**COVID-19'da Miyokardit: Zor Bir Kardiyak Komplikasyon**

*(Temmuz 2020)*

KOVID-19 literatürü (Temmuz 2020 itibarı ile), hastalığa eşlik eden miyokardit olguları ile ilgili bildiriler ile doludur. Eğer doğruysa, bu bulgu kısmen durumu ağır hastalarda gözlenen bazı kardiyak hasar (özellikle obstrüktif koroner arter hastalığı bulunmayan) ve aritmileri açıklayabilir, prognoz için de etkileri olabilir. Tanısal Miykardit için altın standart doğrulama testleri otopsiler ve endomiyokardiyal biyopsiler ve otopsilerdir, bu bildirilerde çok azdır. Buradan sağlanan az sayıda veri bazı kardiyologların SARS-CoV-2 ile gerçek miyokardit oranını veya virüsün miyokardite neden olduğuna dair kesin kanıt olsa bile kardiyak olayı sorgulamasına yol açtı.

* KOVID-19'da ölümün önbelirleyicileri ileri yaş, kardiyovasküler komorbiditeler ve yüksek troponin veya NT-proBNP'dir – bunların hiçbiri diğer nedenlere bağlı miyokardit epidemiyolojisine tam olarak uymaz.
* Miyokardit geleneksel olarak gençlerin bir hastalığıdır ve çoğu vaka immün aracılı olup troponin salmaz.
* Ayrıca, KOVİD- 19’da miyokardit sıklıkla AMİ’de olduğu gibi bir dışlama tanısıdır. Teşhisin kesin yapılabilmesi; miyokard enfarktüsüne özgü olmayan miyosit nekrozu ile miyokard içindeki inflamatuar infiltratların biyopsi veya otopsi ile kanıtlanmasını gerektirir (***European Heart Journal, Volume 34, Issue 33, 1 September 2013, Pages 2636–2648.******https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht210***)
* Biyopsi ile kanıtlanmış bir vakada miyokardda KOVID-19 dahil hiçbir virüsun saptanamadığı bildirilmiştir. kardiyomiyositlerde bulunmadığından; bu olgularda Miyokardite neden olan COVID-19 olduğuna dair bir kanıt yoktu.

***Ortaya Çıkan Kanıtlar-***

İtalya'nın Lombardiya kentindeki virüs negatif vaka (*https://doi.org/10.1002/ejhf.1828*), Wuhan'daki COVID ile ilişkili ölümlerin %7'sinde fulminan miyokarditin rol oynadığını öne süren erken bir vaka serisini (*China Intensive Care Medicine volume 46, pages846–848 (2020*) izledi.

* *Diğer heterojen bulgular gösteren vaka raporları arasında:*

(i) Akciğer tutulumu veya ateşi olmayan ancak büyük bir sıçrayıcı troponin artışı olan bir erkekte tipik akut miyokarditin KMRG bulguları (*European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 21, Issue 7, July 2020, Page 776,* [*https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa107*](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa107)).

((iii) KMR ve endomiyokardiyal biyopsi yapılan bir kadında (*European Heart Journal, Volume 41, Issue 19, 14 May 2020, Pages 1861–1862, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286*) ters Takotsubo sendromu olarak ortaya çıkan miyokardit bildirilmiştir.

* Mayıs ayında yapılan Kardiyak MR analizi, 2018 Lake Louise Kriterleri'ne (*J Am Coll Cardiol 2018 Dec 18;72(24):3158-3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072*.) göre akut miyokardit "miyokardit benzeri sendromlu" 10 hastanın sekizinde bulundu ve 30 Haziran'da yapılan bir araştırma, koronavirüsün bir laboratuvar kabındaki kalp hücrelerini enfekte edebileceğini söyledi
* Birkaç otopsi serisinden , Seattle bölgesindeki 12 COVID-19 hastasının ön sonuçlarında bir hastanın kalp dokusunda koronavirüs görüldü (*Lancet doi: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2*).

