

Korona Virüs Hastalığı 2019 ve Kalp

Mahmut ULUGANYAN¹ 

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Kardiyoloji Departmanı, İstanbul, Turkey

Abstract

Corona virus disease 2019 (COVID -19) affect millions and is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2' (SARS-CoV-2). The presence of cardiovascular diseases (CVD) is associated with increased mortality and morbidity in patients with COVID-19. Additionally intensive care unit requirement is increased in patients with CVD. Even though the exact mechanism of cardiac involvement is not fully known, it is thought to be related with angiotensin converting enzyme (ACE)-2. That is why at the initial phase of the disease a big debate was present about the ACE inhibitor. Cardiac myocardial injury biomarker (troponin) level is increases during the disease period. Also there is fulminant myocardial cases present. Patients with CVD should be followed more meticulously if diagnosed or suspected with COVID-19.

Keywords: Corona virus disease 2019, cardiovascular, Angiotensin converting enzyme

Özet

Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) milyonlarca insanı etkileyen severe acute respiratory syndrome coronavirus-2' (SARS-CoV-2) ajanı ile meydana gelen bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda COVID-19 artmış ölüm ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda yoğun bakıma gidiş daha fazla olabilmektedir. COVID-19'da kardiyak tutulumun mekanizması tam olarak bilinmemek ile birlikte olası mekanizmalardan biri kardiyak tutulumu anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-2'nin aracılık ettiği'dir. Bundan dolayı hastalığın ilk safhalarında ACE inhibitörlerini kullanımı ile ilgili ciddi tartışılara yol açmıştır. COVID-19 sürecinde kardiyak troponin değerlerinde ılımlı artışlar sık görülmekle birlikte nadir olarak fulminan myokardit vakaları da bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların bulunması durumunda COVID-19 tanısı alan hastalar daha yakından ve dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Korona virüs hastalığı 2019;kardiyovasküler;Anjiyotensin dönüştürücü enzim

Cite this article as: Uluganyan M.Korona virüs hastalığı 2019 ve Kalp. Medical Research Reports 2020;3(Supp 1):44-50

Korona virüs hastalığı 2019 ve Kalp

Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) ilk tanıdan sonra global bir pandemiye dönüşmüştür. SARS-CoV-2 ajanı ile meydana gelen COVID-19, milyonlarca insanı enfekte etmiş ve yüzbinlerce hastanın ölümüne neden olmuştur (1, 2).

SARS-CoV-2 yeni bir zarflı RNA beta-korona virüsidir. SARS-CoV-2'nin yarasalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ara konak olarak Malayan pangolinine bulaştığı ve nihai olarak insana bulaştığı tahmin edilmektedir (3, 4).

SARS-CoV-2 temel olarak damlacık yolu ile bulaşmaktadır (1). Birçok olgu hastalığı hafif semptomlar ile geçirmektedir. Yaklaşık %14 hastada ciddi semptomlar olmakta ve %5 hasta ağır hastalık tablosuna yakalanmaktadır. COVID 19'da vaka-ölüm oranı (VÖO) ülkeler arasında ve yaş grupları arasında çok ciddi farklılık arz etmektedir. Genel VÖO %1.4 iken, 60 yaşın üzerinde oran çok hızlı olarak artmaktadır (2,5). Kardiyovasküler hastalığı olanlarda COVID-19 artmış ölüm ve morbiditeye yol açmaktadır. Komorbid hastalığı olmayanlarda VÖO %1 civarında iken eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olanlarda bu oran %11'e kadar çıkabilmektedir (1, 2). Kardiyovasküler hastalığı varlığı COVID 19'u

kötüleştirebilmekte ve yeni kardiyak komplikasyonlara yol açabilmektedir (6).

Kardiyovasküler hastalık ve COVID 19

İlk çalışmaların yayınlandığı Çinde yapılan bir kohort çalışmasında herhangi bir komorbiditenin olması vakaların %48'inde bulunur iken (ölenlerde %67'sinde), hipertansiyon (HT) %30'unda (ölenlerde %48), diyabet (DM) %19'unda (ölenlerde %31) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) %8'inde (ölenlerde %13) tespit edilmiştir (7). Çin sağlık komisyonunun verilerine göre COVID-19 tanısı alan hastaların %35'inin HT ve %17'sinin koroner arter hastalığı tanılı olduğu bildirilmiştir (8). Sekiz çalışmanın dahil edildiği ve 46248 hastayı içeren bir metaanalize göre COVID-19 hastalığında en sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla %17±7 ile HT, %8±6 ile DM ve %5±4 ile KVH olarak tespit edilmiştir (9). Öte yandan normal popülasyondaki HT, DM ve KVH prevalanslarının COVID-19 hastalığında görülen benzer olduğu ifade edilmiştir (6). Dolayısı ile bu durumun rastlantısal bir gözlem olduğu ifade edilmiştir. Ama daha önemli olarak hastalığın ciddiyetini DM ve HT varlığı 2 kat, kardiyovasküler hastalık varlığı 3 kat artırmakta ve yoğun bakım ihtiyacına yol açmakta olduğu gösterilmiştir (6). Bu durum komorbid hastalıkların prognostik önemini ve etkisini

göstermiştir. Bütün bu durumlar birlikte değerlendirildiği zaman şöyle bir sonuca ulaşılabilmektedir. Bu hastalıkların sık görülmesinin sebebi ileri yaş ile ilgili bir durum iken, mevcut hastalıkların varlığı COVID-19'un daha ağır klinik bir tablo ile seyretmesine sebebiyet verebilmektedir.

