**Akut COVID-19 Kardiyovasküler Sendromunun Tanımı ve Önerilen Tedavisi**

*(Haziran 2020)*

**Özet-** COVID-19 (Coronavirus disease 2019), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS CoV2)'nin neden olduğu ve önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanan hızla genişleyen küresel bir pandemidir.

 Hastaneye yatırılan hastaların önemli bir azınlığında, çeşitli klinik prezentasyonlarla kendini gösterebilen, ancak sıklıkla obstrüktif koroner arter hastalığı yokluğunda akut kalp hasarı ile kardiyomiyopati, ventriküler aritmiler ve hemodinamik instabilite ile birlikte ortaya çıkan “***akut COVID-19 KV sendromu”*** ACoVKVS gelişir.

Bu hasar gelişiminin nedeni belirsizdir ancak miyokardit, mikrovasküler hasar, sistemik sitokin aracılı hasar veya stresle ilişkili kardiyomiyopati ile ilişkili olduğundan şüphelenilmektedir. Histolojik olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, SARS Cov 2, kardiyomiyositler ve perisitlerde direk çoğalma potansiyeline sahiptir ve viral miyokardite yol açar. Sistemik olarak yükselmiş sitokinlerin de kardiyotoksik olduğu ve derin miyokard hasarı ile sonuçlanma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir.

SARSCov1 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 1) ile önceden edinilen deneyimler, antiviral ajanlar, interlökin-6 inhibitörleri ve nekahat dönemi serumu dahil olmak üzere birçok umut verici tedavinin değerlendirilmesini hızlandırmaya yardımcı olmuştur.

* Akut COVID-19 KV sendromunun yönetimi, yoğun bakım uzmanları, bulaşıcı hastalık uzmanları ve kardiyologlardan oluşan çok disiplinli bir ekibi içermelidir.
* Akut COVID-19 KV sendromunu tedavi etmek ve yönetmek için öncelikler arasında, girişimin en etkili olabileceği bir zaman noktasında “sendromun erken tanınması ile klinik yönetimi değiştirmeyecek testlere maruz kalan sağlık personelinin “bulaş riskine maruz kalmasını en aza indirme hedefler”i arasındaki denge kurulması yer alır.

Aşağıdaki makale\*, akut COVID-19 KV sendromu epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi hakkında mevcut en iyi verileri incelemeyi amaçladı. Bu verilerden, anlamlı klinik sonuçlardaki iyileşme ile potansiyel hasta riskleri ve sağlık personelinin maruziyetini dengeleyen bir izleme, teşhis ve tedavi stratejisi önerildi.

**\****(****Kaynak:***Nicholas S. Hendren, Mark H. Drazner, Biykem Bozkurt, Leslie T. Cooper Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular SyndromeCirculation. 2020;141:1903–1914.).

İndeks vakalar ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bildirildiğinden beri, SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19, Nisan 2020'nin başlarında 1 milyondan fazla kişiyi enfekte eden küresel bir pandemi haline geldi.**1,2** Sistemik ve solunumsal komplikasyonlara ek olarak, COVID-19 akut **kardiyovasküler** sendromu (KVS) ile ortaya çıkabilir **( *Tablo 1* ve *Figür 1*).**

 Bu belgede, obstrüktif koroner arter hastalığının yokluğunda sıklıkla azalmış SVEF ile ilişkili akut miyokardiyal hasarı içeren belirgin bir miyokardit benzeri sendroma odaklanıldı.

* Bu sendrom, şok da dahil olmak üzere hemodinamik instabilitenin eşlik ettiği veya etmediği kardiyak aritmiler veya klinik KY ile komplike olabilir.**1,3**
* Bu kardiyak komplikasyonlar hastanede yatış sırasında herhangi bir noktada aniden ortaya çıkabilir ve giderek artan bir şekilde hastanın solunum durumundaki düzelmelerden sonra ortaya çıkabilecek geç bir komplikasyon olarak tanımlanmaktadır.**4,5**

**Tablo 1:** **ACovKVS spektrumu.**



**\***Obstrüktif, nonobstrüktif veya koroner arter hastalığı olmadığı bildirildi.

**†**ACovCS başlangıcından önce anormal bir troponinin gerekli olup olmadığı belirsizdir. Ayrıca hastalarda epikardiyal koroner arter hastalığı olmadığı veya obstrüktif olmadığı bildirilmektedir.

**‡**COVID-19 hakkındaki eksik anlayışımızla bu komplikasyonlar beklenebilir olsa da, bildiğimiz kadarıyla, kalp bloğu veya kardiyak mikrovasküler trombüs raporları bugüne kadar yayınlanmamıştır.

**§**Korunmuş LVEF ile kalp yetmezliğinin bu spektrumun bir parçası olup olmadığı şu anda bilinmemektedir.

****

**Figür 1.** **Akut koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) kardiyovasküler sendromun (ACovCS) spektrumu.** ACovCS spektrumu, COVID-19 ile başvuran hastalar için tanımlanan çeşitli kardiyovasküler sendromları kapsar. COVID-19'lu hastalarda perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponad raporları yayınlanmıştır. Klinik görüntüler önerilen ACovKVS hastalık spektrumunu temsil eder ve hepsi olmasa da birkaçı ACovCS hastalarına aittir. ACovKVS'nin başlangıcından önce anormal bir troponinin gerekli olup olmadığı belirsizdir ve hastaların epikardiyal KAH'si olmadığı veya obstrüktif olmadığı bildirilmektedir.**c** Obstrüktif KAH ve COVID-19 olmayan hastalarda akut miyokard hasarının nedeni ve prevalansı hakkında önemli belirsizlik devam etmektedir. Miyokardit, sitokin fırtınası ve stres kardiyomiyopatisi önde gelen hususlar olsa da, ek potansiyel nedenler arasında hipoksemi ve küçük damar trombozundan kaynaklanan mikrovasküler disfonksiyon yer alır.

NSTEMI, ST elevasyon olmayan miyokardiyal enfarktüs; ve STEMI, ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü gösterir.

* ACovKVS'ye akut koroner sendrom, artmış (karşılanamayan) miyokardiyal talep iskemisi, mikrovasküler iskemik hasar, sitokin düzensizliği ile ilgili hasarlanma veya miyokardit neden olabilir.**6,7**  Bu makalede ACovKVS epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi ile ilgili mevcut verileri gözden geçirmesi amaçlandı.

**COVID-19'LU HASTALARDA MYOKARDİYAL HASAR**

Viral bir hastalık sırasında akut miyokardiyal hasar, spesifik biyomarkerlerdeki artışlardan, karakteristik EKG değişikliklerinden veya yeni görüntülenen bozulmuş kardiyak fonksiyonun özelliklerinden teşhis edilebilir.

MERS (Middle Eastern respiratory syndrome ), SARS (severe acute respiratory syndrome) COVID-19 ve SARS dışı koronavirüslerden önceki deneyimler, koronavirüsün akut miyokardite neden olabileceğini göstermektedir.**7–12 .** COVID-19'da tip 1 veya 2 Mİ, miyokardit veya sitokin/stresle ilişkili kardiyomiyopatinin klinik prezentasyonu bağlamında troponin salınımının sıklığı ve farklı kalıpları iyi tanımlanmamıştır.

* Anekdot raporları, ve anjiyografi genellikle epikardiyal koroner arter hastalığı veya suçlu lezyonlar tanımlanmadan EKG'de ST-segment yükselmesi veya depresyonun eşlik ettiği belirgin kardiyak troponin yükselmesi ile karakterize akut miyokard hasarı vakalarını tanımlamıştır**11,13**. Bu erken/ ilk veriler, bu fenotip için miyokard hasarının baskın nedeninin, epikardiyal koroner arter trombozu yokluğunda miyokard hasarı olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak miyokardit, sistemik sitokin aracılı, stresle ilişkili kardiyomiyopati veya mikrovasküler tromboz, akut miyokardiyal hasar paterni oluşturabilir ( *Figür* ***-2***).



