DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/nurses.2020-75550

Koronavirüs-19'un Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Effects of Coronavirus-19 on the Cardiovascular System

Merve GÜLBAHAR[a], Zehra GÖK METİN[a]

[a]Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET İlk olarak 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde pnömoni semptomları ile başvuran bir grup hastada tanımlanan, vaka sayısı tüm dünyada giderek artan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen koronavirüs-19'un (COVID-19) kliniği asemptomatik durum ile ölümcül pnömoni arasında değişmektedir. COVID-19, tüm vücut sistemlerini şiddetli düzeyde etkilemektedir. Ayrıca; tablonun yaşlı, kanser tanılı, immün sistemi baskılanmış, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım gibi kronik hastalıkları olan bireylerde daha kötü seyrettiği ve bu bireylerin mortalite için yüksek risk taşıdığı bildirilmektedir. Kronik hastalıkların COVID-19 prognozuna etkisinin yanı sıra COVID-19 enfeksiyonu da mevcut kronik durumların alevlenmesine veya sistemler üzerinde akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisinde viral enfeksiyonun kardiyovasküler sistem üzerinde akut ve kronik etkileri konusunda daha fazla bilgiye gereksinim duyulduğu ve gelecek araştırmalarda bu konunun ele alınması gerektiğine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmanın amacı, ülkemizde gün geçtikçe vaka sayısı ve mortalite oranı artan COVID-19 ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki ile COVID-19'un kardiyovasküler sistem üzerine etkileri hakkında bilgi sunmaktır. Ayrıca, semptom yükü oldukça fazla ve organ hasarıyla ilişkili komplikasyon riski yüksek COVID-19 hastalarının bakımında önemli konulara dikkat çekilerek holistik hemşirelik bakımının gelişmesine katkı verilebileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik; kardiyovasküler sistem; koronavirüs; pandemi

ABSTRACT The clinical prognosis of coronavirus-19 (COVID-19), which was first identified in a group of patients presenting with pneumonia symptoms in Wuhan, China in December 2019, the number of cases is increasing all over the world and declared as a pandemic by the World Health Organization, varies between asymptomatic status and deadly pneumonia. Infection of the COVID-19 strongly affect all body systems. It is emphasized that the prognosis of the virus is worse in elderly, patients with cancer and individuals with chronic diseases such as hypertension, chronic obstructive pulmonary disease and asthma and poses a high risk for mortality. In addition to the effect of chronic diseases on the prognosis of COVID-19, COVID-19 infection may cause exacerbation of existing chronic conditions or acute and chronic complications on systems. COVID-19 pandemic affects the whole world, thus more awareness is needed about the acute and chronic effects of viral infection on the cardiovascular system, and this issue should be addressed in future research. The purpose of this review is to provide information on the relationship between COVID-19 and cardiovascular diseases and the effects of COVID-19 on the cardiovascular system. In addition, a holistic approach in nursing care is an important requirement for COVID-19 patients, whose symptom burden and risk of complications associated with organ damage are quite high. This review may contribute to the development of nursing care by taking attention to important issues to be followed in the care of COVID-19 patients.

Keywords: Nursing; cardiovascular system; coronavirus; pandemic

Son 20 yılda şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonlarının ortaya çıkması ve yaygınlığı, küresel sağlık için önemli tehlikelerden biri olarak görülmüştür.[1-3] 2002 yılında şiddetli akut solunum sendromu (SARS-CoV) ve 2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV), beta-koronavirüslerin neden olduğu ve dünyayı önemli ölçüde etkileyen iki salgın olarak yerini almıştır.[4,5] 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde pnömoni semptomları ile başvuran bir grup hastada şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) görüldüğü bildirilmiştir.[4-6] Aralık 2019 sonu ve Mart 2020 başında Çin'de 80.000'den fazla SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı-2019

Correspondence: Merve GÜLBAHAR
Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: gulbaharmerve@hotmail.com

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences.

Received: 15 Apr 2020 ***Received in revised form:*** 25 Apr 2020 ***Accepted:*** 26 Apr 2020 ***Available online:*** 27 Apr 2020

2146-8893 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

(COVID-19) rapor edilmiş, vakaların çoğunun Wuhan ve çevre illerden olduğu belirtilmiştir.[1,5] Ancak, son birkaç aydır Antartika hariç tüm kıtalarda bulaşıcı bir solunum yolu hastalığı olan COVID-19 vakaları görülmeye başlanmıştır.[1,3,7-9] Dünya Sağlık Örgütü Mart 2020'de koronavirüs salgınının bir pandemi olduğunu ilan etmiştir.[1,3,10] 25 Nisan 2020 tarihi itibarıyla dünyada 2.864.306 onaylanmış vaka, 816.450 iyileşen kişi varken, virüs nedeni ile 199.505 kişi yaşamını yitirmiştir.[1,3]