 “Bu düşük bir seviyeydi, yani viremi olma olasılığı var, ancak gerçek kardiyomiyosit hasarının inflamasyonla ilişkili olduğu görülüyor, bu bir miyokardit paterni olup”, SARS-CoV-2 virüsü ile ilgili olabilir.

* Bununla birlikte, hasta klinik olarak influenza ve metisiline- duyarlı Staphylococcus aureus ile bir koenfeksiyona sahip olduğundan "tanı biraz zorlaşı (“sular bulanır” da denir)", bu İnfluenzanın katkıda bulunabileceği hastalık ciddiyeti ve olumsuz sonuçlarını yükseltiyor.

Akut respiratuar distres sendromu patolojisi tüm hastalarda yaygındı, ancak endotelit gibi vasküler inflamasyon kanıtı yoktu.

SARS-CoV-2 hücre girişi, kalpte ve endotel hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilen ve inflamatuar aktivasyonla bağlantılı olan ACE2 reseptörüne bağlıdır.

Üç KOVID-19 hastasından alınan otopsi verileri, kalpte endotel hücre enfeksiyonu ve yaygın endotelyal inflamasyon gösterdi, ancak lenfositik miyokardit belirtisi yoktu (*www.thelancet.com Vol 395 May 2, 2020*).

**Miyokarditin Tanımlanması**

Bazı uzmanlar, "muhtemelen atipik özelliklerin varlığına bağlı hala kesin miyokardit tanısı için uğraşıldığı ve zorlanıldığını, diğerleri ise bunlar ile teşhis edilenlerin bazılarının katı klasik kriterlere göre miyokardit olmadığını öne sürüyor."

* Bu tanısal yaklaşımın İki ucu da doğru değildir; gerçek, muhtemelen hem kalp hasarı hem de inflamasyon kanıtları arasında bir yerde olabilir. Ancak KOVID-19'daki hiçbir şey, bugün bildiğimiz gibi klasik değildir; bu yeni bir hastalık olduğundan yeni veriler ortaya çıktıkça daha açık fikirli olunması gerekiyor. Tanısal strateji seçimi nde ayrılık ve bölünmenin bir kısmı gerçekten miyokarditin tanımlanma biçiminden kaynaklanıyor olabilir
* Geleneksel Dallas kriterlerine göre, klasik miyokardit, sürekli olarak sahip olmadığımız “miyosit nekrozunun kanıtını” gerektirir." Öte yandan, genel olarak kan damarları etrafında toplanan inflamasyonun neden olduğu kalp hasarına dair kanıtlar vardır."
* Durumun son günlerde gelişmekte olduğu ve incelenen yeni verilerin, geleneksel miyokardit kriterlerine uyan inflamatuar sinfiltratları gösterdiği kaydedildi.
* Geleneksel miyokarditte, miyokardta bol miktarda lenfosit ve inflamasyon odakları bulunur, ancak bu lenfositler o kadar coşkulu olmadığı için COVID-19 çok sıra dışıdır. Hastaların %80 kadarında lenfopeni veya düşük lenfosit sayıları görülür. Ayrıca, başlangıçta ciddi KOVID-19 vakalarının çoğunu oluşturan yaşlı hastalar daha az T-lenfosit duyarlıdır.
* "Yani lenfosit sayısı ne kadar düşükse, sonuuç o kadar kötü olur ve sitokin fırtınasına yakalanma olasılığı o kadar artar"; "ve bu, COVID-19'daki şüpheli miyokarditin atipik olmasının nedeni olabilir, çünkü aslında lenfositler baskılandığından yerine daha fazla vaskülit var."
* Miyokardiyal gen ekspresyon analizinden elde edilen son veriler; viral reseptör ACE2'nin miyokardta bulunduğunu ve kalp yetersizliği gibi durumlarda artırılarak düzenlenebileceğini gösterdi. Bununla birlikte, en yüksek ACE2 ekspresyonu, miyositlerde değil, kan damarlarının etrafındaki perisitlerde bulunur. Bu, sıklıkla gözlenen ayrıcalıklı vasküler tutulumu açıklayabilir.

