %5'inde sağ ventriküler hipokinezi gözlendi

(Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1612-1614./ Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020 Mar 26;368:m1091./  Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, Lerakis S, Narula J. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Nov;13(11):2459-2461.)

***Takotsubo kardiyomiyopatisi:*** Birkaç çalışma, COVID-19'un bir komplikasyonu olarak takotsubo (stres kaynaklı) kardiyomiyopatiyi bildirmiştir. Vakaların çoğu 65 yaşından büyük kadınlarda meydana geldi. COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkisi net değildir, ancak pandemi ile ilişkili stress ve anksiyetenin bu hastalığın başlangıcında rolü olabileceği öne sürülmüştür**83,84**.

* KOVID-19 hastalığında KY etiyolojisi, SARS-CoV-2'nin miyokard üzerindeki direk bir etkisi mi yoksa dolaylı indirek olarak hipoksi, sitokin salınımı, aşırı volum yüklenmesi, böbrek yetmezliği, stres veya karşı konulamayan kritik hastalıktan mı kaynaklandığı açık değildir.
* Ayrıca, kalp hastalığı için risk faktörleri olan bazı hastalıklarda (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı) altta yatan subklinik KY bulunabilir, bu KOVID 19 enfeksiyonu ve ilişkili hastalık tarafından ortaya çıkarılabilir veya alevlenebilir**67**.
* COVID-19 tarafından tetiklenen akut koroner sendromlar ayrıca kalp yetmezliğine neden olabilir veya önceden var olan hastalığı kötüleştirebilir.
* *Şüpheli KY için tanısal çalışmalar:* BNP , troponin markerleri, transtorasik ekokardiyografi ve kardiyak MRG'yi ihtiva eder. Kardiyak MRG, diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda COVID-19'un neden olduğu değişiklikleri aramaya yardımcı olabilir**85,86**.
* ***Kardiyomiyopatinin varlığı veya yokluğu ve derecesinin bilinmesi, şok durumundaki hastaları yönetmek ve dolaşım desteği ihtiyacını ve ekstrakorporeal membranöz oksijenasyonun türünü belirlemek için çok önemlidir.***

( Dewey M, Siebes M,et al. Quantitative Cardiac Imaging Study Group. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. Nat Rev Cardiol. 2020 Jul;17(7):427-450./  Manka R, Karolyi M, Polacin M,et al. . Myocardial edema in COVID-19 on cardiac MRI. J Heart Lung Transplant. 2020 Jul;39(7):730-732. / Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B,et al. . 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2017 Aug;23(8):628-651./ Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z,et al. . Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020 Jun;22(6):941-956.)

***Aritmiler ve Ani Kardiyak Arrest***

KOVID-19 ile aritmiler ve ani kalp durması bildirilmiştir.

* Wuhan'da hastaneye yatırılan 138 CKOVID-19 hastasının raporunda, spesifik aritmi türleri tanımlanmamasına rağmen, %17'sinde aritmi vardı.
* Wuhan'da hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarıyla ilgili başka bir çalışmada, %6'sında ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon gelişmiştir.
* Troponin T düzeyleri normal olanlara (%2) göre yüksek olanlarda (%17) daha fazla hastada ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon vardı**68**.

(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. 2020 Jul 01;5(7):811-818. )

COVID-19 hastalarında aritmiler kalp hasarı, hipoksi, koroner perfüzyonun kötüleşmesi, direk doku hasarı, hiperakut sistemik inflamatuar yanıt sendromu veya COVID-19'u tedavi etmek için kullanılan ilaçların yan etkileri (uzamış QT intervali ile) gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir. SARS-CoV-2'nin RAAS ile etkileşimi nedeniyle COVID-19 hastalarında hipokalemi oluşabilir ve sonucunda çeşitli aritmi türlerine karşı hassasiyet artar**9,18**.