COVID-19, inflamasyon yanıtında ortaya çıkan yüksek sitokin seviyesinden dolayı tüm vücut sistemlerini etkileyebilmektedir.[11] Daha önceki salgınlarda kardiyovasküler sistem ile ilgili yayımlanmış veriler sınırlı olmakla birlikte; COVID-19 nedeni ile yaşamını yitiren hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden kardiovasküler hastalık (KVH) olduğu, COVID-19 enfeksiyonunun miyokard hasarı ve fonksiyon bozukluğunu tetiklediği, morbidite ve mortaliteyi arttırdığı vurgulanmaktadır.[4,12-14] Tüm dünyayı etkileyen COVID-19 pandemisinde viral enfeksiyonun kardiyovasküler sistem üzerinde akut ve kronik etkileri konusunda daha fazla bilgiye gereksinim duyulduğuna ve gelecek araştırmalarda bu konunun ele alınması gerektiğine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmanın amacı, ülkemizde gün geçtikçe vaka sayısı ve mortalite oranı artan COVID-19 ve KVH arasındaki ilişki ile COVID-19'un kardiyovasküler sistem üzerine etkileri hakkında bilgi sunmaktır. Ayrıca, semptom yükü oldukça fazla ve organ hasarıyla ilişkili komplikasyon riski yüksek COVID-19 hastalarının bakımında önemli konulara dikkat çekilerek holistik hemşirelik bakımının gelişmesine katkı verilebileceği öngörülmektedir.

COVID-19 PATOGENEZİ

SARS-CoV-2, koronavirüs ailesinin diğer üyeleri gibi tek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı bir virüstür.[10-12] Yarasalarda SARS ile ilgili bir dizi koronavirüs keşfedilmiştir. SARS-CoV-2 genomunun yarasa koronavirüsüyle %96,2 oranında benzer olduğu göz önüne alındığında, yarasaların SARS-CoV-2 için ilk zoonotik konakçı olabileceği düşünülmektedir.[10-12] SARS-CoV-2 birçok önemli fizyolojik fonksiyona öncülük eden bir integral membran proteini olan anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)] reseptörüne kolayca bağlanabilmektedir.[10-12] Virüsün hedef hücreleri, fonksiyonel ACE2 membran proteininin yüksek olduğu Tip II pnömositler ve enterositlerdir.[10] ACE2, hücreler için ana giriş noktası olarak görev alır ve SARS-CoV-2'nin hücre içine geçişine neden olur.[12,15] SARS-CoV-2'nin akciğer hasarı oluşturabilmesi için gerekli ilk adım olan, koronavirüs genomunun kodladığı Spike (S) proteinini ACE2'ye bağlayarak hücrelere girmesidir.[15] SARS-CoV2'nin uç kısımlarında yer alan S proteini hücre zarı üzerindeki ACE2'nin enzimatik alanına tutunduğunda, S proteininde bir dizi değişiklik tetiklenerek viral RNA'nın konakçı hücre içine endositoz yoluyla alınması gerçekleşir.[12] Yapılan çalışmalar, SARS-CoV2'nin diğer koronavirüslerde olduğu gibi hücre içine girişinde insanlarda akciğer Tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere; miyokard, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan ACE2 proteinini kullanabileceğini göstermiştir.[10,12,16,17] Bu durum, COVID-19 enfeksiyonu sonucu görülebilen akciğer, kalp, böbrek, karaciğer gibi çoklu organ fonksiyon bozukluklarının altında yatan mekanizma olarak görülmektedir.[5,12]

COVID-19'UN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

COVID-19 diğer solunum yolu enfeksiyonları gibi enfekte kişilerin öksürük, hapşırık, gülme, konuşma sırasında çevreye saçtıkları virüs içeren solunum damlacıklarının hava yoluyla alınmasıyla bulaşmaktadır.[1,8,18] Kontamine olmuş yüzeylere dokunulmasının ardından bireylerin kendi yüzüne dokunmasının da diğer bir yayılma şekli olabileceği düşünülmektedir.[3,10] Virüse maruz kalındıktan sonra kuluçka süresi (inkübasyon periyodu) 2-14 gün arasında değişmekte olup ortalama 5 gündür.[1,5,7] Ateş ve solunum sistemi ilişkili semptomların virüse maruz kaldıktan 3-7 gün sonra ortaya çıktığı; ateş, yorgunluk, kuru öksürük, kas ağrısı ve dispnenin en sık görülen semptomlar olduğu ve azalmış lökosit değerleri ile radyografik görüntülemede pnömoniyi işaret eden infiltrasyon alanlarının bulunduğu vurgulanmaktadır.[5,9] Hastalarda çarpıntı, diyare, baş ağrısı, konjoktivit, koku ve tat alma duyusunda kayıp gibi solunum sistemi dışında semptomlar da görülebilmektedir.[5,7] Bazı vakalarda laboratuvar bulgularında lökosit ve lenfosit

sayısının düşük olması, aspartat aminotransferaz, protrombin ve D-dimer düzeylerinde artma ve virüsle ilişkili miyokard hasarını düşündüren troponin seviyesinde yükselme görülebilmektedir.[19] COVID-19 ile enfekte kişilerin akciğerlerinde yaygın alveolar hasar ile alveoler alanda saptanan sıvı birikimi (eksüda), akciğer hücrelerinde virüsün yol açtığı değişiklikler ve akciğerin üst lobunda hipoksemi ile ilişkili infiltrasyonlar görüldüğü raporlanmıştır.[3,18] Bazı vakalarda, her iki akciğerde plevral bölgenin altında inflamasyonun artması, intertisyel akciğer dokusunda sıvı, hücre infiltrasyonu ya da fibrosize bağlı kalınlaşma sonucu akciğer parankim dokusunda buzlu bir camın arkasından bakılıyormuş gibi görüntüde bulanıklaşma gözlenmiştir.[1,3-5]