**Figür 2. Akut koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) kardiyovasküler sendromunda miyokard hasarının potansiyel mekanizmaları.** Çoklu mekanizmalar, COVID-19'da iskemik olmayan miyokard hasarı ile sonuçlanma potansiyeline sahiptir.

 **a**Miyokardiyal hasar, kardiyak troponin değeri üst referans limitinin >99. persentil değeri olarak tanımlanır.

Yalnızca troponin salınımı ile değerlendirildiği üzere akut miyokard hasarı, COVID-19'lu hastaneye yatırılan hastaların önemli bir azınlığını, özellikle yoğun bakıma ihtiyacı olan hastaların yönetimini zorlaştırıyor gibi görünmektedir.

* Çin'de COVID-19'lu 52 kritik hastadan oluşan bir serinin analizi, hastaların %29'unda miyokard hasarı (yüksek hassasiyetli kardiyak troponin I [cTn I] >28 ng/L ) ile ortaya çıkarıldı.**14.**
* COVID-19 ile hastaneye yatırılan 416 hastanın ikinci bir Çin tek merkezli retrospektif raporunun analizi, hastaların yaklaşık %20'sinin (416 hastanın 82'si) akut miyokard hasarı (cTn I >0.04 μg/L) olduğunu ve miyokard hasarı olan hastaların daha yaşlı olduğunu gözlemlendi, bunlar daha yüksek komorbid hastalık yüküne sahipti.**15.**
* Miyokard hasarı, gözlenen temel özellikler ve tıbbi komorbiditeler için düzeltme yapıldıktan sonra da devam eden daha yüksek mortalite ile ilişkilendirildi.

15

* Başka bir Çin çok merkezli raporu COVID-19 ile hastaneye yatırılan 191 hastanın verilerini içeren retrospektif çalışma, hayatta kalan 95 hastanın 1'inde (%1) miyokard hasarı (cTnI >28 ng/L) gözlemlenirken, hayatta kalmayan (ölen) 54 hastanın ise 32'sinde (%59) miyokart hasarı gözlemlendi.16
* Buna göre troponin yüksekliği ile değerlendirilen miyokard hasarı hayatta kalanlarda ölenlere göre daha fazlaydı (sırası ile%1, %59).
* Son olarak, ortaya çıkan bir meta-analizin sonuçları COVID-19'lu hastanede yatan hastaların %8 ile %12'sinde anormal cTnI değerleri (>99. persentil) bulundu ve yükselmeler daha ciddi komplikasyonlar ve daha kötü sonuçlarla ilişkilendirildi.**17** Şiddetli hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında cTnI değerindeki ortalama fark 25.6 ng/L idi.
* Troponin örnekleri sistematik olarak toplanamaması ve bunların tespit edilmesi endikasyon yanlılığından etkilenebilmesine rağmen, “ bu veriler, akut miyokard hasarının COVID-19'da yaygın olarak gözlendiğini ve daha kötü sonuçlar için prognostik olduğunu desteklemektedir “.

COVID-19'da akut miyokard hasarının mekanizması çözülmemiştir. COVID-19 ile ilgili klinik olarak teşhis edilmiş birkaç miyokardit vakası (histoloji veya patoloji olmadan ancak destekleyici görüntüleme ile) bildirilmiştir, bunlara venoarteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren 1 vaka dahildir**11,18,19**.

* Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ile tedavi edilen hasta ayrıca steroidler, intravenöz immünoglobulinler ve antiviral tedavi ile tedavi edildi ve ardından iyileşti.**19**
* 150 hastadan oluşan bir vaka serisinde, ölen 68 hastanın 5'inde (%7) KY ile akut miyokard hasarı olduğu bildirilmiştir ve 68 kişiden başka 22'sinin (%32) katkıda bulunan faktör olarak KY ile birlikte akut miyokard hasarı olduğu bildirildi**20**.

-Sonuçta ölenlerin daha fazlasında KY gelişimine katkıda bulunurken daha az küçük bir bölümünde KY’ye eşlik etmiştir.

* Sınırlı otopsi ve endomiyokardiyal biyopsi sonuçları bildirilmiştir, ancak İtalya'dan bir vaka raporu, COVID-19'lu bir bireyde biyopsi ile kanıtlanmış akut lenfositik miyokardit tanımladı.**7** İkinci bir vaka raporu, akut miyokard hasarı ve kardiyojenik şok ile başvuran COVID-19'lu bir hastayı tanımladı**12**.
* Hastaya endomiyokardiyal biyopsi yapıldı ve sonucunda düşük dereceli miyokard inflamasyonu ve SARS-CoV-2'nin makrofajların içinde lokalizasyonu fakat kardiyomiyositlerde olmayan ve miyosit nekrozunu görülmeyen bulgular saptandı 12
* Bu vaka, SARS-CoV-2'nin kalpte bulunabileceğini doğrular, ancak kardiyotropik viral hücre girişi için kanıt sağlamaz.
* Bu çalışmalar birlikte, akut lenfositik miyokardite bağlı miyokard hasarının oranı belirsiz olsa da COVID-19'lu bazı hastalarda akut miyokarditin miyokardiyal hasarın bir mekanizması olduğunu doğrulamaktadır.

Wuhan'dan gelen ek raporlar, hayatta kalmayan hastaların önemli bir oranının da; toplamda, belirgin şekilde yükselmiş proinflamatuar mediatörler ve sitokin salınım sendromuna benzer bir sitokin profilini düşündüren transaminazlar, laktat dehidrojenaz, kreatin kinaz, D-dimer, serum ferritin, interlökin-6 ve protrombin zamanının yükseldiğini gösterdi**15,16**; İnflamatuvar sitokinlerin bu takımyıldızı, interlökin-6 ve interferon-y'de belirgin yükselmeler ile sonuçlanan kimerik antijen reseptörü T ile indüklenen sitokin salım sendromu ile doğal benzerliklere sahiptir**21**.Akut COVİD’in kardiyovasküler sendromu (ACovKVS) için, bu tür sitokin yükselmelerinin ne ölçüde miyokardiyal hasara, SV fonksiyon bozukluğuna ve kardiyak troponin yükselmesine neden olduğu veya katkıda bulunduğu açık değildir (bu ilişkiyi aydınlatmak için sistemik sitokin düzensizliğinin neden olduğu genel miyokard hasarına karşı akut miyokardit ile ilişkili ACovKVS'nin modelini ve oranını belirlemek için biyopsi ve otopsi çalışmaları ile endomiyokardiyal doku toplama dahil ek çalışmalara ihtiyaç vardır.).

**COVID-19’DA HEDEF DOKULAR**

Viral enfeksiyonlarla ilişkili miyokard hasarı ile ilgili önceki deneyimlerin çoğu, koronavirüslerle ilgili olmayan enfeksiyonlardan elde edilen verilerden toplanmıştır. Örneğin, COVID-19'lu klinik sendromlar, vahşi tip (wild-type) Coxsackie virüsü enfeksiyonlarında gözlenene kıyasla daha yüksek bir miyokard hasarı prevalansı olduğunu düşündürmektedir.