* Aritmilerin tedavi/yönetimi için öneriler, elektrolit optimizasyonu, tetikleyicilerden kaçınma ve ilaç modifikasyonu dahil olmak üzere, KOVID olmayan hastalarınkine benzer.
* Uzun QTc'si olan veya QTc aralığını uzattığı bilinen ilaçları alan hastalar için eş zamanlı EKG izlemesi zorunludur**89**.
* New York'tan bir vaka serisinde EKG'de ST- segment yükselmesi bulgusu olan KOVID-19 hastalarının %11'inde kardiyak arrest bildirilmiştir**90**.
* İtalya'dan yapılan bir araştırma, KOVID-19 salgınının ilk 40 gününde yerel hastane dışı kalp durması vakalarını inceledi ve oranı bir yıl önceki aynı dönemle karşılaştırdı**91**. Çalışma süresi boyunca, KOVID-19 insidansıyla bağlantılı olarak hastane dışı kalp durması vakalarında (bir önceki yıl 229 vakaya kıyasla 362 vaka) %58'lik bir artış oldu. Hastane dışında gerçekleşen 362 kalp durması vakalarının %28'inde KOVID-19 vardı veya olduğundan şüpheleniliyor.

(Boriani G, Fauchier L, et al. ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace. 2019 Jan 01;21(1):7-8. /  Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A,et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2478-2480.  / Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. CARe Researchers. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):496-498.)

***Tromboembolizm ve Koagülasyon Anormallikleri***

KOVID-19 enfeksiyonu venöz ve arteriyel tromboembolizm ile ilişkilendirilmiştir.

* Çalışmalar, “yüksek D-dimer düzeyi, trombositopeni, hafifçe yükselmiş protrombin zamanı ve daha yüksek fibrinojen ve von Willebrand faktörü seviyeleri” ile pıhtılaşma kaskadı anormalliklerinin varlığını göstermiştir.
* KOVID-19 enfeksiyonundaki hiperkoagülabilite durumunun, altta yatan hasta komorbiditeleri ile birlikte şiddetli inflamatuar yanıt, sitokin fırtınası ve endotel hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir**92,93**.
* Çin'den yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, hastaların %42'sinde ve KOVID-19'dan ölenlerin %81'inde D-dimer >1 mcg/mL bildirilmiştir; bu nedenle, D-dimer mortalitenin risk faktörlerinden biri olarak tanımlandı ve 18 kat artmış ölüm riski ile ilişkilendirildi**24**.
* Bir Wuhan çalışması, %60'ı ağır hastalığı ile bulunan hastaların %46'sında ve YBÜ'ye kabul edilen mekanik ventilasyon gereken veya ölenlerin oluşturduğu bir bileşik gruptaki hastaların %70'e kadarında yüksek D-dimer seviyesi bulundu . Trombosit sayısı <150.000/mm3 (trombositopeni anlamına gelir) hastaların %36'sında, şiddetli hastalığı olanların %58'inde bulundu**23**.
* Almanya'dan bildirilen KOVID-19 hastalarının otopsi serisinde, ölümden önce venöz tromboemboli şüphesi olmayan hastaların %58'inde derin ven trombozu bulundu. Hastaların 4'ünde ise direk ölüm nedeni olarak pulmoner emboli saptandı **94**.

KOVID-19 enfeksiyonu serebrovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir:

* KOVID-19 hastalarında akut iskemik inme insidansı yaklaşık %1-3'tür. Akut iskemik inme veya geçici iskemik atak gelişen KOVID-19'lu 370 hastayla yapılan 37 çalışmanın gözden geçirilmesi, hastaların çoğunda onları iskemik inmeye yatkın hale getiren altta yatan komorbiditelere sahip olduğunu buldu**94**.
* Ancak vaka raporlarında, herhangi bir KV risk faktörü olmayan KOVID-19'lu genç erişkinlerde de büyük damar inmeleri tanımlandı**94**.
* Birleşik Arap Emirlikleri'nden bir vaka serisinde, doğrulanmış KOVID-19 enfeksiyonu olan 22 hasta, KOVID-19 enfeksiyonunun ilk kanıtı olarak iskemik inme semptomları ile başvurdu; bunların çoğu erkek ve 55 yaşından küçüktü**96**. KOVID-19 ve inme hastalarının tarihsel kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek mortaliteye sahip olduğu bildirilmektedir**97**.
* 9 çalışmada 13 hastada arteriyel inmelere ek olarak serebral venöz sinüs trombozu bildirilmiştir**92**.

(Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. . Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):e60. / Sharifian-Dorche M, Huot P, et al. . Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci. 2020 Oct 15;417:117085. / Khan M, Ibrahim RH, Siddiqi SA, Kerolos Y, Al-Kaylani MM, AlRukn SA, Krieger DW. COVID-19 and acute ischemic stroke - A case series from Dubai, UAE. Int J Stroke. 2020 Aug;15(6):699-700. / Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. . SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020) Jul;51(7):2002-2011. / Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, 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 Jul;18(7):1738-1742. )

Akut ekstremite iskemisine neden olan periferik arteriyel tromboembolizm de KOVID-19'da tanımlanmıştır.

* Bilinen herhangi bir risk faktörü olmayan iki genç hastaya akut ekstremite iskemisi ile ortaya çıkan aortu içeren akut tromboz teşhisi kondu**98**.
* İtalya'dan bir rapor, akut ekstremite iskemisi gelişen KOVID-19'lu dört hastayı tanımladı; ikisinde komorbidite vardı, ancak diğer ikisi genç ve aktifti, herhangi bir komorbidite yoktu**99**.
* Başka bir İtalyan vaka serisinde, akut ekstremite iskemisi tespit edilmeden önce 20 hastaya KOVID-19 ile ilişkili pnömoni teşhisi kondu.
* Bu hastalarda revaskülarizasyon, muhtemelen virüse bağlı hiperkoagülabilite durumuna sekonder beklenenden daha az başarılı olmuştur**100**.
* İspanya'dan bir vaka serisi de, hiperkoagülabilite durumuna sekonder olarak COVID-19 ile enfekte olmuş dört hastada akut ekstremite iskemisini tanımladı.
* Bu hastaların hiçbiri, kendilerini arteriyel embolilere yatkın hale getirebilecek kardiyovasküler hastalık veya komorbiditelere sahip değildi**101**.

(Goh SSN, Yong EM, Hong QT, Lo JZ, et al. . Acute aortic thrombosis presenting as acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients. Br J Surg. 2020 Oct;107(11):e565-e566. /  Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, Azzarone M, Freyrie A. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1546./   Bellosta R, et al. . Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. J Vasc Surg. 2020 Dec;72(6):1864-1872. /   Mestres G, Puigmacià R, Blanco C, Yugueros X, Esturrica M, Riambau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. J Vasc Surg. 2020 Aug;72(2):756-757. )

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Antikoagülasyonun KOVID-19 hastalığında faydalı olduğuna dair gittikçe artan kanıtlar vardır.

* New York'ta yapılan bir araştırma, tedavi dozunda antikoagülasyonun mortaliteyi azalttığını gösterdi. Çalışmada 2773 hastadan 786'sına (%28) sistemik antikoagülasyon uygulandı. Antikoagülasyon alan hastalarda hastane içi mortalite %23 ve medyan sağkalım 21 gün iken, tedavi dozu antikoagülasyon almayan hastalarda mortalite %23 ve medyan sağkalım 14 gündü.
* Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyanlarda, “tedavi dozunda antikoagülan” alanlarda hastane içi mortalite %29 ve medyan sağkalım 21 gün iken, tedavi dozu antikoagülasyon almayan hastalarda %63 ve medyan sağkalım 9 gündü**102**.
* Çin'den yapılanretrospektif bir çalışma, düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının sepsis kaynaklı koagülopati kriterlerini karşılayan veya “belirgin şekilde yükselmiş D-dimer seviyeli” ağır KOVID-19 hastalarında daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir**103**.

( Mestres G, Puigmacià R, Blanco C, Yugueros X, Esturrica M, Riambau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. J Vasc Surg. 2020 Aug;72(2):756-757. / Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. . Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020 Jul 07;76(1):122-124.  / Tang N, Bai H, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1094-1099)

Şu anda çoğu merkez, özellikle yüksek D-dimer seviyelerine sahiplerse, KOVID-19 hastaları için tedavi protokolüne antikoagülasyonu dahil etmiştir**104**. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında tromboembolik olayları önlemede hangi antikoagülasyon ajanının (fraksiyone olmayan heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, varfarin veya doğrudan oral antikoagülanlar) en etkili olduğu bilinmemektedir.

* Her zaman olduğu gibi, her hasta için antikoagülasyon tedavisinin riskleri ve faydaları tartılmalıdır.