COVID-19 PROGNOZUNDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN ETKİSİ

COVID-19'un kliniği asemptomatik durum ile ölümcül pnömoni arasında değişmektedir.[5,11] Bazı hastalar başlangıçta asemptomatik seyretmekle birlikte, çoğu zaman içinde semptomatik hâle gelebilmektedir.[5,7] Hastane yatışlarının başlıca nedeni %91 oranında pnömoni, %3,4 ile akut solunum sıkıntısı sendromu [acute respiratory distress syndrome (ARDS)] ve %1,1 oranında şok tablosudur.[5,7] Az şiddetli vakalar genellikle 2 hafta içerisinde iyileşirken, hastalığı çok şiddetli olan vakalarda bu süre 3 ile 6 hafta arasında değişebilmektedir.[1,16,19,20] İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda mortalite oldukça yüksek ve belirtilerin başlamasından ölüme kadar geçen süre ortalama 14 gündür.[2,16] Ayrıca, tablonun yaşlı, kanser tanılı, immün sistemi baskılanmış, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım gibi kronik hastalıkları olan bireylerde daha kötü seyrettiği ve bu bireylerin mortalite için yüksek risk taşıdığı bildirilmektedir.[4,9,21]

Çin'de gerçekleştirilen çalışmalar, %87'si 30-79 yaş aralığında olan hastaların mortalite hızının %2,3 olduğunu bildirirken, bu oranın 70-79 yaş arasında %8, 80 yaş ve üzerinde ise %14,8 olduğu raporlanmıştır.[22,23] Ayrıca, COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların %50'sinin kronik bir hastalığı olduğu; bu hastalıkların ise %17,1 oranında hipertansiyon, %16,4 oranında kalp ve serebrovasküler hastalık, %9,7 oranında ise diyabet olduğu bildirilmiştir.[7] Kronik hastalığı olan COVID-19'lu bireylerde mortalite oranının KVH olanlarda %10,5, diyabetlilerde %7,3, kronik akciğer hastalığı olanlarda %6,3, hipertansiyonu olanlarda %6 ve kanser hastalarında %5,6 olduğu belirtilmiştir.[8,23,24] İtalya'da COVID-19 tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, yaşamını yitiren hastalarda sırasıyla hipertansiyon (%73,8), diyabet (%33,9), iskemik kalp hastalığı (%30,1), atriyal fibrilasyon (%22,0), kronik böbrek yetersizliği (%20,2), kanser (%19,5), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%13,7), demans (%11,9), inme (%11,2) ve kronik karaciğer hastalığı (%3,7)'nın bulunduğu belirtilmiştir.[6,24,25]

Yukarıdaki bulgular, KVH'lerin daha önceki SARS ve MERS salgınında olduğu gibi COVID-19 pandemisinde de önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıktığını göstermektedir. COVID-19 enfeksiyonu ile metabolik gereksinimin artması ve kardiyak fonksiyonların bu gereksinimi karşılayamaması nedeni ile gelişen dengesizlik, KVH'lerin COVID-19 prognozunda belirgin bir risk faktörü olarak görülmesine neden olmaktadır.[24-26] Yapılan çalışmalarda, ileri yaşla birlikte COVID-19 görülme sıklığının artması, immün sistemin zayıflaması ve ACE2 reseptör seviyesinin yükselmesinin KVH'lerin COVID-19 prognozunu olumsuz etkilemesine neden olabileceği raporlanmıştır.[4,13,25,27]

KVH'lere zemin hazırlayan mekanizmaların immün sistem ile ilişkili olduğu bilinmektedir.[11,12] Yaş, KVH için en güçlü risk faktörlerinden biri olup bağışıklık yanıtında zayıflamaya neden olmaktadır.[11] Yaşlanmayla birlikte timüs bezinin küçülmesine bağlı T-hücre sayısı ve fonksiyonlarında azalma ile hümoral yanıttan sorumlu B lenfositlerindeki azalma COVID-19 duyarlılığı ve şiddetini artırabilmektedir.[12,22,28] Diyabet ve hiperlipidemi gibi diğer KVH risk faktörleri de bağışıklık fonksiyonunu olumsuz etkilemektedir.[29] Ayrıca, SARS-CoV-2 etkeninin hücre zarındaki ACE2 reseptörüne tutunarak hücre içine girdiği bilgisi, özellikle hipertansiyon ve KVH'de fonksiyonel ACE2 membran proteini sayısında artışın SARS-CoV2'ye duyarlılığı arttırdığı düşünülmektedir.[12,30] ACE2, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde kilit rol oynamaktadır.[12] Renin tarafından katalizlenen anjiyotensinojene bağlı oluşan anjiyotensin I, hemodinamik etkilerle anjiyoten-

sin-2'ye dönüşmekte ve ACE2 reseptörlerine bağlandığında kuvvetli vazokonstrüktör etkiye neden olmaktadır.[12,31]

COVID-19'UN KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİSİ

Kronik hastalıkların COVID-19 prognozuna etkisinin yanı sıra, COVID-19 da mevcut kronik durumların alevlenmesine veya sistemler üzerinde akut ve kronik komplikasyonlara neden olmaktadır.[7,14] COVID-19 ile ilişkili komplikasyonlar arasında septik şok, pıhtılaşma bozukluğu**,** kalp, böbrek ve karaciğer hasarı yer almaktadır.[5,7,12] COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılmış vakaların %6'sında anormal pıhtılaşma, protrombin zamanında uzama rapor edilmiş, %4'ünde böbrek işlevlerinde anormallik gözlemlenmiştir.[5,7,14] Laboratuvar bulgularındaki değişiklik ile kanıtlanmış karaciğer hasarı da ciddi vakalarda sıklıkla görülen komplikasyonlardan biri olarak karşımıza çıkabilmektedir.[5]

