

# COVID-19 GEÇİRMİŞ HASTALARDA ARTERYEL SERTLİĞİN HASTALIK CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

## THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFFNESS AND DISEASE SEVERITY IN PATIENTS WHO HAVE HAD COVID-19

Lütfullah CANDAN<sup>1</sup>, Merih KUTLU<sup>2</sup>, Mürsel ŞAHİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

### ÖZET

**AMAÇ:** COVID-19 ile ilişkili hedef organ hasarının patogenezinde endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Güçlü inflamatuvar hasara bağlı kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında, hastalığı ayakta geçirenlere göre daha sık görülmektedir. Bu çalışmayı COVID-19 geçirmiş hastalarda enfeksiyon ciddiyeti ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin, gelecekteki KV olayların bir öngördürücüsü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Hastalar COVID-19 şiddetine göre yoğun bakımda yatan (ağır grup) ve hastalığı ayakta geçiren (hafif grup) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya kontrol grubu olarak COVID-19 geçirmemiş hastalar alındı. Hastaların enfekte iken bakılan biyokimyasal parametreleri ise retrospektif olarak hastane veri tabanından elde edildi. Tüm grupların arteriyel sertlik ve ekokardiyografik ölçümleri COVID-19 enfeksiyonu sonrası ilk 1 ay içinde yapıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya 27'si kontrol, 32'si hafif ve 25'i ağır hastalık grubunda olmak üzere toplam 84 hasta alındı. Tüm popülasyonun yaş ortalaması 48.68±12.9 olup 58'i (%69) erkekti. AS ölçümlerinde elde edilen ortalama pulse wave velocity değerleri kontrol grubunda 8.02 m/s, hafif hastalık grubunda 8.07 m/s, ağır hastalık grubunda ise 8.75 m/s idi. Yoğun bakımda tedavi gören ağır hasta grubunun AS değerleri, kontrol ve hafif hasta grubuna göre daha yüksek olarak izlendi (sırasıyla p=0.007, p=0.008). Ancak hafif hastalık geçirenlerle kontrol grubu arasında AS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.681).

**SONUÇ:** Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçiren hastaların arteriyel sertlik değerlerini daha yüksek bulduk. Bu sonuç abartılı ve kontrolsüz inflamasyona sekonder endotel hasarı ile açıklanabilir. Bu nedenle böyle hastalarda yüksek PWV değerleri, gelecekteki kardiyovasküler olayların bir öngördürücüsü olarak kullanılabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** COVID-19, Arteriyel Sertlik, Endotel Hasarı, İnflamasyon.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of target organ damage associated with COVID-19. In patients with COVID-19, cardiovascular (CV) complications due to strong inflammatory damage are more frequently observed in intensive care unit patients compared to outpatients. In this study, we aimed to investigate whether the relationship between the severity of COVID-19 infection and arterial stiffness (AS) could be a predictor of future CV events, in patients who had COVID-19 infection.

**MATERIAL AND METHODS:** Patients were divided into two groups as those admitted to the intensive care unit (severe group) and outpatients (mild group), based on the COVID-19 severity. Patients without COVID-19 were included in the study as a control group. The biochemical parameters of the patients were obtained retrospectively from the hospital database. AS and echocardiographic measurements for all groups were performed within the first month after COVID-19 infection.

**RESULTS:** A total of 84 patients, 27 of whom were in the control, 32 in the mild disease and 25 in the severe disease groups, were included in the study. The mean age of the study population was 48.68±12.9 years, and 58 (69%) were male. The mean pulse wave velocity values obtained in AS measurements were 8.02 m/s in the control group, 8.07 m/s in the mild disease group and 8.75 m/s in the severe disease group. AS value of patients with severe disease who were treated in intensive care unit was significantly higher compared to controls and those with mild disease (p=0.007, p=0.008, respectively). However, there was no statistically significant difference in AS values between the patients with mild disease and control group (p=0.681).