2003 yılında SARS koronavirüsü 1 (SARS-CoV-1) salgını, SARS pandemisi, SARS-CoV-2 anlayışımızı bilgilendirme potansiyeline sahip araştırmalarla sonuçlandı. SARS-CoV-1'e yönelik araştırma, virüsün viral zarfın yüzeyinde enfeksiyon bulaşması için hayati önem taşıyan çok sayıda dikensi (S) proteini eksprese ettiğini ortaya çıkardı (***Figür- 3***)**22.**

* Bu S proteinleri, konak hücrelerde eksprese edilen ACE2'ye S1 alt birimi aracılığıyla

bağlanır, ancak yalnızca ACE2'ye bağlanma hücre enfeksiyonu için yeterli değildir**22** . Viral hücre girişi, biçimsel değişikliklere, viral hücre girişine ve hücre enfeksiyonuna yol açan kritik protein ‘hazırlamayı’ gerçekleştirmek için konakçı hücrelerde eksprese edilen TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2)'ye ihtiyaç duyar**22,23.**

* SARS-CoV-2'ye yönelik araştırma, hedef hücreler üzerinde ACE2'ye bağlanan S1 proteininin önemini ve konakçı hücre enfeksiyonu için TMPRSS2 proteazının ekspresyonunu (dışavurumu)’nu doğrulamıştır**24**.
* S1 alt birim bağlanmasını, ACE2 bağlanmasını veya TMPRSS2 proteaz aktivitesini bozan mekanizmalar potansiyel terapötik hedeflerdir.

Bu teori, *SARS-CoV-2 hastalarının nekahet serumundan elde edilen S proteinine karşı antikorların* etkisinin değerlendirilmesiyle test edildi. Antikor uygulaması, konsantrasyona bağlı bir şekilde viral hücre girişini azalttığı ve invitro hücre hattında viral girişi kısmen başarılı inhibe ettiği gösterildi**24**.

Ayrıca, anti-ACE2 antikorlarının uygulanmasının, bir invitro hücre preparasyonunda doza bağlı bir şekilde SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 viral replikasyonunu inhibe ettiği gösterilerek hücresel giriş için gerekli reseptörün önemi daha da desteklenmiştir**22,24.**

* Ek olarak, *rekombinant ACE2* uygulamasının kullanıldığı erken klinik öncesi çalışmalar, SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2'nin in vitro olarak etkili bir şekilde nötralize edildiğini bildirmektedir**25**.

Son olarak*, serin proteaz TMPRSS2'nin inhibitörleri* in vitro bir modelde hem SARSCoV-1 hem de SARS-CoV-2 için hücresel girişi azaltmada etkiliydi**24.**

Bu çalışmalar, viral hücre girişi mekanizmasını açıklığa kavuşturmakta ve hücresel girişi ve patogenezi azaltmak için teorize edilen 3 farklı potansiyel terapötik hedefi vurgulamaktadır. Bu küçük in vitro çalışmalardan elde edilen sonuçlar, anti-ACE2 inhibitörleri, TMPRSS2 inhibitörleri ve S1 protein alt birimlerinin daha fazla çalışma gerekli olmasına rağmen, konakçı hücrelerde viral yayılmayı azaltabilir.

ACE2'nin viral enfeksiyon için temel doğası göz önüne alındığında, ACE2 ekspresyonunun dağılımı, olası enfekte olmuş dokuları ve varsayımsal hasar mekanizmalarını aydınlatmak için bilgilendiricidir.

* ACE2 belirgin bir şekilde tip I ve II akciğer alveolar epitelinde; perisitler; kardiyomiyositler; duodenum, jejunum ve ileum dahil olmak üzere ince bağırsaktaki enterositler ve arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde bulunur.**26-28**
* SARS-CoV-1'den ölen hastalarda yapılan otopsi çalışmaları, bronşiolar ve alveolar epitel hücreleri, renal tübüler epitel hücreleri, gastrointestinal sistemin mukozal ve kript epitel (Kript hücreleri- intestinal lamina propriada plazmasitlerin ürettiği IgA ve IgM için bir reseptör görevi gören salgı bileşeni/komponentini kaynağıdır.) hücreleri ve kardiyomiyositler dahil olmak üzere ACE2'yi belirgin şekilde eksprese eden hücrelerde virüsün varlığını doğrulamıştır. COVID-19'lu hastalarda akciğer dokusunun histolojik örneklerinin analizleri SARS-CoV-1 için bildirilene benzer bir hasarlanma paternini ortaya çıkardı**30**. Bu veriler bu noktada COVID-19 için son derece sınırlı olsa da, ACE2 ekspresyonu ile dokularda direkt hücresel hasarın kanıtını sunarlar.
* SARS-CoV-2 için miyokardiyal hücresel hedefler, perisitleri, kardiyomiyositleri, fibroblastları ve yerleşik makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerini içerebilir.

****

**Şekil 3. SARS-CoV-2 konak hücre girişi.** **A**. SARS-CoV-2 viral girişinin konak hücrelere basitleştirilmiş mekanizması. SARS-CoV-2 virüsü, konakçı hücrelerde eksprese edilen ACE2'ye bağlanan bir S1 alt birimine sahip spike proteinleri eksprese eder. **B**. Konak ACE2'ye bağlandıktan sonra, konakçı TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2), konformasyonel değişikliklere, viral hücre girişine ve hücre enfeksiyonuna yol açan kritik protein hazırlamayı gerçekleştirir. **C**. Spike proteinin S1 alt birimine karşı antikorlar, ACE2 ve TMPRSS2, viral enfektiviteyi azaltan potansiyel terapötik hedeflerdir.

**MİYOKARDİYAL PATOLOJİ**

Patolojik inceleme, miyokard hasarının ağırlıklı olarak sistemik sitokinlerin bir sonucu olarak indirek olarak mı yoksa direk viral kardiyomiyosit enfeksiyonu veya başka bir mekanizmanın sonucu olarak mı ortaya çıktığını netleştirmeye yardımcı olabilir. ACE2 aracılı giriş ve ardından viral replikasyon yoluyla SARS-CoV-2 kardiyomiyosit, perisit veya fibroblast enfeksiyonunun neden olduğu akut hücresel hasar teorik ancak kanıtlanmamış bir süreçtir. Histolojik örneklerin analizleri, miyokardın ve kalbin iletim yolları içindeki hücrelerin SARSCoV-1 ile direkt hücresel viral enfeksiyonunu göstermiştir**29,31,32**.

* Alternatif virüslerle önceki akut miyokardit deneyimi, doğrudan hücresel hasarın, miyositlere kardiyotropik viral girişin ve daha sonra fokal veya yaygın miyokard nekrozuna yol açabilen doğuştan gelen immun cevapların bir kombinasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir**33**.
* Bu doğrudan hücresel hasardan sonraki birkaç gün içinde ödem ve nekroz kontraktil disfonksiyona ve klinik semptomlara yol açabilir**33**. Bu doğruysa COVID-19'da, bu gecikmiş hasarlanma potansiyel olarak birkaç günlük stabiliteden sonra ani bir klinik düşüş olarak ortaya çıkabilir.
* SARS-CoV-1 gibi kardiyotropik virüsler tipik olarak miyokarddan 5 gün içinde temizlenir; bununla birlikte, nadiren, virüs miyokardda birkaç hafta ila aylarca kalabilir.**34**. SARS-CoV-2'nin doğrudan miyokardiyumu enfekte edebileceğini varsayarsak, ilişkili herhangi bir miyokardit, ağırlıklı olarak akut veya subakut aşamada ortaya çıkacaktır.

Ayrıca, daha önce Koksaki B virüsü (coxsackie B virus) proteinleri ile kardiyak miyozinin S2 bölgeleri arasında gösterildiği gibi, moleküler taklit sonucunda gelişen kardiyak otoantikorların üretimine SARS-CoV-1 veya SARS-CoV-2'nin yol açıp açmadığı da belirsizdir**35**. Koksaki B virüsü miyokarditinden sonra ortaya çıkan, COVID-19'dan kaynaklanan viral kalıcılığın veya inflamasyonun kronik dilate kardiyomiyopatiye neden olup olmadığı da bilinmemektedir.