Solunum sistemini hedef alan COVID-19'un temel etkisi şiddetli pnömoni ve solunum yetmezliğidir.[19] SARS-CoV-2'nin akciğere inmesi ile başlayan inflamatuar yanıt virüsün atılmasına yardımcı olabilmekte, ancak aşırı inflamasyon varlığında alveollerde sıvı birikimi (ödem) ve hasara yol açmaktadır.[19] Akciğer içerisinde ve hava boşluklarında oluşan bu sıvı birikimi gaz değişiminde bozulma ve dispneye (solunum sıkıntısı) neden olarak oksijen azlığı, karbondioksitte artma ve akut solunum yetmezliğini beraberinde getirmektedir.[19] Oksijen ve karbondioksit dengesinde bozulma, sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına ve sonuçta periferdeki damarlarda daralma ile kalbin sol ventrikülünde yük artışına yol açabilmekte; sol/sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma, kalp yetersizliği, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, miyokardiyal iskemi, aritmiler ve inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilmektedir.[4,13,22,26,30]

Önceki koronavirüs salgınları miyokardid, akut miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliğini de içeren kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir.[14,26,30] COVID-19 hastalarında hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi yaygın akut komplikasyonlar olduğu da raporlanmıştır.[4] Elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler ve troponin yükselmesi altta yatan miyokarditi işaret etmekte ve sol ventrikül diyastol fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.[30] Ayrıca, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişen ve buna bağlı perifere atılan kan hacminin azaldığı COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon gereksiniminin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[19,25] COVID-19 nedeni ile hastaneye yatışı gerçekleşen ve akut bakım gerektiren 138 hastada sırasıyla %7,2, %8,7 ve %16,7 oranında akut kardiyak yaralanma, kardiyojenik şok ve aritmi komplikasyonlarının görüldüğü raporlanmıştır.[7]

MİYOKARDİYAL HASAR

COVID-19'lu bireylerde miyokardiyal hasar, metabolik risk faktörleri ile immün mekanizmaların etkileşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır.[30] Miyokardiyal hasar, miyokardiyal iskemi veya miyokardit gibi iskemik olmayan miyokardiyal süreçlere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir.[32] COVID-19'a bağlı şiddetli solunum yolu enfeksiyonu ve hipoksi ile ilişkili ARDS durumunda bazı hastalarda miyokard hasarı gelişmesinin olası olduğu belirtilmektedir.[19] Bunun; miyokard fonksiyon bozukluğu, şiddetli akciğer yetersizliği ile ilişkili hipoksi, miyokardın artmış ve karşılanamayan oksijen talebi, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu aşırı sitokin salınımı veya virüsün direkt miyokard hücrelerine yerleşmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.[29,30,32]

COVID-19 enfeksiyonunun en önemli özelliği, yüksek riskli hastalarda solunum yetersizliği yapması ve bazılarında ise doğrudan miyokardit gelişimiyle vücutta hemodinamik dengeyi ciddi şekilde bozabilmesidir.[29,30,32] COVID-19 enfeksiyonu diğer enfeksiyonlar gibi sepsis ve septik şoka neden olabilmektedir.[33] Hipotansiyon, sistemik vasküler direnç ve doku oksijenlenmesinde azalma septik şokun klasik tablosunu oluşturmaktadır.[33] Bu tabloya taşikardi, idrar çıkışında azalma, konfüzyon durumu ve soğuk nemli ekstremiteler eşlik eder.[33] COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile gelişen septik tabloda, akciğer tutulumuna bağlı oksijenlenme azlığı ve bunu telafi etmek için gelişen hiperventilasyonun neden olduğu metabolik bir bozukluk söz konusudur.[33] Pulmoner tutulumun yarattığı bu arteriyel hipoksi ve asidoz tablosu nedeni ile miyokard fonksiyonu bozulmaktadır.[30,33] Bu durumun yanı sıra, COVID-19

enfeksiyonlarında oluşabilecek miyokardit nedeni ile de mevcut şok tablosunun kalp debisinin düşmesi ile daha da kötüye gidebileceği öngörülmektedir.[30,33]

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ VE AKUT KORONER SENDROM

COVID-19'un oluşturduğu inflamasyon ve kronik enfeksiyon süreci, endotel bozukluğu ile aterosklerotik olayların başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.[9,11,12,34] Lökositlerin endotele yapışması aterosklerozda önemli bir basamaktır ve immünglobulin grubu interselüler adezyon moleküllerin (ICAM-1, 2 ve 3) sentez ve salınımındaki artış lökositlerin endotel hücrelerine daha sıkı tutunmasına neden olur.[33] Lökositlerin ve T hücrelerinin transendotelyal göçü ile kaygan bir yüzeye sahip endotel yapışkan hâle gelir.[33] Sonrasında makrofajlar endotelde birikerek salgıladıkları sitokinler ve enzimlerle bağ dokusunda yıkıma yol açar.[34] Sonuçta lipidden zengin nekroz ve düz kas hücrelerini içeren fibröz kapsül ile çevrili bir plak oluşur. Patolojik çalışmalar, aterosklerotik lezyonların inflamatuar yanıt ilişkili hücresel bileşenlerle yoğun bir şekilde infiltre edildiğini, nötrofillerin epikardiyal damarların duvarlarına göçünün akut iskemi ve akut plak rüptürü ile sonuçlandığını göstermektedir.[9,11,12,34]