**CONCLUSIONS:** In our study, we found higher arterial stiffness values in patients who had severe COVID-19 infection. This result may be explained by endothelial damage secondary to exaggerated and uncontrolled inflammation. Therefore, high pulse wave velocity values in such patients may be used as a predictor of future cardiovascular events.

**KEYWORDS:** COVID-19, Arterial stiffness, Endothelial damage, Inflammation.

**Geliş Tarihi / Received:** 04.11.2023

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21.12.2023

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm. Dr. Lütfullah CANDAN

İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

**E-mail:** lutfullahcandan@hotmail.com

**Orcid No (Sırasıyla):** 0000-0001-6384-8007, 0000-0001-5331-8563, 0000-0003-0245-2038

**Etik Kurul / Ethical Committee:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu (2020/372).

## GİRİŞ

COVID-19 hastalarının baskın klinik tablosu viral pnömoni olmasına rağmen, miyokard hasarı, kalp yetmezliği (KY) ve tromboembolizm gibi kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) sıklıkla izlenmektedir (1). İleri yaş ve eşlik eden hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler COVID-19'a yatkınlığı, hastaneye yatışı ve mortaliteyi artırmaktadır (2). Kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar güçlü inflamatuvar hasara bağlı olarak kritik şiddetteki COVID-19 hastalarında, hafif şiddetteki hastalara göre daha sık görülmektedir (3). COVID-19 ile ilişkili hedef organ hasarının (HOH) patogenezinde endotel disfonksiyonunun önemli bir rolü vardır.

COVID-19 hastalarındaki histopatolojik çalışmalarda, endotel hücrelerinin doğrudan viral invazyonla endotelit, subintimal inflamasyon, ödem ve dolaşım sisteminde tromboz ile vasküler remodellinge neden olduğu gösterilmiştir (1). Vasküler sistemdeki remodelling ile başlayan endotel disfonksiyonu ise organlarda bozulmuş mikro dolaşıma neden olabilir (4). Endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan arteriyel sertlik (AS) artışı arteriyel duvarın kalınlaşması ve elastik özelliğini kaybetmesi sonucu gelişen, kompleks, inflamatuvar ve ilerleyici bir süreçtir (5). AS artışının böbrek hastalığı, inme, miyokart enfarktüsü, KY gibi birçok vasküler hastalıkta HOH'ı ile ilişkili olduğu ve artmış KV olayların öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (6). Özellikle kritik COVID-19 hastalarında görülen sitokin fırtınası, hipoksi ve hemodinamik bozukluklar gibi sebeplerle vasküler endotelial sistemde gelişen remodellingin ateroskleroza ve vasküler yaşlanmayı hızlandırabileceği ve/veya önceden var olan AS'yi artıracığı tahmin edilmektedir (7). COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda, enfeksiyon şiddeti ile AS arasındaki olası ilişkinin gelecekteki KV olayların öngördürücüsü olabileceği düşüncesi ile bu çalışma planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma Popülasyonu

Prospektif gözlemsel çalışmamıza, izolasyon günlerini tamamladıktan sonraki ilk 1 ay içinde polikliniğe başvuran ve SARS-Cov-2 PCR sonucuna göre çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ardışık 65 hasta alındı. 18 yaş altı ve

70 yaş üstü olan, gebelik ve malignitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ekojenitesi iyi olmayan, kalıcı atriyal fibrilasyonu, kronik KY (SoV-EF < %50), kronik böbrek hastalığı (eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ve geçirilmiş miyokard infarktüsü ya da aortakoronar by-pass operasyonu öyküsü olan 9 hasta çalışma dışı bırakılarak, çalışmaya 57 hasta ile devam edildi. COVID-19 PCR (+) ve hastaneye yatış gerektirmeyen asemptomatik/hafif şiddetteki 32 hasta Grup 1, yoğun bakım yatış öyküsü olan orta/ciddi/kritik şiddetteki 25 hasta Grup 2 ve COVID-19 PCR (-) olan 27 hasta ise kontrol grubu (Grup 3) olarak çalışmaya alındı. Her üç grupta biyokimyasal tetkikler, ekokardiyografik (EKO) incelemeler ve AS ölçümleri yapılarak gruplar birbiriyle karşılaştırıldı.

### Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Elde Edilmesi

Hastaların taburculuk sonrası ortalama 1. ayda yapılan kontrollerinde demografik verileri alındı. Mevcut kronik hastalıkları ve sigara kullanımını kaydedildi. Hastaların biyokimya sonuçları ise COVID-19 nedeniyle hastaneye yattıkları dönemden geriye dönük incelenmesi ile elde edildi.

### Arteriyel Sertlik Ölçümleri

Arteriyel sertlik ölçümünde SphygmoCor sistem (ArtCor, Sydney, Australia) cihazı kullanıldı. Cihazın kalibrasyonu için brakial kan basıncı, boy ve kilo ölçümü alındı. Ardından kalem tipi aplasyon tonometrisi ile sağ radyal arter nabız dalgası elde edildi ve pulse wave velosite (PWV) ölçümü için hastalara cihazın elektrokardiyografi (EKG) leadleri bağlandı. Karotis-femoral PWV ölçümü için önce karotis, hemen sonrasında da femoral arterden EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı alındı. Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması otomatik olarak alındı.

### Ekokardiyografi Ölçümleri

Tüm hastalara Philips Epiq7 (Andover, MA, ABD) X5 dönüştürücü EKO cihazı ile hastaneden taburcu olduktan ortalama 1 ay sonra deneyimli bir kardiyolog tarafından EKO incelemesi yapıldı. EKO görüntüleri, standart transdüser pozisyonları ile parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, üç ve dört boşluk görüntülerden kaydedildi. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği Kılavuzu'nun önerilerine uygun olarak ölçüldü (8).

## Etik Kurul

Çalışma Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu "Lütfullah CANDAN-2020-12-11T14-02-44" formunun onayı ve ardından Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun 2020/372 protokol numarası ile onayını takiben dünyada aşı çalışmalarının başlamadığı 21.12.2020 - 01.03.2021 tarihleri arasında, Helsinki deklarasyonuna uygun olacak şekilde yapıldı. Çalışmaya dahil olan tüm hastalara çalışmanın amacı ve detayları hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

## İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin analizi SPSS 23.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler niteliksel değişkenler için sayı (n), yüzde (%), ölçümsel değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız üç grup arasında ölçümsel değişkenler için normal dağılıma uyan verilerde One-Way ANOVA testi, normal dağılıma uymayan verilerde ise Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırma yapıldı. Post-hoc analizler Mann-Whitney U testi ile elde edilerek Bonferroni düzetmeli p değeri kullanıldı. Bağımsız gruplarda niteliksel değişkenler ki-kare testi karşılaştırıldı. İstatistiksel önemlilik seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $48.68 \pm 12.9$  olan toplam 84 hasta alındı. Tüm popülasyonun 58'i (%69) erkek, 26'sı (%31) kadındı. 30 (%35,7) hastada HT, 10 (%11,9) hastada DM, 11 (%13,1) hastada koroner arter hastalığı (KAH) mevcut olup, 11 (%13,1) hasta sigara içmekteydi. Grupların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 1'** de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Demografik veriler

	Grup 1 (n: 32)	Grup 2 (n: 25)	Grup 3 (n: 27)	Toplam (n: 84)	p*
Yaş (yıl)	42.94±9.35	52.00±13.09	52.41±13.9	48.68±12.9	0.005
Erkek n (%)	19 (%59.4)	21 (%84)	18 (%66.7)	58 (%69)	0.130
Kadın n (%)	13 (%40.6)	4 (%16)	9 (%33.3)	26 (%31)	0.130
Boy (cm)	169.09±8.73	172.1±8.8	168.56±8.37	169.8±9.2	0.386
Kilo (kg)	80.03±13.5	81.1±12.4	80.3±13.5	79.0±13.15	0.310
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	26.3±3.91	27.12±3.47	28.25±4.55	27.17±4.06	0.268
HT n (%)	7 (%21.9)	12 (%48)	11 (%40.7)	30 (%35.7)	0.1
DM n (%)	1 (%3.1)	6 (%24)	3 (%11.1)	10 (%11.9)	-
KAH n (%)	1 (%3.1)	4 (%16)	6 (%22)	11 (%13.1)	-
Sigara n (%)	1 (%3.1)	1 (%4)	7 (%25.9)	11 (%13.1)	-