Alternatif olarak, COVID-19'da miyokard hasarı ayrıca derin inflamatuar aktivasyondan ve sitokin salınımından kaynaklanır**16**.

* COVID-19'dan ölen 3 hastada minimal invaziv otopsiden oluşan küçük bir vaka serisinin analizi, alveolar dokuda SARS-CoV-2'nin varlığını tanımladı**36**. Bu ön gözlemler, daha önce açıklanan SARS-CoV-1'den farklı olarak SARS-CoV-2'nin direk hücresel hasara neden olmama olasılığını artırıyor. Gerçekten de, COVID-19 dışı viral immün aktivasyon ortamında akut miyokard hasarı, aktive edilmiş T ve B hücrelerinin neden olduğu immün aracılı hasardan kaynaklanabilir ve bu da bir inflamatuar kaskad, sitokin üretimi ve antikor üretimine yol açar**33,37**.
* Stres kaynaklı ve COVID-19 virüsü ile ilişkili olmayan kardiyomiyopatide daha ileri çalışmalar, artan sitokin düzeylerini miyokardiyal hasarla ilişkilendirmiştir**38,39**.
* Tartışıldığı gibi, şiddetli veya kritik COVID-19'u olan hastanede yatan hastalarda belirgin sitokin üretimi ile derin bir inflamatuar cevap sıklık görülür**16**. Bu belirgin inflamatuar yanıt, kritik hastalarda yaygın intravasküler koagülopatinin gelişmesine de yol açabilir.
* COVID-19 ile başvuran ardışık 183 Çinli hastada, koagülopati daha yüksek mortalite ile ilişkiliydi ve hayatta kalmayan 21 hastanın 15'i (%71) dissemine intravasküler koagülopati kriterlerini karşıladı40.
* Lokalize pulmoner arterioler tromboz SARS'ta tanımlanmıştır ve COVID-19'da pulmoner emboli bildirilmiştir**41**.
* Bu nedenle, yaygın intravasküler koagülopatiden kaynaklanan koroner damarlardaki mikrovasküler tromboz, miyokard hasarına katkıda bulunabilecek başka bir potansiyel ancak kanıtlanmamış mekanizmadır**42**.

Kısacası, SARS-CoV-2, ACE2 yolu yoluyla kardiyomiyositleri, perisitleri ve fibroblastları enfekte etme ve direk miyokardiyal hasara yol açma potansiyeline sahiptir, ancak bu patofizyolojik dizi henüz kanıtlanamamıştır. COVID-19 ile ilgili açıklamak için ikinci bir hipotez miyokardiyal hasar, sitokin fazlalığı veya antikor aracılı mekanizmalar üzerinde odaklanır. ACovKVS'de bunlardan hangisinin baskın hasarlanma mekanizması olduğunu netleştirmek için otopsi ve endomiyokardiyal biyopsi dokusu yoluyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**TARİHİ SONUÇLAR**

Akut viral miyokarditli hastalar genellikle klinik KY, göğüs ağrısı, akut koroner sendromu taklit edebilen anormal EKG bulguları veya ventriküler aritmileri ihtiva eden viral bir sendromdan sonra bulunurlar**43,44**. Bu bulgular dizisi, COVID-19 ile enfekte hastalarda giderek daha fazla tanımlanıyor, miyokardit benzeri bir prezentasyonlardan akut virüsle ilişkili hasarlanma şüphesini artırıyor**6**. Önceden KV hastalığı bulunan hastalarda hem SARS hem de COVID-19’un mortalitesi artmıştır; ancak, kardiyak komplikasyonlar COVID ile karşılaştırıldığında SARS'ta daha az yaygın görünmektedir**19,16,45**.

**TEŞHİS**

Tarihsel olarak, <30 gün semptomları bulunan hastalara anormal troponin düzeyleri ve “***revize Lake Louise 2018 kriterlerini***” karşılayan kardiyak manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile tipik olarak akut miyokardit teşhisi konulur(*Bakınız aşağıda Tablo 2*). **46,47**.



Tablo 2: **Orijinal ve GüncellenmişLake Loise kriteri.** Akut miyokarditin kardiyak MRI ile teşhisi.

**-** COVID-19 dışı vakalarda; fulminan prezentasyonlarda eozinofilik, aşırı- duyarlı ve dev- hücreli miyokarditin nadir prezentasyonlarını dışlamak için geleneksel olarak endomiyokardiyal biyopsi önerilmiştir**48.** Bununla birlikte, COVID-19 ortamında, özellikle biyopsi sonuçları klinik yönetimi değiştirmeyecekse, hastanın istikrarsızlığı, prosedür riski ve sağlık personelinin maruz kalma riski nedeniyle böyle bir yaklaşımdan kaçınılabilir. Gecikmiş miyokardiyal artış (LGE) paternleri

COVID-19 olmayan vakalarda kontrastlı EKG kapılı çok dedektörlü bilgisayarlı tomografide (contrast-enhanced ECG-gated multidetector computed tomography) akut miyokardit ile uyumu da tanımlanmıştır.**49,50** Bu, kalp-dışı nedenlerle bilgisayarlı tomografi taramasını tamamlayan COVID-19 hastalarında miyokard hasarını değerlendirmek için yararlı, hızlı, invaziv olmayan bir tanı testi olabilir ve inceleme için bir fırsat sunar.

* COVID-19'un son derece bulaşıcı ve hastalıklı doğası göz önüne alındığında, ACovKVS'li bir hasta için tedavi ve teşhis seçenekleriyle ilgili öncelikler özellikle hasta tedavisini doğrudan etkilemeyen tanı için prosedürleri ve hasta transferini sınırlandırarak kolay bir hedef olan personel/hasta maruziyetlerini (temas-bulaş riskini) azaltmayı içerir.
* Diğer bir husus, hasta transferinin gerektiği ‘terminal’ odasının temizliğini gerektiren testleri sınırlamaktır, çünkü bu süreç diğer hastaların tanı testlerinde önemli gecikmelere neden olabilir. Bu tür stratejiler, tanı hakkında artan belirsizliğe neden olabilir, ancak fulminan sunumları olmayan hastalarda olumsuz kısa vadeli sonuçları artırması olası değildir.

Örneğin, akut olarak yüksek troponine sahip olduğu belirtilen hastalar için, tip 1 Mİ klinik olarak dışlanabiliyorsa, klinik sendromun miyokardit, sitokin kaynaklı miyokard hasarı veya tip 2 Mİ'den kaynaklanıp kaynaklanmadığına bakılmaksızın sonra yapılacak biyopsinin klinik tedaviyi değiştirmesi olası değildir.

* Bu nedenle rutin endomiyokardiyal biyopsi anormal kardiyak biyomarkerleri olan aktif COVID-19 hastalarında fulminan veya nonfulminan prezentasyondan bağımsız olarak önerilmemektedir. Bu strateji, son ACC tavsiyeleriyle uyumludur**51.**
* Bununla birlikte, bu yaklaşımın bir istisnası, hemodinamik veya elektrofizyolojik dengesizliği olan ve obstrüktif koroner arter hastalığını dışlamak için koroner anjiyografi yapılan bir COVID-19 hastası olabilir. Bu durumda, hasta zaten kateterizasyon laboratuvarında olduğundan ve ek taşıma gerekmediğinden artan bulaşıcı risk azalır.

Bu tür fırsatlar, muhtemelen COVID-19 pandemisi sırasında ortaya çıkabilen dev hücreli miyokardit olasılığı da dahil olmak üzere, akut miyokard hasarının mekanizması hakkında bilgi edinmek için faydalı olabilir.

Bu yol gösterici ilkelere uygun olarak, anormal troponin düzeyli hastaların çoğunluğu COVID-19 enfeksiyonunun oluşumu, akut viral sendromdan iyileşene kadar beklenti yönetimi (expectant management) ile takip edilebilir.