COVID-19 hastalarında ise akut koroner sendrom (AKS)'lara ilişkin vaka raporları henüz yayımlanmamıştır. Bununla birlikte, Zeng ve ark. tarafından yapılan analizler, ARDS olan hastaların koronavirüs türleri de dâhil olmak üzere viral enfeksiyonlardan sonra akut miyokard infarktüsü geliştirme riskinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.[29] Koroner arter hastalığı veya AKS öyküsü olan hastalarda kardiyovasküler fonksiyonların azalması-bozulması ve COVID-19 enfeksiyonu ile kötüleşen iskemi ve nekroz miyokard infarktüsünü tetikleyebilmektedir.[29,30] Yapılan çalışmalarda, bazı COVID-19 vakalarında serum troponin düzeyleri yükselmiş ve yaşamını yitiren hastalar ile taburcu olanların troponin düzeyleri arasında belirgin farklılık olduğu kaydedilmiştir.[12,29,30,35] Toplam 341 hastayı içeren bir metaanalizde, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde kardiyak troponin enzim düzey ortalamasının enfeksiyonu daha az şiddette geçiren durumu stabil hastalara göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu raporlanmıştır.[36] Aynı çalışmada, ekokardiyografik anormallikleri de içeren akut kardiyak hasarın COVID-19 hastalarında oldukça yaygın olduğu ve daha kötü prognoz gösterdiği vurgulanmıştır.[36] Ayrıca, Çin'de yapılan bir kohort çalışma, COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların %7-17'sinde, yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve yaşamını yitiren hastaların önemli kısmında miyokard hasarı görüldüğünü bildirmiştir.[7]

KARDİYAK ARİTMİ

Kardiyak aritmiler, COVID-19 hastalarında görülen yaygın kardiyovasküler sistem belirtilerindendir.[4,13,14] Spesifik olmamakla birlikte, COVID-19 hastalarının %7,3'ünde çarpıntının hastaneye başvuru semptomlarının bir parçası olduğu görülmüştür.[4,13,14] Çin'de gerçekleştirilen bir çalışmada, COVID-19 nedeni ile yatışı olan hastaların %16,7'sinde kardiyak aritmi kaydedilmiştir.[4] Ayrıca, yoğun bakım hastalarının %44,4'ünde, yoğun bakım dışında yatan hastaların ise %6,9'unda aritmi görüldüğü dikkat çekmiştir.[4] Ancak, bu aritmilerin türlerine ilişkin ayrıntılar henüz yayımlanmamış olup, aritmilerin sıklıkla görülmesinde viral enfeksiyon sürecindeki metabolik ve hemodinamik dengesizlik, hipoksi, nörohormonal veya inflamatuar stresin etkileri olabileceği öngörülmektedir.[4]

KARDİYOMİYOPATİ VE KALP YETERSİZLİĞİ

Enfeksiyon sürecinde rol oynayan inflamatuar sitokinler miyokard kasılmasını baskılayıp, yeniden şekillenmeye ve apoptoza neden olarak sol ventrikül dilatasyonuna, kalbin kasılma gücü ve debisinin azalmasına yol açmaktadır.[34] Kalp yetersizliği olan hastalarda interlökin (IL-1, IL-6 ve IL-8) seviyelerinin yüksek olduğu ve hastalığın şiddetiyle paralellik gösterdiği bildirilmektedir.[34] Zhou ve ark. COVID-19'lu hastalarla yaptığı retrospektif bir çalışmada, izlemde hastaların %23'ünde kalp yetersizliği gözlenmesine rağmen, ölümle sonlanan hastaların %52'sinde kalp yetersizliği olduğunu belirlemişlerdir.[37] Kalp yetersizliğinin miyokardit veya stres kardiyomiyopatisine bağlı olarak gelişip gelişmediği ve önceden var olan sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun alevlenmesine bağlı olup olmadığı ise belirsizliğini korumaktadır.[36] Ayrıca, ARDS vakalarında sağ kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon da görülebileceği belirtilmektedir.[19,20,22] Sağ kalp yetersizliğinin en ciddi

formu olan akut kor pulmonale gelişme olasılığının ise COVID-19 hastalarında %25 civarında olduğu raporlanmıştır.[33,37] Akut kor pulmonaleye ekokardiyografi ile tanı konmakta ve sağ ventrikül diyastolik aşırı yüklenmesini gösteren sağ ventrikül dilatasyonuna ek olarak, paradoksal septal hareket de izlenmektedir.[33]

VENÖZ TROMBOEMBOLİK OLAYLAR

Şimdiye kadar yayımlanmış bir vaka serisi olmamasına rağmen, COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm riskinde artış olabileceği, şiddetli COVID-19 vakalarında anormal pıhtılaşma parametreleri görüldüğü bildirilmiştir.[38,39] Çin'de yapılan çok merkezli çalışmada, yüksek D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri seviyelerinin mortalite ile ilişkili olduğu ve COVID-19 nedeni ile yaşamını yitiren hastaların %71,4'ünün hastalık sırasında yaygın damar içi pıhtılaşma kriterlerini gösterdiği raporlanmıştır.[38,39]