Çin'deki ilk vakalarda kardiyak enzimlerin artışı ile seyreden myokardiyal hasar tespit edilmiştir (1). Bu hastaların yoğun bakım ihtiyacı olanlarında kardiyak enzim yükselmesi, yeni elektrokardiyografik (EKG) veya ekokardiyografik (EKO) anormallik meydana gelmesi daha yüksek oranda tespit edilmiştir (10). Ölüm ile seyreden vakaların %46'sında hs-cTnI yükselmesi görülür iken yaşayanların sadece %1'inde artış tespit edilmiştir. Ölüm ile seyreden hastalarda günler içinde hs-cTnI seviyesi giderek artar iken yaşayanlarda enzim seviyeleri stabil seyretmiştir. hs-cTnI yükselmesi diğer inflamatuvar biyobelirteçler olan D-dimer, ferritin, interlökin-6 ve laktat dehidrogenaz yükselmesi ile paralellik seyretmiştir (11). hs-cTnI'deki yükselme izole myokardiyal hasardan ziyade sitokin fırtınası yada sekonder hemofagositik lenfositosisiye sekonder sistemik bir durum olduğunu göstermektedir (1, 11). Öte yandan izole fulminan myokardit ile seyreden, EKG'de ST yükselmesi, EKO'da global hipokinezi ve dilatasyon görülmesi, anjiyografik

olarak normal koronerlerin izlendiği kardiyak troponin ve NT-proBNP yükselmesi ile seyreden vakalarda bildirilmiştir (12, 13). Bu vakalarda intravenöz immünglobulin, ve steroid verilmiş ve birinde kardiyak destek cihazı takılmıştır. Takibinde bu hastalarda ventrikül fonksiyonları ve boyutları normale gelmiştir (12, 13). Mevcut verilere göre COVID-19'da fulminan miyokardit ve derin kardiyojenik şok insidansı çok düşüktür (1).

COVID-19'da kardiyak tutulumun mekanizması tam olarak bilinmemek ile birlikte olası mekanizmalardan biri kardiyak tutulumu anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin (ACE 2) aracılık ettiği'dir. Bir diğer olası potansiyel sebep T₁ ve T₂ yardım (helper) hücrelerinin yol açmış olduğu dengelenmemiş bir cevabın yol açtığı sitokin fırtınasıdır (1, 2, 14). Bir başka potansiyel mekanizma respiratuar disfonksiyon ve hipokseminin yol açtığı myokardiyel hücre hasarıdır (15). Yukarıda bahsedilen mekanizmaların tek tek veya hep birlikte kardiyak hasar meydana getirmeleri olası görülmektedir.

COVID 19 seyri sürecinde farklı kohortlarda kan basıncı ile ilgili farklı tespitler yapılmıştır. Çin'den yayınlanan ilk verilerde kritik derecede hasta olan ve ölenlerde kan basıncı yüksek tespit edilmiş iken Amerika'daki verilerde bu hasta

grubunda düşük tansiyon ve vazopresor ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir (16, 17). Yine COVID 19 hastalarının bir kısmı çarpıntı ile başvurabilmekte ve bunlarda hastalığın seyrinde taşikardiden bradikardiye ve asistoliye kadar çeşitli aritmiler meydana gelebilmektedir (2). Ve yine hastalığın sürecinde kullanılan medikasyonlar çeşitli aritmilere yol açabilmektedir. Bu aritmiler hipoksemi, metabolik bozulma, sistemik inflamasyon ve myokardite sekonder olarak gelişebilmektedir (2).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim ve COVID 19

ACE 2 membran bağlı bir aminopeptitazdır ve ACE homologudur (2). Anjiyotensin 2'yi anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür. Böylelikle renin anjiyotensin sistem ilişkili vazokonstriksiyonu dengeler. ACE 2 ayrıca kardiyovasküler ve immün sistemde önemli rol oynar (2, 18). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, viral yüzey sivri proteinin, insan ACE 2 reseptörüne bağlanarak oluşmaktadır (19). ACE 2 temel olarak bütün dokularda bulunmak ile birlikte en fazla aktiviteyi ileum ve böbrekte göstermektedir. Bunun dışında yağ dokusu, kalp, beyin kökü, akciğer (temel olarak tip 2 alveol hücreleri), damar yatağı, mide, karaciğer ve nazal ve oral mukozada bulunmaktadır (20, 21). ACE 2 reseptörlerinin bu yaygın bulunuşu COVID