\*Anlamlılık düzeyi:  $p < 0.05$  VKI: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HPL: Hiperlipidemi

Grupların AS (ortalama PWV) ve EKO sonuçları **Tablo 2'**de gösterilmiştir. Hastaların ortalama PWV değerleri ise  $8.25 \pm 1.21$  olarak tespit edildi. Grup 1'in ortalama PWV değeri  $8.07 \pm 1.35$  m/s, grup 2'nin  $8.75 \pm 1.19$  m/s, grup 3'ün ise  $8.02 \pm 0.93$  m/s olarak bulundu. Grup 2'nin ortalama PWV değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p = 0.009$ ).

**Tablo 2:** Arteriyel Sertlik ve Ekokardiyografi sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p*
PWV m/s(ort.)	8.07±1.35	8.75±1.19	8.02±0.93	0.009
SoAÇ (mm)	34.25±3.23	36.12±4.00	34.15±3.17	0.073
SoVSSÇ (mm)	31.88±4.32	32.52±4.53	30.15±3.05	0.093
SoVDSÇ (mm)	45.03±5.22	46.80±5.27	45.56±3.95	0.702
IVS (mm)	9.88±1.54	11.44±1.75	10.85±1.83	0.003
PW (mm)	9.44±1.19	10.88±1.61	9.93±1.26	0.001
SoV-EF (%)	63.9±3.04	57.40±6.94	60.74±7.03	<0.001
SoV-DD	0.53±0.52	0.92±0.27	0.51±0.50	0.003
SoV-MPI	0.36±0.12	0.55±0.12	0.37±0.11	<0.001
SoV-GLS	-20.86±2.29	-17.26±2.86	-19.72±2.35	<0.001

\*Anlamlılık düzeyi:  $p < 0.05$  PWV: Pulse Wave Veloviste, SoAÇ: Sol atriyum Çapı, SoVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, SoVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, SoV-EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SoV-DD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu, SoV-MPI: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi, SoV-GLS: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain

Çalışmamızda grupların laboratuvar sonuçları **Tablo 3'**te, 3 grup arasında anlamlı çıkan tüm değerlerin ikili post-hoc analizlerinin sonuçları ise **Tablo 4'**de gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Laboratuvar sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p*
Hemoglobin (g/dL)	14.2±1.15	12.9±1.88	14.98±17.4	<0.001
Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	6.59±1.93	11.9±4.48	7.63±2.09	<0.001
Lenfosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1.93±0.68	0.94±0.63	2.49±0.65	<0.001
Nötrofil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	3.62±1.37	10.6±4.8	4.14±1.70	<0.001
Trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	238.63±536	260.04±76.19	252.44±62.09	0.437
Kreatinin (mg/dL)	0.82±0.20	1.06±1.06	0.84±0.17	0.360
C Reaktif Protein(mg/L)	13.7±15.66	139.30±79.32	2.43±2.35	<0.001
hs-Tn-T (ng/L)	4.03±1.78	14.79±15.54	3.00±0	<0.001
Glukoz (mg/dL)	97.44±22.6	140.52±45.6	105.59±17.4	<0.001
LDL Kolesterol (mg/dL)	121.97±41.5	136.04±35.5	119.74±39.5	0.271

\*Anlamlılık düzeyi:  $p < 0.05$  hs-Tn-T: Yüksek duyarlılık troponin T, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Grup 1 ve Grup 3 arasındaki PWV değerlerinde istatistiksel olarak fark yoktu ( $p = 0.681$ ). PWV değerleri Grup 1-Grup 2 ve Grup 2-Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla  $p = 0.008$  ve  $p = 0.007$ ). Tüm gruplar arasındaki ikili post-hoc karşılaştırmada SoV-EF değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Grup 1- Grup 2 arasında  $p < 0.001$ , Grup 1- Grup 3 ve Grup 2- Grup 3 arasında ise  $p = 0.013$ ). SoV-GLS değerleri Grup 1- Grup 3 arasında benzerdi ( $p = 0.087$ ). Ancak Grup 1- Grup 2 ve Grup 2- Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p < 0.001$  ve  $p = 0.001$ ).