Vasküler inflamasyon süreci pıhtılaşma faktörlerinin artmasına ve endotel fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunabilmektedir.[34] COVID-19 hastalarında tanı konulmasıyla başlayan uzun süreli yatak istirahati nedeni ile gelişebilen hareketsizlik de venöz tromboembolizm için bir risk faktörü oluşturmaktadır.[38,39] Ayrıca, sistemik enfeksiyonun spesifik olmayan belirteçlerinden C-reaktif proteinin doğrudan vasküler etkileri olup olmadığı ya da venöz tromboembolizm açısından risk oluşturup oluşturmadığı belirsizliğini korumaktadır.[38,39] Ancak, inflamasyon sürecinde yükselen C-reaktif protein seviyelerinin de venöz tromboembolitik olayların olağan risk faktörlerinden bağımsız olarak, şiddetli periferik arter hastalığı görülme oranını dört kat artırdığı vurgulanmıştır.[38,39]

COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİVİRAL İLAÇLARIN KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

COVID-19'a yönelik pandemi sürecinde temel olarak enfeksiyon kontrolü, etkili aşı geliştirme ve iyileştirme oranı yüksek farmakolojik yaklaşımlara odaklanılmıştır.[2] Potansiyel tedavi için COVID-19 enfeksiyonuna karşı spesifik bir antiviral ilaç veya aşı henüz bulunmamaktadır.[1,7,21] Virüs enfeksiyonunu azaltabilen nükleozid analogları gibi geniş spektrumlu antiviral ilaçlar ve HIV-proteaz inhibitörleri mevcut tedavi olarak kullanılmaktır.[21] COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların potansiyel kardiyovasküler yan etkilerinin ve diğer kardiyovasküler sistem ilaçlarıyla etkileşimlerinin de gözden geçirilmesi önemlidir.[1,7,21] Antiviral ilaçların COVID-19 tedavisinde kullanımına yönelik klinik araştırmalar devam etmekle birlikte ribavirin ve lopinavir/ritonavir, SARS-CoV-2 üzerindeki aktif bölge olan RNA polimeraza bağlanan iki ajandır.[21] Lopinavir/ritonavir RNA virüsünün replikasyonunu azaltırken, ribavirinin de benzer etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.[39] Uzun yıllardır hepatit C ve HIV tedavisinin bileşenleri olarak kullanılan ribavirin, doğrudan kardiyovasküler toksisiteye neden olmamakla birlikte; lopinavir/ritonavir özellikle başlangıçta QT uzaması veya kalbin iletim bozukluğu için risk altında olanlarda QT ve PR aralığının uzamasına ve atriyoventriküler blok oluşumuna neden olabilmektedir.[21,39] Bu nedenle tedavi öncesi ve sonrası izlemde hastanın EKG tetkikinin yapılması önerilmektedir. Hem ribavirin hem de lopinavir/ritonavir antikoagülan ilaç dozunu etkileme potansiyeline sahiptir. Ribavirin varfarin dozu üzerinde değişken etkiye sahipken; lopinavir/ritonavir antiaritmikler, kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar üzerinde doz azaltma veya ilaçlardan kaçınma gerektirebilmektedir.[21,39] Ayrıca, statinler lopinavir/ritonavir kombinasyonu ile etkileşime girme potansiyeline sahiptir ve birlikte uygulandığında miyopatiye neden olabilmektedir.[21,39] Bu nedenle atorvastatin ve rosuvastatin dâhil olmak üzere diğer statinlerin mümkün olan en düşük dozda uygulanması gerektiği önerilmektedir.[21,39]

Antiviral ilaçlara ek olarak, COVID-19 ilişkili komplikasyonları önlemek için immün sistem yanıtını değiştirebilen ikincil ilaçlar da araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, bir antimalaryal ajan olarak kullanılan klorokinin antiviral etkisi olduğunu göstermektedir.[21,33] Ancak, klorokin kardiyak yan etkileri olan bir ilaçtır, akut ve kronik miyokardiyal toksisite ve sol ventrikül hipertrofisi potansiyeline yol açabilir.[21,33] COVID-19 hastalarında ise sıklıkla yüksek doz ilaç kullanımına bağlı akut etkiler gelişebilmektedir. Klorokinin kardiyak toksisitesi, miyosit hüc-

relerinde lizozomal enzimlerin hücre içi inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülen kısıtlayıcı veya dilate kardiyomiyopati ve iletim anormallikleri ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır.[21,33] Klorokin, sodyum-potasyum-kalsiyum iyon kanallarını kapatarak QT mesafesinin uzamasına, atriyoventriküler blok, hasta sinüs sendromu, dal bloğu gelişimine neden olabilmektedir.[21,33] Ayrıca, özellikle QT mesafesini uzatan ilaç (amiodaron) ve kalp ileti sistemine etki eden ilaç (beta bloker, ivabradin, digoksin) kullanımı mevcut ise hastalar yakından izlenmeli, digoksinin kan düzeyini artırabileceği için ilacın kan düzeyi kontrol edilmelidir.[33]