* Önceki deneyimlerden yola çıkarak, hafif ile orta troponin yükselmeleri ile hemodinamik ve elektrofizyolojik olarak stabil olan COVID-19 ve miyokard hasarlanması olan hastalara rutin olarak ekokardiyogram, anjiyografi veya kardiyak görüntüleme yapılmamalıdır.
* Hasta klinik olarak kötüleşmedikçe ve hemodinamik instabilite, şok, ventriküler aritmiler veya ciddi şekilde artmış veya hızla yükselen troponin geliştirmedikçe, bu tanısal çalışmalardan büyük olasılıkla tamamen kaçınılabilir veya COVID-19'dan iyileşene kadar ertelenebilir (**Figür 4**).
* Bununla birlikte, tedavi eden klinisyen, COVID-19 maruziyetini artırmadan bakım noktasında kardiyak ekokardiyografi yapma yeteneğine sahipse, bunun uygulanması makul olacaktır; çünkü düşük bir EF daha yüksek riskli hastaları belirleyecek ve hasta stabil hale gelir gelmez kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedavinin daha erken başlatılmasını destekleyecektir.
* Bununla birlikte, Amerikan Ekokardiyografi Derneği COVID-19 bildirisine göre, klinik karar verme için hayati olmayan gereksiz veya tekrarlanan görüntülemeden kaçınılmalıdır.**52**
* Yükselmiş troponin düzeylerine olmaksızın yeni tanı konmuş depresif SV sistolik fonksiyonuna (SVEF) sahip olduğu keşfedilen hastalarda, miyokarditten ziyade önceden var olan kardiyomiyopatiye sahip olma olasılığı daha yüksektir.

****

**Şekil 4. Akut miyokardiyal hasarlı akut COVID-19 ACovKVSCS (Akut koronavirus kardiyovasküler sendromu)'nin önerilen değerlendirmesi ve yönetimi.** Akut miyokard hasarı olan ACovCS'nin önerilen değerlendirmesi ve yönetimi.

**a** Tedavi eden klinisyen bakım noktası kardiyak ultrasonografi sağlama yeteneğine sahipse COVID-19 maruziyetini veya kişisel koruyucu donanım kullanımını artırmadan, sınırlı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerlendirmesi düşünülebilir. Çünkü deprese bir sistolik fonksiyon daha yüksek riskli hastaları tanımlayacaktır.

 **b** Troponin testinin tekrarı, klinik durumda kötüleşme ile endikedir.

 **c** Bu yol, klinik bakımı hemen değiştirmeyecek gereksiz personel maruziyetlerini ve testleri en aza indirirken, hasta sonuçlarından ödün vermeden artan tanı belirsizliğinin kusurlu ödünleşimlerini dengelemeye çalışır.

 **d** Yarışmacı sporcular için 2015 Uygunluk ve Diskalifiye Önerileri Kardiyovasküler Anormallikler Görev Gücü, miyokard inflamasyonu düzelene kadar 3 ila 6 aylık bir süre boyunca rekabetçi sporlardan veya aerobik aktiviteden uzak durmayı önerir.

 **e** Hastanede yatışı sırasında anormal troponini olan hastalar için, sistolik fonksiyonu azalmış hastaları belirlemek veya tam bir kardiyak değerlendirmeyi tamamlamak için erken takipte LVEF'nin Değerlendirilmesi düşünülmelidir. Bir hasta, COVID-19'lu hastalar için bulaşmaya dayalı önlemlerin kesilmesine ilişkin CDC ve önleme tavsiyelerine göre artık bulaşıcı olarak kabul edilmediğinde tam değerlendirme yapılmalıdır.

 **f** Şu anda COVID-19 için sağlam klinik etkililik kanıtı olan kanıta dayalı tedaviler bulunmamaktadır. Tedavi merkezinde mevcutsa, bir klinik araştırmaya kayıt kesinlikle düşünülmelidir. Vaka bazında multidisipliner bir ekiple görüştükten sonra antiviral, antisitokin ve diğer araştırma ilaçları ile ek tedavi tamamlanmalıdır.

 **g** Pulmoner arter kateterleri, inotropik veya mekanik destek (ör. intraaortik balon pompası, geçici sol ventrikül destek cihazı, veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) hasta özellikleri, uygun şekilde eğitilmiş personelin mevcudiyeti ve sağlık kuruluşunun bir destek cihazını güvenli bir şekilde yönetme kabiliyeti dikkate alınarak vaka bazında değerlendirilmelidir.

 **h** Miyokardiyal doku içinde görüntüleme veya biyopsi ile akut miyokardit kanıtı, tedavi seçimini ve doz rejimini değiştirebilir.

**Kısaltmalar:** H- Hayır; E- Evet; KMRG-Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme; KBT- Bilgisayarlı tomografi; PA-Pulmoner arter; cTn-Kardiyak troponin.

**SARS İÇİN TARİHİ TEDAVİLER**

COVID-19'a benzer şekilde SARS, bir dizi semptomla kendini gösterdi ve hastaların çoğu sadece destekleyici bakıma ihtiyaç duydu**53**.

* Şiddetli solunum sıkıntısı olan hastalarda ampirik olarak ribavirin dahil çeşitli antiviral

ajanlar kullanılmıştır.**53**  SARS için ribavirin, SARS-CoV-1'e karşı antiviral aktivite eksikliği ve klinik deneylerde etkinlik eksikliği nedeniyle sonunda terk edildi.**54,55**.

COVID-19 hastaları gibi, SARS hastaları azalan viral yüklere ve artan antikor konsantrasyonlarına rağmen ilerleyici solunum yetmezliği geliştirdi, bu bozulmanın ya antikorlar ya da yüksek sitokin seviyeleri ile ilgili immün aracılı bir hasarlanma olduğu teorize edildi **53,56,57**.

* Çeşitli azaltma protokolleri ile günde 4 kez hidrokortizon 2 mg/kg IV'ten 5 gün boyunca

günde 500 mg metilprednizolon'a kadar değişen steroid protokolleri geliştirilmiştir **53**.

SARS için steroid tedavisi, tutarsız fayda sağladı; steroidleri artmış mortalite ve daha yüksek yoğun bakım oranıyla ilişkilendiren bazı çalışmalar ve diğerlerinde ise orta düzeyde radyografik veya oksijen düzeltmelerii gösterek fayda sağladı.**53.** Postmortem bir dizi hastada, muhtemelen kortikosteroidlerin viral replikasyon süresini uzatması nedeniyle, hastalarda hastalık başlangıcından 30 gün sonrasına kadar yüksek viral yükler tespit edildi **58.**

* Ek tedaviler, tümör nekroz faktör-α blokerleri ve anti-SARSCoV-1 antikorları ile iyileşen

plazma dahil önerildi, ancak titizlikle incelenmedi.

**ACovKVS’nin TEDAVİSİ**

ACovKVS’nin farmakolojik tedavisi için klinik karar verme sürecini bilgilendiren kapsamlı uzman tavsiyeleri yoktur ve yüksek kaliteli çalışmalardan sadece sınırlı veriler vardır. Çünkü çoğu küçük vaka serileri ve çalışmaları viral miyokardit vakaları genellikle fulminan ve komplike prezentasyonları içerdiğinden, bu bilgilerin genelleştirilmesi doğru değildir. Bu nedenle, ACovCS'de akut miyokard hasarını tedavi etmek için en iyi uygulamaların şu anda önceki COVID-19 dışı deneyimlerden ve mevcut sınırlı kaliteli COVID-19 verilerinden tahmin edilmesi gerekmektedir.

* Genel olarak, ACovCS tedavisi, tedavi seçimine rehberlik etmek için infeksiyöz

hastalıklar konsültasyonunu içeren multidisipliner bir ekiple tamamlanmalıdır.