***Akut Koroner Sendrom***

Çeşitli çalışmalar ve vaka raporları, KOVID-19 ile akut koroner sendrom arasında bir ilişki kurmuştur.

* Editöre bir mektupta, New York'tan araştırmacılar EKG'de ST segment yükselmesi gösteren KOVID-19 hastalarıyla ilgili deneyimlerini bildirdiler**90**.10 hastada başvuru anında ST yükselmesi mevcutken, diğer 8 hastada hastanede yatış sırasında başlangıçta bulunmayan ST değişikliği gelişti. 9 hastaya koroner anjiyografi yapıldı ve 6’sında obstrüktif hastalık saptandı; bu 6 hastanın 5’de perkütan koroner müdahale gerekti.
* Genel olarak, 8 hastaya akut miyokard enfarktüsü teşhisi kondu ve diğer 10 hastadaa koroner-olmayan miyokard hasarı olduğu kabul edildi. Hastanedeyken vefat eden 13 hastanın (%72) 4’de miyokard enfarktüsü, diğer 9’da koroner-olmayan miyokard hasarı vardı.

(Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, Ibrahim H, Friedman GH, Thompson C, Alviar CL, Chadow HL, Fishman GI, Reynolds HR, Keller N, Hochman JS. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2478-2480. )

* İtalya'da araştırmacılar, koroner anjiyografisi yapılmış ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüslü KOVID-19’u kanıtlanmış 28 hastanın sonuçlarını yayınladılar**105**.
* Bunların %79'unda tipik göğüs ağrısı, %21'inde ise göğüs ağrısı olmaksızın nefes darlığı vardı.
* Olguların%86'sında KOVID-19'un ilk sunumu olarak ST yükselmeli miyokard enfarktüsü bulundu. Bu bulgular KOVID-19'un önemli sistemik inflamasyon olmaksızın da akut koroner sendroma (AKS) neden olabileceğini göstermektedir.
* KOVID-19'da AKS'nin patofizyolojisi net değildir, ancak SARS-CoV-2 virüsünün doğrudan endotel hasarı, mikrotrombi oluşumu veya plak yırtılması veya koroner spazm ile sonuçlanan sistemik inflamasyon ve sitokin fırtınası ile ilişkili olabilir**106**.

( Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. Circulation. 2020 Jun 23;141(25):2113-2116. /   Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Aug;96(2):336-345.)

COVID-19 ve AKS arasındaki ilişkiye rağmen, pandemi bildirilen AKS insidansı sırasında COVID-19 öncesi döneme göre daha düşük olmuştur.

* Raporlar, AKS ile hastaneye yatışlarda %42-48’lik bir düşüş ve ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü için gerçekleştirilen perkütan koronergirişimlerde %38-40 daha fazla bir azalma olduğunu göstermektedir.
* Bunun nedeni, hastaların KOVID-19'a yakalanma korkusuyla hastanelere ve kliniklere başvurma konusunda isteksiz olmaları olabilir.Diğer nedenleri hastanelerin hasta KOVID-19 olguları ile dolup taşmasıve özellikle acil olmayan diğer birçok başvuruyu engellemesi ve yatak bulunmaması gibi nedenler olabilir**64,65**.

***Caydırma ve Hasta Eğitimi***

*Bu pandemi döneminde hastalar;*

* ***KOVID-19'dan şüphelenilen veya teyit edilen veya solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları olan başka bir hastayla yakın temastan kaçınmalıdır.***
* ***Aşı olma, maske takma, el yıkama ve sosyal mesafe, enfeksiyon riskini azaltmak için ilkelerdir.***
* Altta yatan kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp nakli hastaları veya immünosupresif ilaç alanlar, yukarıda açıklanan verileri göz önünde bulundurarak, enfeksiyon kapmamak için ekstra dikkatli olmalıdır. ***CDC de bu önerileri desteklemektedir.***

**Kaynaklar:**

1. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. Microbiol Mol Biol Rev. 2005 Dec;69(4):635-64. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1306801/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339739)]

2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570)]

3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264)]

4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32142651)]

5. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. Int J Pept. 2012;2012:256294. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321295/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536270)]

6. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Jul 01;5(7):819-824. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7364333/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219357)]

7. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2016 Aug;49:129-33. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110556/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352628)]