COVID-19 HASTALARINDA HEMŞİRELİK YAKLAŞIMI

COVID-19 ve hemşirelik bakımı kapsamında hem ulusal hem de uluslararası literatürde bilgiler oldukça sınırlıdır. Semptom yükü oldukça fazla ve organ hasarıyla ilişkili komplikasyon riski yüksek COVID-19 hastalarının hemşirelik bakımında holistik yaklaşım benimsenmesi önemli bir gerekliliktir.[40] Bireylerin kapsamlı değerlendirilmesinde tıbbi ve sosyal öykünün alınması ilk aşamadır ve özellikle COVID-19'a spesifik dispne, yorgunluk, öksürük, kas-eklem ağrısı gibi semptomlar ve şikâyetler, eşlik eden komorbid durumlar, kullanılan ilaçlar, temas edilen kişiler sorgulanmalıdır.[40] Vücut sıcaklığı, kan basıncı, nabız değerleri, solunum hızı, derinliği ve şekli ve oksijen satürasyonu gibi yaşam bulguları ölçülmeli, hastaların tüm vücut sistemlerinin fiziksel değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastanın deri ve mukoza bütünlüğü incelenmeli; özellikle cilt rengi, elastikiyeti, periferal dolaşımın yeterliliği kontrol edilmeli ve kanama gibi bulgular izlenmelidir.[11,17]

COVID-19 hastalarında havayolu direncinde artma ve akciğer kompliyasında azalma gibi gaz değişimini azaltan durumlar öncelikli ele alınmalıdır.[1,36] Bazı hastalarda, enfeksiyon başlangıcında oksijenizasyon normal seyretse de sonrasında bozulma görülebilmektedir.[11,23] Oksijen destek tedavisi hipoksemiyi düzelterek solunum sıkıntısı ve hipokseminin neden olduğu sekonder organ hasarını hafifletebilmektedir.[17,40] Oksijen tedavisi öncesinde ve sırasında hastaların oksijen satürasyonu, bilinç durumu, kalp atım hızı, solunum hızı, sıklık, derinlik, siyanoz ve oksijen tedavisine bağlı gelişebilecek komplikasyonlar yakından izlenmelidir.[17,40] Akciğer fonksiyonlarının azalmasına ve oksijen satürasyonundaki değişimlere bağlı gelişen aktivite intoleransı ve tüm bu sorunların tetikleyebileceği derin ven trombozu, hiperglisemi, akut solunum yetmezliği sendromu, septik şok, metabolik asidoz, koagülopati, çoklu organ yetmezliği sendromu, stres ülserleri gibi potansiyel komplikasyonlar açısından da hastaların yakından izlenmesi önemlidir.[28] Ayrıca, aşırı volüm fazlalığı COVID-19 hastalarında hipokseminin kötüleşmesine neden olabilir, pulmoner eksüdasyonu azaltmak ve oksijenizasyonu iyileştirmek için, hastanın perfüzyonu sağlanırken günlük aldığı çıkardığı sıvı miktarının izlenmesi gerekmektedir.[17,40] Beslenme durumu açısından ise özellikle şiddetli stres durumundaki kritik COVID-19 hastaları yüksek risk altındadır. Hastalar 3-5 gün içerisinde enerji gereksiniminin en az %60'ını oral yoldan alamıyorsa veya ağız yoluyla beslenmeyi sürdüremiyorsa, enteral yolla beslenme uygulanabilmektedir.[28,35] Gastrointestinal fonksiyonlar ve aspirasyon risklerinin erken değerlendirilmesi ve bunun sonucunda zamanında enteral nütrisyon desteği sağlanması hastanın prognozu açısından önemlidir.[28,35]

Tedavi sürecinde başarısız olunan ve akciğer fonksiyonları ilerleyici şekilde bozulan COVID-19 hastaları hızla ARDS'ye ilerlemekte ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır.[19,28] Mekanik ventilatörde takip edilen COVID-19'lu hastaların solunum sayısı, tidal volümleri, kan gazı bulguları, yaşam bulguları, periferal oksijen satürasyonunun sürekli izlenmesi gerekmektedir.[17,35] Entübasyon tüpünün yeri, kaf basıncı, uygulama tarihinin kontrol edilmesi, trakeal sekresyonların gereksinim oldukça düzenli olarak aspire edilmesi, solunum devrelerinin ve nemlendirici filtrelerin sekresyonla tıkanmamasına dikkat edilerek bu sistemlerin temizliğine özen gösterilmesi önemlidir.[17,35] Havayollarının tıkanmasını önlemek için hastaların pozisyonları düzenli aralıklarla değiştirilmelidir.[17,35] Özellikle hastalara yüzüstü pozisyon vermeden önce hastaların orofaringeal ve endotrakeal sekresyonlarının temizlenmesi ve hastada gastrik beslenme tüpü var ise mide içeriğinin aspire edilmesi gerekmektedir. Ayrıca, ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesine yönelik hastanın yatak ba-

şının 30-45^0 yüksekte tutulması ve endotrakeal tüp kaf basıncının sürekli izlenerek 25-30 cmH_20 aralığında devam ettirilmesi gerekmektedir.[17,35]