**Gençlerde Kalp Hasarı**

Genellikle 20'li ve 30'lu yaşlarda, akciğer hastalığı olmayan genç KOVID-19 hastaların, troponin tepe noktaları çok yüksek olabilir ve sepsis, sistemik şok veya sitokin fırtınası ile ilişkili görünmeyen bir tür kardiyak hasar bulunabilir.

* Bunların "miyokardit ama farklı bu grup olduğu düşünülse de ,enteroviral miyokardit gibi lenfositik miyokardit de değildirler".

Bugüne kadarki veriler, çoğu SARS kardiyak hasarının stres veya dolaşımdaki yüksek sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir; Ancak miyokardit muhtemelen bazı hastaları etkiler.

 **-** Yayınlanmış birkaç vaka, kardiyak miyosit fonksiyonunu etkileyebilen makrofajlar veya endotelyal hücrelerin rolünü ima etmiştir. Bu tip hasar, normal epikardiyal koroner arterleri olan genç insanlarda gördüğümüz ST-segment yükselmeli MI benzeri paternlere neden olabilir.

Araştırmacıların otopsi öncesi RNA bozulması ve RNA ekstraksiyonundan önce dokular için formalin fiksasyonu kullanılması nedeniyle, .genomu otopsi örneklerinden ayırmasının zor olduğuna dikkat çekti (*Circulation. 2020;141:1903–1914*). Çoğu laboratuvar yeni nesil dizileme yapmıyor ve bununla bile viral genomu tespit etmek için RNA koruması ve taze doku gerekebilir.

***Miyokarditin Kanıtlanmış Tedavisi Yok***

Akut miyokardit vakalarının %50'ye kadarı spontan iyileşmeye uğrasa da, klinik olarak şüphelenilen miyokarditin tanınması ve multidisipliner tedavi ve yönetimi önemlidir. Optimal tedavi belirsizliğini koruyor.

* Eski bir vaka raporu, *metilprednizolon ve intravenöz immünoglobulin* kullanımının, kardiyojenik şoklu klinik olarak şüpheli fulminan miyokarditli 37 yaşındaki bir hastanın hayatını kurtarmaya yardımcı olduğunu bildirdi (*European Heart Journal, Volume 42, Issue 2, 7 January 2021, Page 206, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190*).
* Viral klirensi azaltabildiği ve sepsis riskini artırabildiğinden Dünya Sağlık Örgütü COVID-19'a bağlı pnömonide bile IV. *Kortikosteroid* kullanımını tartışmalı olarak değerlendirdiğine dikkat çekti (*European Heart Journal, Volume 41, Issue 22, 7 June 2020, Pages 2118–2119, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa353*).
* Plazma donör havuzunda KOVID-19'a IgG yanıtı olmadığı *için intravenöz immünoglobulin* kullanımı da sorgulanabilir.

**-** "İmmünosupresyon sadece virüs negatif KOVID olmayan miyokardit için ayrılmalıdır". "Klinik olarak şüphelenilen COVID-19 miyokardit için günümüzde uygun bir tedavi yoktur.

- KOVID-19 için kanıtlanmış bir tedavi yok, hatta COVID-19 miyokardit için daha da azdır."

* RECOVERY çalışmasının *(www.recoverytrial.net*.) kesin olarak yayınlanması hala beklemede olmasına rağmen, Ağırlıklı olarak anti-inflamatuar etkileri ile çalışan bir steroid olan *Deksametazonun* yoğun bakım ünitesine kabul veya solunum desteği gerektirenler gibi en kritik hastalarda faydaları görünmektedir. "Aynı hastaların çoğu sistemik inflamasyona sahipti ve ayrıca yüksek kardiyak biyomarker dzeyleri gösterdi".
* Bu nedenle, kardiyak inflamasyonu olan altgrubunun bu tedaviden faydalandığı düşünülebilir.
* Daha fazla veri, muhtemelen alt grup analizi ve sonunda meta-analiz yoluyla, Deksametazonun baskın kardiyak hasarı olan hastalara da fayda sağlayıp sağlamadığını anlamamıza yardımcı olabilir."