**Tablo 4:** 3 Grup arasında anlamlı çıkan sonuçların 2'li Post-hoc analizleri

	Grup 1-Grup 3	Grup 2-Grup 3	Grup 1-Grup 2
	p*	p*	p*
PWV	0.681	0.007	0.008
SoV-EF	0.013	0.013	<0.001
SoV-GLS	0.087	0.001	<0.001
SoV-MPI	0.856	<0.001	<0.001
SoV-DD	0.923	0.002	0.002
IVS	0.034	0.198	0.001
PW	0.198	0.023	<0.001
hs-Tn-T	<0.001	<0.001	<0.001
CRP	<0.001	<0.001	<0.001
Lenfosit	0.001	<0.001	<0.001
Lökosit	0.042	<0.001	<0.001
Nötrofil	0.071	<0.001	<0.001
Glukoz	0.024	0.001	<0.001

\*Anlamlılık düzeyi: p&lt;0.0167

PWV: Pulse Wave Velosite, SoV-EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SoV-DD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu, SoV-MPI: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performan İndeksi, SoV-GLS: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain, IVS: İntervenriküler septum kalınlığı, PW: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, CRP: C Reaktif Protein, hs-Tn-T: Yüksek duyarlılık troponin

## TARTIŞMA

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların taburculuk sonrası ilk 1 ayda yapılan AS ve EKO sonuçlarını değerlendirdik. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının AS ölçümleri, EKO bulguları ve laboratuvar değerleri hastalığı hafif geçirenlere ve kontrol grubuna göre farklı idi. Güçlü inflamatuvar hasarın olduğu ağır şiddette COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, hastalık şiddetiyle ilişkili olarak daha yüksek PWV değerleriyle saptanan AS artışı vardı. Ayrıca yoğun bakımda takip edilen ağır hastaların EKO incelemelerinde, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmayla birlikte subklinik miyokardiyal deformasyon daha sık ve hastalık şiddetiyle ilişkili idi. Bu sonuç ağır hastaların COVID-19 sonrası dönemde HOH'ı ve kötü KV sonuçları yönünden sıkı takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Yoğun inflamasyonun olmadığı hafif gruptaki COVID-19 hastalarında PWV değerlerinin kontrol grubuyla benzer olması, hastaların daha genç ve ek hastalıklarının daha az olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Schnaubelt ve ark. yaş, cinsiyet ve komorbiditelerden bağımsız olarak COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda daha yüksek PWV değerleri bulmuşlardır (5). Kumar ve ark. COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyeti ile PWV artışının birlikteliğini göstermişlerdi (9). Szeghy ve ark. COVID-19 ile enfekte olan genç erişkinlerde saptanan karotis intima-media kalınlığı ve AS artışının, vasküler remodelling ve yaşlanmaya yol açarak gelecekte KV olay riskini artırdığını belirtmişlerdir. Akut miyokart hasarı, yüksek duyarlılık troponin (hs-Tn)'in referans aralığının üst sınırından yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (10).

Akut kardiyak hasar gelişen hastalarda malign aritmi, akut böbrek hasarı, ARDS insidansı ve mortalite oranları, kardiyak hasarı olmayan hastalardan daha yüksektir (10). COVID-19 tanılı hastaların hastanede yatışları sırasında Tn düzeylerinde yükselme sıklıkla izlenmekte ve bu yüksek miyokardiyal hasar ile ilişkili mortalite oranları, ileri yaş, diyabetes mellitus ve kronik pulmoner hastalıkla ilişkili mortaliteden daha yüksek bulunmuştur (11). 1527 COVID-19 hastasıyla yapılan altı çalışmanın meta-analizinde, hastaların %8'inde akut miyokart hasarı tespit edilmiş, bu riskin ciddi gruptaki hastalarda hastalığı hafif geçirenlere göre 13 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda miyokart hasarı göstergesi olarak hs-Tn-T yüksekliği kritik gruptaki hastalarda daha sık izlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.