* SARS-CoV-2 replikasyonu veya bağışıklık cevabını sınırlamaya çalışan çeşitli deneysel

tedaviler, halihazırda devam etmekte olan çok sayıda klinik çalışma ile önerilmiştir.

Şu anda, genel olarak COVID-19 veya özel olarak ACovKVS için kesin klinik olarak desteklenen etkinliğe sahip hiçbir tedavi yoktur.

* Hidroksiklorokin, küçük bir açık etiketli çalışma temelinde COVID-19 için in vitro

testlerde önemli ve metodolojik sınırlamaları olan önerilen bir tedavidir**59**.

 Klinik çalışmaya 42 hasta dahil edildi: Hidroksiklorokin alan 26 hasta ve 16 kontrol hastası. Hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastaların 6'sı (%23) takipten çıktığı için sadece 36 hasta analize dahil edildi**59**. Çalışma yazarları, hidroksiklorokinin önemli bir etkiye sahip olduğu ve SARS-CoV-2 klirensinin aşırı hızlanmasına yol açtığı sonucuna vardı**59**. Çalışma tasarımı ve sonuçları temelinde bu sonuç abartılı görünmektedir ve ACovKVS üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere hidroksiklorokin ile ilgili daha ileri çalışmaların gerekli olduğuna inanılıyor**60.**

AcovKVS tedavisinde antiviral tedavilerin rolü olabilir. Şiddetli COVID-19 için lopinavir/ritonavir kullanımı 199 hastada progresif olarak test edildi. Ancak ne yazık ki viral yükte önemli bir azalmaya veya semptomatik düzelmeye yol açmadı **57**. Remdesivir, başlangıçta Ebola ve Marburg virüsü için geliştirildikten sonra bir antiviral tedavi olarak da önerilmiştir. Sonraki araştırma, SARS-CoV-1 ile enfekte olmuş bir fare modelinde viral replikasyon ve semptomlarda önemli bir azalma olduğunu gösterdi**61**. Bir insan hücre hattının (human cell line [İnsan hücre dizileri, insan dokusu veya vücut sıvısının birincil eksplantlarından in vitro olarak çoğaltılan ölümsüzleştirilmiş hücrelerdir.]) ek in vitro testi, SARS-CoV-2 aktivitesinin önemli ölçüde azaldığını gösterdi.**62**

Hem hidroksiklorokin hem de antiviral tedaviler QTc uzaması yoluyla torsades de pointes riskini artırır**63**.

* ACovKVS'de bu risk, hastanın yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormallikleri

(örneğin, sol ventrikül hipertrofisi veya azalmış EF) ve eşlik eden ventriküler aritmileri veya başlangıçta uzamış QT aralığı varsa artabilir.

* ACovCS'de miyokard hasarı için immünosupresyon da bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir; fakat, geçmişte akut miyokardit için geniş immünosupresyon ile ilgili yapılan çalışmalar deneyimler olumlu olmamıştır.

Miyokardit Tedavi Çalışmasında, siklosporin/prednizon, azatiyoprin/prednizon ile tedavi edilenler ve COVID- öncesi dönemde miyokarditi olan hastalarda plasebo alanlar arasında SVEF veya sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmedi**64**,

* Araştırmanın çeşitli sınırlamaları olmasına rağmen, bu sonuçlar miyokardit için

immünosupresif tedavilerin yaygın kullanımını desteklememektedir.

* *Sistematik Cochrane incelemesi*\*, COVID- öncesi dönemde toplam 719 hastayla yapılan 8 randomize kontrollü çalışmada akut viral miyokardit için steroidlerin etkinliğini değerlendirdi. Bu araştırmacılar, glukokortikoid tedavisinin, ölüm veya kalp transplantasyonunun birleşik son noktasını azaltmadığı sonucuna vardılar **65**. Şiddetli COVID-19'da steroid kullanımı raporlarda yaygın görünüyor ve kullanım, hayatta kalamayanlarda sayısal olarak daha yüksektir, ancak bu gözlem muhtemelen steroid başlama endikasyonuyla karıştırılmaktadır**16**.
* Steroidlerin SARS-CoV-2 viral kalıcılığını uzatabileceği endişesi göz önüne alındığında,

kortikosteroid tedavisi rutin olmamalı, bunun yerine hemodinamik olarak stabil olmayan hastalardan oluşan seçilmiş vakalarda multidisipliner fayda içeren kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir **58**.

**\*** ***Cochrane incelemesi,*** Cochrane El Kitabında açıklanan belirli metodolojiler kullanılarak hazırlanır ve sürdürülür. Randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemeleri, bir sağlık hizmeti müdahalesinin faydaları için en net kanıtı sağlar.

Tartışıldığı gibi, sitokin aktivasyonu, ciddi COVID-19 hastalığının ve ACovKVS'nin belirgin interlökin 6 ve diğer inflamatuar markerlerin yükselmeleri ile belirgin bir özelliği gibi görünmektedir.

 Sarilumab, siltuximab ve tocilizumab, ACovKVS ve şiddetli COVID-19'da potansiyel faydası olan interlökin-6 inhibitörleridir66.

* Tocilizumab, kimerik antijen reseptörü T hücre tedavisinden kaynaklanan sitokin

salınım sendromunu yönetmek için ABD FDA tarafından onaylanmıştır**21,67**.

COVID-19 hastalarında sarilumab, siltuximab ve tocilizumab ile çalışmalar devam etmektedir, terapötik etkinlik ve güvenlik ile ACovKVS üzerindeki etkisi hakkında ek bilgiler sağlayacaktır**68-70**. Bu arada, bunlar, multidisipliner kazanım ile vaka bazında çok dikkatli kullanım için düşünülebilir.

Miyokardit ve otoantikorlar arasındaki bilinen ilişki göz önüne alındığında, ***intravenöz immünoglobulin***, virüsle ilişkili miyokardit için olası bir tedavi olarak teorize edilmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 öncesi dönemde iyi yürütülen bir çalışmada, intravenöz immünoglobulin, 1 yıllık takipte SVEF'yi veya olaysız sağkalımı iyileştirmedi**71**. Bu çalışmada, tedavi güvenli görünse de idiyopatik dilate kardiyomiyopati veya miyokarditi tedavi etmek için intravenöz immünoglobulinin rutin kullanımına ilişkin yüksek kaliteli kanıt eksikliğinin altı çizildi.

* Multidisipliner giriş ile kurtarma tedavisi olarak fulminan miyokardit şüphesi olan hemodinamik olarak stabil olmayan seçilmiş hastalarda 2 gün boyunca günlük 1 g/kg IV immünoglobulin kullanımı düşünülebilir.
* Bununla birlikte, bunun son derece sınırlı bir kaynak olduğunu ve sitokin fırtınası veya stres kaynaklı kardiyomiyopatiden ziyade miyokarditten kaynaklanan klinik kardiyomiyopati şüphesi kuvvetli olan hastalar için ayrılması gerektiğini belirtmek önemlidir.
* COVID-19'lu iyileşmiş hastalardan alınan *nekahat plazması’*nı kullanan daha odaklı antikor tedavisi, yakın zamanda ABD FDA tarafından onaylanmıştır**72**.

Yakın tarihli bir rapor, kritik durumdaki 5 hastanın COVID-19'dan kurtulanlardan elde edilen SARS-CoV-2'ye özgü bir antikor (immünoglobulin G) içeren nekahat dönemi plazması ile tedavi tanımlandı**73**. Bu kontrolsüz vaka serisinde, klinik durum düzeldi fakat araştırmacılar bu gözlemin değerlerinin daha fazla klinik araştırmayı hak ettiğini bildirdiler.