19'un yaygın organ tutulumunu açıklayabilmektedir. Akciğerde bulunan ACE 2 reseptörleri temel portal giriş yeridir (2). SARS-CoV-2 temel olarak alveol epitel hücrelerine saldırır ve respiratuar semptomlara yol açar. ACE 2 kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha yüksek oranda eksprese olmaktadır (1, 22). Bundan dolayı semptomlar kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha ciddi seyretilmektedir (22). ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) HT, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gibi geniş bir kardiyovasküler hastalık yelpazesinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar temel olarak ACE 2 seviyelerini artırmaktadır. COVID-19'un başlangıcından itibaren ACE inhibitörleri ve ARB'ler sorgulanmıştır ve bu ilaçların COVID-19 tanısı alan hastalarda devam edilip edilmemesi tartışılmıştır. Her ne kadar SARS-CoV-2 hücre içine ACE 2 üzerinden girse de, akut akciğer hasarına karşı ACE 2'nin koruyucu olduğu görülmektedir. Bir fare deneyinde SARS-CoV diken proteinin ACE 2ye bağlanması ACE 2 aşağı doğru regülasyonuna (downregülasyon) ve bunu takiben pulmoner ödeme neden olduğu ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya yol açtığı görülmüştür (1). Yine başka fare deneyinde ACE olmayan farelerde ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonun meydana geldiği gösterilmiştir (23).

Bundan dolayı yüksek enfeksiyon ajanı ACE 2 vasıtası ile konağı enfekte etse de yüksek ACE 2 seviyeleri hastalığın olumsuz etkilerini nötralize edebileceği düşünülmektedir (24). ACE 2 ve Losartanın SARS-CoV nedenli akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (25, 26). COVID-19 tanılı hastanede yatan ve ayakta tedavi gören hastalarda Losartan kullanımının akciğer hasarını azaltıp azaltmayacağını göstermek için çalışmalar devam etmektedir (27, 28). Ulusal ve uluslararası tüm kardiyoloji dernekleri halihazırda ACE inhibitörü/ARB kullananlarda ilacın kesilip başka bir tedaviye geçilmesini önermemektedir. ACE inhibitörü ve ARB ile mevcut tedavinin devamı önerilmektedir.

COVID-19 ve Myokardiyel enfarktüs

COVID-19 sürecinde diğer bir önemli konu akute myokardiyel enfarktüstür. COVID-19 sürecinde sistemik enfeksiyon

myokardiyel oksijen arz talep bozulmasına yol açarak akut myokardiyel hasara sebebiyet verebileceği gibi, shear stresi artırarak plak rüptürüne yol açabilir. Öte yandan sistemik enfeksiyonun yol açtığı artmış protrombotik ortam myokardiyel enfarktüse yol açabilir (6). Teorideki bu durumun sahada ne kadar myokardiyel enfarktüse yol açtığı ile ilgili elimizde dökümente veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak COVID-19 gerçek zamanlı bir pandemi olmaya devam etmektedir. COVID-19 hastalarında kardiyovasküler hastalık mevcudiyeti önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda yoğun bakıma gidiş daha fazla olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların bulunması durumunda COVID-19 tanısı alan hastalar daha yakından ve dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. ACE inhibitörü/ARB'ler ile tedavi, klinik gereklilik durumuna göre devam edilmesi önerilmektedir.

Disclosure of funding sources: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

Kaynakça

1. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141: 1648-1655.
2. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* 2020; 126: 1443-1455.
3. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.

Uluganyan M. Korona virüs hastalığı 2019 ve Kalp

4. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol* doi: 0.1016/j.cub.2020.03.022.
5. 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* doi: 10.1001/jama.2020.2648.
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(3):247-250. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.
8. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
9. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.
12. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
13. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, Wang LF, Gao H, Wang Y, Dong CF, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection* 2020; 2020030180. doi: 10.20944/preprints202003.0180.v1
14. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, Lit LCW, Hui DSC, Chan MHM, Chung SSC, Sung JY. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol* 2004; 136: 95–103.
15. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
16. 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. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
17. 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. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
18. Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci* 2004; 25: 291–294
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Marcel A. MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280.
20. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann Tallant E, Smith RD, Chappell MC. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming Enzymes and receptors. *Kidney Int* 2005; 68: 2189–2196.
21. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor Blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605–2610.

Uluganyan M. Korona virüs hastalığı 2019 ve Kalp

22. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* 2012; 2012: 256-294.
23. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, Oliveira-dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; 417: 822–828.
24. Vaduganathan, M, Vardeny, O, Michel, T, McMurray, JJV, Pfeffer, MA, Solomon, SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1653–1659.
25. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112–116.
26. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Zhong Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11: 875–879.
27. Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04311177. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177>. March 17, 2020. Accessed March 21, 2020.
28. Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04312009. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>. March 17, 2020. Accessed March 21, 2020.