8. 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 May;109(5):531-538. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087935/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32161990)]

9. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes Metab Syndr. 2020 May - Jun;14(3):247-250. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102662/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32247212)]

10. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 Jul 01;5(7):802-810. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097841/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32211816)]

11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A., COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136855/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32250385)]

12. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020 Jun 06;395(10239):1763-1770. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237188/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442528)]

13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell COVID-19 Research Consortium. Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052-2059. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177629/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320003)]

14. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32085846)]

15. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020 May;17(5):259-260. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095524/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32139904)]

16. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020 May;27(5):1451-1454. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7091918/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205856)]

17. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020 May 12;75(18):2352-2371. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198856/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201335)]

18. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J. 2020 May 14;41(19):1798-1800. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454513/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32186331)]

19. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation. 2020 May 19;141(20):1648-1655. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32200663)]

20. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):762-768. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108125/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32161940)]

21. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Ellis SG. Plaque vulnerability, plaque rupture, and acute coronary syndromes: (multi)-focal manifestation of a systemic disease process. Circulation. 2002 Aug 13;106(7):760-2. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176939)]

22. Dominguez-Erquicia P, Dobarro D, Raposeiras-Roubín S, Bastos-Fernandez G, Iñiguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. Eur Heart J. 2020 Jun 07;41(22):2132. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239221/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32374373)]

23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013)]

24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076)]

25. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007143)]

26. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, Campion TR, Nahid M, Ringel JB, Hoffman KL, Alshak MN, Li HA, Wehmeyer GT, Rajan M, Reshetnyak E, Hupert N, Horn EM, Martinez FJ, Gulick RM, Safford MM. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182018/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302078)]

27. Hung J, Abraham TP, Cohen MS, Main ML, Mitchell C, Rigolin VH, Swaminathan M. ASE Statement on the Reintroduction of Echocardiographic Services during the COVID-19 Pandemic. J Am Soc Echocardiogr. 2020 Aug;33(8):1034-1039. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237908/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32762917)]

28. Stogiannos N, Fotopoulos D, Woznitza N, Malamateniou C. COVID-19 in the radiology department: What radiographers need to know. Radiography (Lond). 2020 Aug;26(3):254-263. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269964/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32532596)]

29. Han Y, Chen T, Bryant J, Bucciarelli-Ducci C, Dyke C, Elliott MD, Ferrari VA, Friedrich MG, Lawton C, Manning WJ, Ordovas K, Plein S, Powell AJ, Raman SV, Carr J. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidance for the practice of cardiovascular magnetic resonance during the COVID-19 pandemic. J Cardiovasc Magn Reson. 2020 Apr 27;22(1):26. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184243/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32340614)]

30. Garg N, McClafferty B, Ramgobin D, Golamari R, Jain R, Jain R. Cardiology and COVID-19: do we have sufficient information? Future Cardiol. 2020 Oct 30; [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7597579/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33124920)]

31. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, Cheung JW, Patel P, Sotomonte J, Lampert R, Han JK, Rajagopalan B, Eckhardt L, Joglar J, Sandau KE, Olshansky B, Wan E, Noseworthy PA, Leal M, Kaufman E, Gutierrez A, Marine JE, Wang PJ, Russo AM. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Heart Rhythm. 2020 Sep;17(9):e233-e241. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118697/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32247013)]

32. Bonow RO, O'Gara PT, Yancy CW. Cardiology and COVID-19. JAMA. 2020 Sep 22;324(12):1131-1132. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32960249)]

33. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? J Am Heart Assoc. 2020 Apr 07;9(7):e016509. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428596/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32233753)]

34. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. J Card Fail. 2020 May;26(5):370. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7234783/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32439095)]

35. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G, de Souza AS, de Albuquerque DC, Mazza L, Santos MF, Salvador NZ, Gibson CM, Granger CB, Alexander JH, de Souza OF., BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. Am Heart J. 2020 Aug;226:49-59. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219415/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502882)]

36. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7206932/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32356628)]

37. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190303/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32423584)]

38. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC., ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020 Nov 05;383(19):1813-1826. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440)]

39. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Jul;56(1):105949. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204)]

40. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224609/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955)]

41. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215635/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282)]

42. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DLM, de Barros E Silva PGM, Tramujas L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FGR, Gebara OCE, Dantas VCS, Furtado RHM, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann APM, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O., Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2041-2052. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397242/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32706953)]

43. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbold A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG., CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330277)]

44. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):19-27. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449662/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860962)]

45. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 07;382(19):1787-1799. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121492/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464)]

46. Agarwal S, Agarwal SK. Lopinavir-Ritonavir in SARS-CoV-2 Infection and Drug-Drug Interactions with Cardioactive Medications. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Jun;35(3):427-440. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7486594/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32918656)]

47. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, Lytvyn L, Agarwal A, Leo YS, Macdonald H, Zeng L, Amin W, Burhan E, Bausch FJ, Calfee CS, Cecconi M, Chanda D, Du B, Geduld H, Gee P, Harley N, Hashimi M, Hunt B, Kabra SK, Kanda S, Kawano-Dourado L, Kim YJ, Kissoon N, Kwizera A, Mahaka I, Manai H, Mino G, Nsutebu E, Pshenichnaya N, Qadir N, Sabzwari S, Sarin R, Shankar-Hari M, Sharland M, Shen Y, Ranganathan SS, Souza JP, Stegemann M, De Sutter A, Ugarte S, Venkatapuram S, Dat VQ, Vuyiseka D, Wijewickrama A, Maguire B, Zeraatkar D, Bartoszko JJ, Ge L, Brignardello-Petersen R, Owen A, Guyatt G, Diaz J, Jacobs M, Vandvik PO. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020 Sep 04;370:m3379. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32887691)]

48. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksai J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. BMJ. 2018 Aug 10;362:k3284. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6083439/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30097460)]

49. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, Marik PE, Umberto Meduri G, Olsen KM, Rodgers S, Russell JA, Van den Berghe G. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Intensive Care Med. 2017 Dec;43(12):1751-1763. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940011)]

50. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol. 2004 Dec;31(4):304-9. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108318/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494274)]

51. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, Van Hemelrijck M. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. Ecancermedicalscience. 2020;14:1022. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105343/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32256705)]

52. RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530)]

53. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, McCurdy MT, Tabatabai A, Kumar G, Park P, Benjenk I, Menaker J, Ahmed N, Glidewell E, Presutto E, Cain S, Haridasa N, Field W, Fowler JG, Trinh D, Johnson KN, Kaur A, Lee A, Sebastian K, Ulrich A, Peña S, Carpenter R, Sudhakar S, Uppal P, Fedeles BT, Sachs A, Dahbour L, Teeter W, Tanaka K, Galvagno SM, Herr DL, Scalea TM, Mazzeffi MA. Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. Anesth Analg. 2021 Apr 01;132(4):930-941. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33093359)]

54. Issa N, Dumery M, Guisset O, Mourissoux G, Bonnet F, Camou F. Feasibility of tocilizumab in ICU patients with COVID-19. J Med Virol. 2021 Jan;93(1):46-47. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300647/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32484915)]

55. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. Drugs. 2020 Sep;80(13):1267-1292. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7372203/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32696108)]

56. Xia X, Li K, Wu L, Wang Z, Zhu M, Huang B, Li J, Wang Z, Wu W, Wu M, Li W, Li L, Cai Y, Bosco B, Zhong A, Liu X, Lv T, Gan Z, Chen G, Pan Y, Liu C, Zhang K, Xu X, Wang C, Wang Q. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. Blood. 2020 Aug 06;136(6):755-759. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414593/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32573724)]

57. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, Lopez BV, Eagar TN, Yi X, Zhao P, Rogers J, Shehabeldin A, Joseph D, Leveque C, Olsen RJ, Bernard DW, Gollihar J, Musser JM. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. Am J Pathol. 2020 Nov;190(11):2290-2303. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417901/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32795424)]

58. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra A, Kimber C, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 10;7:CD013600. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7389743/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32648959)]

59. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, Caicedo I. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7934083/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33662102)]

60. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1969-1973. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227757)]

61. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov. 2020 May;19(5):305-306. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32273591)]

62. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 09; [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8095372/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33835769)]

63. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, Huang JA, Cao B, Guo Q., Community-Acquired Pneumonia–China Network. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected With Avian Influenza A (H7N9) Virus. Crit Care Med. 2020 Apr;48(4):451-458. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098447/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205590)]

64. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, Mancone M, Mercuro G, Muscoli S, Nodari S, Pedrinelli R, Sinagra G, Indolfi C., Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. Eur Heart J. 2020 Jun 07;41(22):2083-2088. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239145/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412631)]

65. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, Secco GG, Campo G, Gallone G, Verardi R, Gaido L, Iannaccone M, Galvani M, Ugo F, Barbero U, Infantino V, Olivotti L, Mennuni M, Gili S, Infusino F, Vercellino M, Zucchetti O, Casella G, Giammaria M, Boccuzzi G, Tolomeo P, Doronzo B, Senatore G, Grosso Marra W, Rognoni A, Trabattoni D, Franchin L, Borin A, Bruno F, Galluzzo A, Gambino A, Nicolino A, Truffa Giachet A, Sardella G, Fedele F, Monticone S, Montefusco A, Omedè P, Pennone M, Patti G, Mancone M, De Ferrari GM. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. N Engl J Med. 2020 Jul 02;383(1):88-89. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224608/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343497)]

66. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 07;323(13):1239-1242. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533)]

67. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2020 Sep;17(9):543-558. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370876/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32690910)]

68. 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. 2020 Jul 01;5(7):811-818. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219356)]

69. Jaffe AS, Cleland JGF, Katus HA. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. Eur Heart J. 2020 Jun 07;41(22):2080-2082. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314085/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32464642)]

70. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, Cao S, Liu X, Xiang Y, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. Eur Heart J. 2020 Jun 07;41(22):2070-2079. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239100/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32391877)]

71. Shafi AMA, Shaikh SA, Shirke MM, Iddawela S, Harky A. Cardiac manifestations in COVID-19 patients-A systematic review. J Card Surg. 2020 Aug;35(8):1988-2008. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404674/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32652713)]

72. Naneishvili T, Khalil A, O'Leary R, Prasad N. Fulminant myocarditis as an early presentation of SARS-CoV-2. BMJ Case Rep. 2020 Sep 14;13(9) [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7490957/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32928810)]

73. Bradford T. Letter Regarding "Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)". Fetal Pediatr Pathol. 2020 Aug;39(4):360-362. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32720537)]

74. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020 Nov 01;5(11):1265-1273. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385689/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32730619)]

75. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, Cheng Y, Yan J, Ping H, Zhou Q. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. Int J Cardiol. 2020 Jul 15;311:116-121. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141178/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291207)]

76. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J. 2021 Jan 07;42(2):206. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184348/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176300)]

77. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, Sepe PA, Resasco T, Camporotondo R, Bruno R, Baldanti F, Paolucci S, Pelenghi S, Iotti GA, Mojoli F, Arbustini E. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2020 May;22(5):911-915. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262276/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275347)]

78. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):268-277. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240772/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32374815)]

79. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. JACC Basic Transl Sci. 2020 May;5(5):518-536. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151394/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32292848)]

80. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1612-1614. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082763/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191259)]

81. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020 Mar 26;368:m1091. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190011/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217556)]

82. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, Lerakis S, Narula J. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Nov;13(11):2459-2461. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228729/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32426088)]

83. Salah HM, Mehta JL. Takotsubo cardiomyopathy and COVID-19 infection. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Oct 20;21(11):1299-1300. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543301/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32949135)]

84. Roca E, Lombardi C, Campana M, Vivaldi O, Bigni B, Bertozzi B, Passalacqua G. Takotsubo Syndrome Associated with COVID-19. Eur J Case Rep Intern Med. 2020;7(5):001665. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213829/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32399453)]

85. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, Kofoed KF, Maurovich-Horvat P, Nikolaou K, Bai W, Kofler A, Manka R, Kozerke S, Chiribiri A, Schaeffter T, Michallek F, Bengel F, Nekolla S, Knaapen P, Lubberink M, Senior R, Tang MX, Piek JJ, van de Hoef T, Martens J, Schreiber L., Quantitative Cardiac Imaging Study Group. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. Nat Rev Cardiol. 2020 Jul;17(7):427-450. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297668/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32094693)]