Venöz ekstrakorporeal membran oksijenasyonu [extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)], şiddetli COVID-19 hastalarında tedavi sürecinde tercih edilen diğer dolaşım ve solunum desteği yöntemidir.[19,35] ECMO'daki hastada makinenin güç kaynağı ve oksijen bağlantısı, kanülün derinliği ve herhangi bir kanama ve ödem olup olmadığını tespit etmek için kanül bölgesini kontrol etme, işlem yapılan taraftaki alt bacakta şişkinlik olup olmadığını gözlemleme, dorsalis pedis arter nabzı, cilt sıcaklığı ve rengi gibi bulgulara dikkat ederek alt bacak bölgesini gözlemleme önemlidir.[19,35] COVID-19 tedavisinde ECMO uygulanmasında müdahale zamanına, kanama ve antikoagülan kullanımına, mekanik ventilasyon ile koordinasyona, erken rehabilitasyon eğitimine, komplikasyonları ele alma durumuna yakından dikkat edilmesi gerekmektedir.[19,35] Ayrıca, hastaların bilinç durumu, pupil refleksleri, nefes alıp verişi, kan basıncı, vücut sıcaklığı, kan oksijen satürasyonu, santral venöz basıncı, ortalama arteriyel basıncı ve arteriyel kan gazı sonuçları ve koagülasyon fonksiyonları gibi bulguları yakından izlenmelidir.[19,35]

COVID-19 hastalarında organ hasarı veya ilaç yan etkilerine bağlı komplikasyonların önlenmesi ve hızlıca tanımlanması gerekmektedir.[35] Miyokard hasarını, aritmi ve kalp yetersizliğini tespit etmek için hemodinamik izlem yapılması, hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, koroner kalp hastalığı gibi komorbid durumların izlenmesi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.[35] Özellikle sürekli yüksek ateş, solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ yetmezliği gibi semptomlar geliştiğinde COVID-19'un alevlenmesi konusunda dikkatli olunmalıdır.[35]

SONUÇ

Pandemi hâline gelen SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalarında kardiyovasküler komorbiditeler yaygın görülmekte ve mortalite ile ilişkili bulunmaktadır. Bununla birlikte, COVID-19'da virüsün kardiyovasküler sistem üzerine etkisine yönelik mekanizmalar belirsiz olmasına rağmen temelde miyokard hasarına neden olarak ciddi komplikasyonlara yol açabildiği görülmektedir. Bu nedenle, COVID-19 tedavisi sırasında kardiyovasküler sistemin korunması ve komplikasyonların önlenmesi amacıyla hemodinamik izlem ile belirti ve bulguların erken dönemde tanınması gerekli hemşirelik bakımının sağlanması ve sürdürülmesi için oldukça önemlidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin;* ***Tasarım:*** *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin;* ***Kaynak Taraması:*** *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin;* ***Makalenin Yazımı:*** *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Zehra Gök Metin;* ***Kaynaklar ve Fon Sağlama:*** *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin;* ***Malzemeler:*** *Merve Gülbahar, Zehra Gök Metin.*

KAYNAKLAR

1. Force ADT, Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33. [Crossref] [PubMed]
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020;10:24-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, Mok TYW, Lee S, Chu SYY, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). Thorax. 2003;58(8):686-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. Circulation. 2020 Mar 21. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941. Online ahead of print. [Crossref] [PubMed]
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. [Crossref] [PubMed]
6. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. Int J Cardiol. 2020;309:70-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. 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;49:129-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;91:264-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;2020:101623. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. J Am Heart Assoc. 2020;9(7):e016219. [Crossref] [PubMed]
14. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J. 2020;1-3. [PubMed]
15. Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. Nature. 2016;531(7592):118-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. Radiology. 2020;295(1):18. [Crossref] [PubMed]
17. Choi KR, Jeffers KS, Logsdon MC. Nursing and the novel coronavirus: risks and responsibilities in a global outbreak. J Adv Nurs. 2020;1-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl Med. 2003;348(20):1986-94. [Crossref] [PubMed]
19. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2017;21(1):234. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Golubev A, Moroz V, Sundukov D. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. General Reanimatology. 2012;8(4):13. [Crossref]
21. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60. [Crossref] [PubMed]
22. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;109(5):531-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. 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;323(13):1239-42. [Crossref] [PubMed]
24. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in case fatality rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. J Infect Dev Ctries. 2020;14(02):125-8. [Crossref] [PubMed]
25. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020; e201017. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):259-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. JAMA. 2015;313:264-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. JAMA. 2020 Mar 11. Doi: 10.1001/jama.2020.3633. Online ahead of print. [Crossref] [PubMed]
29. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. Intensive Care Med. 2020;1-3. [Crossref] [PubMed]
30. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019 -nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. 2020;63(3):364-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. Crit Care. 2017;21(1):305. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69. [Crossref]
33. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Aytekin V, Baykan OA, et al. [Turkish Cardiology Association consensus report: Covid-19 pandemic and cardiovascular diseases]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2020;48 Suppl 1:1-48.
34. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. [Inflammation endothelial dysfunction, cardiovascular biomarkers and sleep disordered breathing]. Turkiye Klinikleri Cardiol-Special Topics. 2018;11(1):47-53.

35. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020;1-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]

36. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Online ahead of print. [Crossref] [PubMed] [PMC]

37. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(102299):1054-62. [Crossref]

38. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv. 2018;2(22):3257-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]

39. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(1):219-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]

40. Ma J, Hu F, Sun HM, Chen J, Ding XB, Li J. Nursing experience of treating a critical ill patient with novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia by using ECMO. J New Med. 2020;30:74-7.