* Miyokard hasarı klinik olarak teşhis edilirse ve hasta COVID-19'dan iyileşirse, COVID-19 olmayan miyokardit için tarihsel uzman görüşü tavsiyelerine benzer şekilde, rekabetçi sporlardan veya aerobik aktiviteden uzak durmak, KMR görüntüleme veya troponinin normalleşmesi ile miyokardiyal inflamasyonun çözülmesine kadar 3 ila 6 aylık bir süre için makul olacaktır**74**.

Bu öneri, deneysel hayvan modellerine ve birkaç geriye dönük gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır**74- 76**.

* Kılavuza yönelik tıbbi tedavinin başlatılması KY tedavisi için en son kılavuzlara uygun olarak miyokardit şüphesi olan ve sistolik fonksiyonu azalmış tüm hastalar için bireylerin taburcu olmaya hazırlandığı bir klinik stabilite ve düzelme döneminden sonra düşünülebilir**77**.
* Hastanın solunum durumunun hastalıkta daha erken dönemde hızla bozulabileceği ve entübasyon gerektirerek hipotansiyona yol açabileceği göz önüne alındığında, akut sağkalımın önemli belirleyicisi hemodinamik stabilitenin korunması için kılavuza dayalı tıbbi tedavinin daha sonraki bir zaman noktasına ertelenmesi önerilir.
* Son olarak, ACovKVS'nin neden olduğu refrakter şok veya ventriküler aritmilerin olduğu seçilmiş vakalarda, tedavi tesisinde mevcutsa mekanik destek düşünülebilir. Vaka raporları, veno-arteriyel ve veno-arteriyel-veno ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanımı ile kardiyojenik şoklu hastaların başarılı bir şekilde kurtarılmasını tanımladı**5,12,19**
* Miyokardite sekonder kardiyojenik şoktan şüpheleniliyorsa, ileri düzey bir kalp yetmezliği ekibiyle uzman konsültasyonu şiddetle düşünülmelidir.

***Özet***

*COVID-19, ACovKVS adı verilen”* ***akut miyokard hasarı, aritmiler ve kardiyomiyopatiyi****” içeren bir kardiyovasküler sendromun gelişimi ile ilişkilidir.*

* ***Akut sistolik kalp yetersizliğine*** *ne ölçüde miyokardit, sitokin fırtınası, mikrovasküler disfonksiyon, küçük damar trombotik komplikasyonları veya stres kaynaklı kardiyomiyopatinin bir varyantının aracılık ettiği belirsizdir.*
* ***Troponin düzeyi yüksek olan ve klinik olarak stabil olan hastalara*** *bakım noktasında (ilk tıpsal temasta) kardiyak ultrason/ ekokardiyografi temin edilemiyorsa COVID-19'un akut fazı sırasında kapsamlı kardiyak görüntüleme gerektirmez.*
* *Hemodinamik dengesizliği veya ventriküler aritmileri olan hastalar, daha ayrıntılı değerlendirme, kardiyoloji konsültasyonu ve klinik deneylere veya deneysel tedavilere kayıt için dikkate alınmasını gerektirir.*

**Kaynaklar:**

***Temel kaynak:*** Nicholas S. Hendren, Mark H. Drazner, Biykem Bozkurt, Leslie T. Cooper Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular SyndromeCirculation. 2020;141:1903–1914

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z,

Xiong Y, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with

2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.

2020;323:1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

2. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center. April 13, 2020.

https://coronavirus.jhu.edu/. Accessed April 1, 2020.

3. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X,

et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab.

2020;117:10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117

4. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK,

Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, et al. Covid-19 in critically

ill patients in the Seattle region: case series [published online March 30,

2020]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2004500

5. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E,

Rabbani L, Brodie D, Jain SS, Kirtane A. The variety of cardiovascular presentations

of COVID-19 [published online April 3, 2020]. *Circulation*. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164

6. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G,

Brown TS, Nigoghossian CD, Zidar DA, Haythe J, et al. Cardiovascular considerations

for patients, health care workers, and health systems during

the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*.

2020;75:2352–2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031

7. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A,

Vignale D, De Cobelli F, Tresoldi M, Cappelletti AM, Basso C, et al. Acute

myocarditis presenting as a reverse tako-tsubo syndrome in a patient

with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41:1861–1862.

doi:10.1093/eurheartj/ehaa286

8. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory

syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36:78–80. doi:

10.5144/0256-4947.2016.78

9. Chen J, Zhang HT, Xie YQ, Wan JW, Lu ZH, Wang DT, Wang QZ, Xue XH,

Si WX, Luo YF, et al. Morphological study of severe acute respiratory syndrome

(SARS) [in Chinese]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2003;32:516–

520.

10. Riski H, Hovi T, Frick MH. Carditis associated with coronavirus infection.

*Lancet.* 1980;2:100–101. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92989-x

11. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS,

Cerini M, Farina D, Gavazzi E. Cardiac involvement in a patient with coronavirus

disease 2019 (COVID-19) [published online March 27, 2020].

*JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096

12. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A,

Sepe PA, Resasco T, Camporotondo R, Bruno R, et al. Myocardial localization

of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock [published online April

10, 2020]. *Eur J Heart Fail*. doi:10.1002/ejhf.1828

13. Wood S. COVID-19 and the heart: insights from the front lines. tctMD.

March 12, 2020. https://www.tctmd.com/news/covid-19-and-heart-insights-

front-lines. Accessed March 22, 2020.

14. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M,

et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARSCoV-

2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective,

observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475-481.

doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

15. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q,

et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients

with COVID-19 in Wuhan, China [published online March 25, 2020].

*JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X,

X. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with

COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*.

2020;28:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

17. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients

with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a metaanalysis

[published online March 10, 2020]. *Prog Cardiovasc Dis*.

doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001

18. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with

glucocorticoid and human immunoglobulin [published online March 16,

2020]. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190

19. Zeng JH, Liu XY, Yuan J, Wang F, Wu W, Li J, Wang L, Gao H, Wang Y,

Dong C, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis

complication: case report and insights [published online March 11,

2020]. *Infection.* doi: 10.20944/preprints202003.0180.v1

20. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality

due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients

from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–848. doi:

10.1007/s00134-020-05991-x

21. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release

syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J.*

2014;20:119–122. doi: 10.1097/PPO.0000000000000035

22. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M,

Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, et al. Angiotensin-converting

enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.*

2003;426:450–454. doi: 10.1038/nature02145

23. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M,

Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in

the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol*. 2019;93:

e01815–e01818.

24. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S,

Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry

depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease

inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

25. Lei C, Fu W, Qian K, Li T, Zhang S, Ding M, Hu S. Potent neutralization of

2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig [published online February

3, 2020]. *BioRxiv*. doi:10.1101/2020.02.01.929976

26. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue

distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS

coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.*

2004;203:631–637. doi: 10.1002/path.1570

27. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE,

Oliveira-dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y, et al. Angiotensinconverting

enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.*

2002;417:822–828. doi: 10.1038/nature00786

28. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human

heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients

infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1097–1100.

doi:10.1093/cvr/cvaa078

29. Zhao J, Zhou G, Sun Y. SARS coronavirus could cause multi-organ infection.

*Med J Chinese People’s Liberation Army*. 1982. http://en.cnki.com.

cn/Article\_en/CJFDTotal-JFJY200308014.htm. Accessed March 28, 2020.

30. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology

of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in

two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15:700–704.

doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010

31. Zhou G, Zhao J, Wang S. Pathological study of impact of SARS coronavirus

on heart and its conduction system in SARS patients. *Med J Chinese*

*People’s Liberation Army*. 1982. http://wprim.whocc.org.cn/admin/article/

articleDetail?WPRIMID=554623&articleId=5546231982. Accessed March

28, 2020.

32. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J.

SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation

in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39:618–625. doi:

10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x

33. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360:1526–1538. doi:

10.1056/NEJMra0800028

34. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D,

Poller W, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of viral genomes

and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic”

left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005;111:887–893. doi:

10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35

35. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S,

Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, et al. A prospective study

of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic

features at diagnosis. *Eur Heart J.* 2007;28:1326–1333. doi:

10.1093/eurheartj/ehm076

36. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, Mou HM, Wang LH,

Zhang HR, Fu WJ, et al. A pathological report of three COVID-19

cases by minimally invasive autopsies [published online March

15, 2020]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. doi: 0.3760/cma.j.

cn112151-20200312-00193

37. Huber SA, Pfaeffle B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and

female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3. *J Virol.*

1994;68:5126–5132.

38. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating

cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart*

*J.* 1994;72:561–566. doi: 10.1136/hrt.72.6.561

39. Scally C, Abbas H, Ahearn T, Srinivasan J, Mezincescu A, Rudd A, Spath N,

Yucel-Finn A, Yuecel R, Oldroyd K, et al. Myocardial and systemic inflammation

in acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation.*

2019;139:1581–1592. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975

40. 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;18:844–847. doi: 10.1111/jth.14768

41. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and

COVID-19 pneumonia: a random association. *Eur Heart J*. 2020;41:1858.

doi:10.1093/eurheartj/ehaa254

42. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation.

*Am J Clin Pathol.* 2016;146:670–680. doi: 10.1093/ajcp/aqw195

43. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, Mantovani R,

Varrenti M, Pedrotti P, Conca C, et al; Registro Lombardo delle Miocarditi.

Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients

with acute myocarditis: multicenter Lombardy registry. *Circulation.*

2018;138:1088–1099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319

44. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schönian U, Maisch B. The European

Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases

(ESETCID): first epidemiological results. *Herz.* 2000;25:279–285. doi:

10.1007/s000590050021

45. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA,

Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, et al. Clinical features

and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto

area. *JAMA.* 2003;289:2801–2809. doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885

46. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K,

Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll*

*Cardiol.* 2012;59:779–792. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074

47. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I,

Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, et al. Cardiovascular

magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation:

expert recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3158–3176. doi:

10.1016/j.jacc.2018.09.072

48. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U,

Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, et al; American Heart Association;

American College of Cardiology; European Society of Cardiology.

The role of endomyocardial biopsy in the management of

cardiovascular disease: a scientific statement from the American

Heart Association, the American College of Cardiology, and the European

Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116:2216–2233. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093

49. Brett NJ, Strugnell WE, Slaughter RE. Acute myocarditis demonstrated on

CT coronary angiography with MRI correlation. *Circ Cardiovasc Imaging.*

2011;4:e5–e6. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.957779

50. Dambrin G, Laissy JP, Serfaty JM, Caussin C, Lancelin B, Paul JF. Diagnostic

value of ECG-gated multidetector computed tomography in the early phase

of suspected acute myocarditis: a preliminary comparative study with cardiac

MRI. *Eur Radiol.* 2007;17:331–338. doi: 10.1007/s00330-006-0391-2

51. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW,

Young MN, Davidson LJ, Kadavath S, Mahmud E, et al. Catheterization

Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic:

From ACC’s Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*.

2020;75:2372–2375. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.021

52. American Society of Echocardiography. ASE statement on protection of

patients and echocardiography service providers during the 2019 novel

coronavirus outbreak. April 1, 2020. https://www.asecho.org/ase-statement-

covid-19/. Accessed March 22, 2020.

53. Tai DY. Pharmacologic treatment of SARS: current knowledge and recommendations.

*Ann Acad Med Singapore.* 2007;36:438–443.

54. Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L. Common adverse events

associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome

in Canada. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1139–1142. doi: 10.1086/378304

55. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW.

Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication

of SARS-associated coronavirus. *Lancet.* 2003;361:2045–2046. doi:

10.1016/s0140-6736(03)13615-x

56. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS,

Hon TY, Chan CS, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression

and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS

pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361:1767–1772. doi:

10.1016/s0140-6736(03)13412-5

57. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, et

al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19.

*N Engl J Med*. 2020; 382:1787–1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282

58. Mazzulli T, Farcas GA, Poutanen SM, Willey BM, Low DE,

Butany J, Asa SL, Kain KC. Severe acute respiratory syndrome-associated

coronavirus in lung tissue. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:20–24. doi:

10.3201/eid1001.030404

59. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M,

Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, et al. Hydroxychloroquine

and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label

non-randomized clinical trial [published online March 20, 2020]. *Int J Antimicrob*

*Agents*. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

60. Kalil AC. Treating COVID-19: off-label drug use, compassionate use, and

randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020;323:1897–

1898. doi:10.1001/jama.2020.4742

61. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB,

Leist SR, Pyrc K, Feng JY, Trantcheva I, et al. Broad-spectrum antiviral GS-

5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*.

2017;9:eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653

62. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W,

Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged

novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269–271. doi:

10.1038/s41422-020-0282-0

63. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent

guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging

and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-

19 [published online April 7, 2020]. *Mayo Clinic Proceedings*. doi:

10.1016/j.mayocp.2020.03.024

64. Mason JW, O’Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM,

Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for

myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med.*

1995;333:269–275. doi: 10.1056/NEJM199508033330501

65. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis.

*Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD004471. doi: 10.1002/

14651858.CD004471.pub3

66. Ascierto PA, Fox B, Urba W, Anderson AC, Atkins M, Borden EC,

Brahmer JR, Butterfield LH, Cesano A, Chen DS, et al. Insights from immuno-

oncology: the Society for Immunotherapy of Cancer statement on

access to IL-6-targeting therapies for COVID-19. *J Immunother Cancer*.

2020;8:e000878. doi: 10.1136/jitc-2020-000878

67. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R,

Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, et al; Society for Immunotherapy

of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing

toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations

from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity

Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5:95. doi:

10.1186/s40425-017-0300-z

68. ClinicalTrials.gov. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19).

March 20, 2020. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092.

Accessed March 28, 2020.

69. ClinicalTrials.gov. Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-

Label of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19

Patients - Sarilumab Trial - CORIMUNO-19 - SARI (CORIMUNO-SARI).

March 27, 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324073. Accessed

March 28, 2020.

70. ClinicalTrials.gov. An Observational Case-Control Study of the Use of Siltuximab

in ARDS Patients Diagnosed With COVID-19 Infection (SISCO).

March 26, 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322188. Accessed

March 28, 2020.

71. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G,

Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, et al. Controlled trial of intravenous

immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation.*

2001;103:2254–2259. doi: 10.1161/01.cir.103.18.2254

72. US Food and Drug Administration. Recommendations for investigational

COVID-19 convalescent plasma. April 13, 2020. https://www.fda.gov/vaccines-

blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemptionide-

process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-

inds. Accessed March 28, 2020.

73. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L,

et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 With convalescent

plasma. *JAMA*. 2020;323:1582–1589. doi:10.1001/jama.2020.4783

74. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ,

Estes NA 3rd, Cooper LT Jr, Link MS, Maron MS; American Heart Association

Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical

Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on

Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and

Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and

disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular

abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic

Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies,

and Myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association

and American College of Cardiology. *Circulation.* 2015;132:e273–

e280. doi: 10.1161/CIR.0000000000000239

75. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, Kramer MR. Sudden

unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol.*

1991;68:1388–1392. doi: 10.1016/0002-9149(91)90251-f

76. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN,

Pearse LA, Virmani R. Sudden death in young adults: a 25-year review of

autopsies in military recruits. *Ann Intern Med.* 2004;141:829–834. doi:

10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00005

77. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM,

Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, 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. *Circulation.* 2017;136:e137–e161.

doi: 10.1161/CIR.0000000000000509