86. Manka R, Karolyi M, Polacin M, Holy EW, Nemeth J, Steiger P, Schuepbach RA, Zinkernagel AS, Alkadhi H, Mehra MR, Ruschitzka F. Myocardial edema in COVID-19 on cardiac MRI. J Heart Lung Transplant. 2020 Jul;39(7):730-732. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834291/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32650881)]

87. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Card Fail. 2017 Aug;23(8):628-651. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28461259)]

88. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, Butler J, Xu D, Mao J, Khan MS, Bai L, Mebazaa A, Ponikowski P, Tang Q, Ruschitzka F, Seferovic P, Tschöpe C, Zhang S, Gao C, Zhou S, Senni M, Zhang J, Metra M. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020 Jun;22(6):941-956. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32463543)]

89. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, Dan GA, Genovesi S, Israel C, Joung B, Kalarus Z, Lampert R, Malavasi VL, Mansourati J, Mont L, Potpara T, Thornton A, Lip GYH., ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace. 2019 Jan 01;21(1):7-8. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29905786)]

90. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, Ibrahim H, Friedman GH, Thompson C, Alviar CL, Chadow HL, Fishman GI, Reynolds HR, Keller N, Hochman JS. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2478-2480. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182015/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302081)]

91. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, Klersy C, Palo A, Contri E, Ronchi V, Beretta G, Reali F, Parogni P, Facchin F, Bua D, Rizzi U, Bussi D, Ruggeri S, Oltrona Visconti L, Savastano S., Lombardia CARe Researchers. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):496-498. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204428/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348640)]

92. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1738-1742. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302438)]

93. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166509/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32073213)]

94. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhrim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):e60. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207073/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343504)]

95. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, Antel JP, Mowla A. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci. 2020 Oct 15;417:117085. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413162/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32871412)]

96. Khan M, Ibrahim RH, Siddiqi SA, Kerolos Y, Al-Kaylani MM, AlRukn SA, Krieger DW. COVID-19 and acute ischemic stroke - A case series from Dubai, UAE. Int J Stroke. 2020 Aug;15(6):699-700. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32525467)]

97. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, Henninger N, Trivedi T, Lillemoe K, Alam S, Sanger M, Kim S, Scher E, Dehkharghani S, Wachs M, Tanweer O, Volpicelli F, Bosworth B, Lord A, Frontera J. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. Stroke. 2020 Jul;51(7):2002-2011. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7258764/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32432996)]

98. Goh SSN, Yong EM, Hong QT, Lo JZ, Chandrasekar S, Ng JJ, Chia YW, Fan EB, Ling LM, Wong PMP, Wee NKX, Punamiya S, Quek HHL, Pua U, Tan GWL. Acute aortic thrombosis presenting as acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients. Br J Surg. 2020 Oct;107(11):e565-e566. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32776523)]

99. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, Azzarone M, Freyrie A. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1546. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200129/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32423583)]

100. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, Ferrandina C, Fossati A, Conti E, Bush RL, Piffaretti G. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. J Vasc Surg. 2020 Dec;72(6):1864-1872. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188654/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32360679)]

101. Mestres G, Puigmacià R, Blanco C, Yugueros X, Esturrica M, Riambau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. J Vasc Surg. 2020 Aug;72(2):756-757. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7203033/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32417015)]

102. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E, Zhao S, Nadkarni GN. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020 Jul 07;76(1):122-124. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202841/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387623)]

103. 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 May;18(5):1094-1099. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220112)]

104. Fontana P, Casini A, Robert-Ebadi H, Glauser F, Righini M, Blondon M. Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines. Swiss Med Wkly. 2020 Jun 15;150:w20301. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32640479)]

105. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, Metra M, Curello S, Maffeo D, Pero G, Cacucci M, Assanelli E, Bellini B, Russo F, Ielasi A, Tespili M, Danzi GB, Vandoni P, Bollati M, Barbieri L, Oreglia J, Lettieri C, Cremonesi A, Carugo S, Reimers B, Condorelli G, Chieffo A. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. Circulation. 2020 Jun 23;141(25):2113-2116. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302062/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32352306)]

106. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao SV, Grines C, Mattu A, Kirtane AJ, Jauhar R, Meraj P, Rokos IC, Rumsfeld JS, Henry TD. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Aug;96(2):336-345. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311816)]