Inflamatuvar kardiyomyopati, ventriküler negatif remodelling ile ilişkili kardiyak disfonksiyon olarak tanımlanır. Etiyolojide çoğunlukla viral enfeksiyonlar ve daha az sıklıkta bakteriyel enfeksiyonlar, toksik maddeler, ilaçlar ve sistemik immün aracılı hastalıklar vardır. Virüsler kalbe doğrudan ya da sitokin fırtınası veya otoimmüniteye bağlı dolaylı olarak miyokardiyal hasar ile SoV disfonksiyonu, KY veya aritmeye neden olabilir (13). Bazı hastalar rezidüel miyokart hasarı olmadan iyileşirken, bazılarında dilate kardiyomyopati gelişebilir (14).

Ludwig ve ark. miyokardiyal hasarı olan 18 COVID-19 hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, EKO'da SoV-EF'nin hafif %52.5, SoV-GLS ise yüksek oranda %-11.2 azaldığını tespit etmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SoV-GLS'nin SoV-EF'den daha yüksek oranda azaldığı görülmüştür. Giustino ve ark. hastaların %62.3'ünde miyokart hasarı olduğu, miyokardiyal hasarı olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında, daha yüksek inflamatuvar biyobelirteçler, daha sık global SoV disfonksiyonu tespit edilmiştir. Miyokart hasarı olmayan, miyokart hasarı olan ancak EKO'da yapısal ve işlevsel disfonksiyonu olmayan ve miyokart hasarıyla birlikte EKO'da yapısal ve işlevsel disfonksiyonu olan hastaların hastane içi mortalite oranları sırasıyla %5.2, %18.6 ve %31.7 bulunmuştur. Bu nedenle miyokart hasarı olan COVID-19 hastalarında EKO bulguları yararlı prognostik bilgiler sağlayabilir (16).

Çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda diğer gruplara göre: SoV-EF'de azalma, SoV-GLS'de miyokardiyal deformasyon, SoV-diastolik fonksiyonlarda bozulma, SoV-MPI'de artış izlenmiş, bu durum hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. SoV-GLS, SoVDD ve SoV-MPI'nin kontrol grubu ve hafif gruptaki hastalar arasında benzer olmasının nedeni, hafif gruptaki hastaların COVID-19 ile enfekte olmalarına rağmen daha genç yaşta ve ek hastalıklarının daha az olmasıyla ilişkili olabilir. Kontrol grubunda hafif gruptakilere göre KAH'nın daha sık olması, azalmış SoV-EF'nin istatistiksel olarak anlamlı olmasını açıklayabilir.

COVID-19'da viral infeksiyonun neden olduğu abartılı ve kontrolsüz inflamatuvar konak yanıtı hastalık şiddetinde ve kötü prognozda rol oynayan en önemli süreçtir (17). Bu inflamatuvar yanıtta rol oynayan pek çok farklı molekül olsa da ağır hastalık tablosu ve mortalite ile en belirgin ilişkisi bulunan akut faz proteini CRP'dir (18). Çalışmamızda CRP yüksekliği kritik grupta daha sık izlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.

COVID-19 infeksiyonu geçiren özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositoz daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda lökositoz ek olarak nötrofillerde artış, lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir (19). Çalışmamızda lenfopeni kritik grupta daha sık izlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kritik gruptaki hastalarda lökositoz ve nötrofili diğer iki gruptaki hastalardan daha sık izlenmiş, ancak hafif hastalık geçirenlerle kontrol grubu arasında lökositoz ve nötrofili açısından farklılık saptanmamış ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır.

Çalışmamız COVID-19 infeksiyonu için yoğun bakım yatışı olan hastalarda güçlü inflamatuvar hasara bağlı olarak ciddi oranda biyokimyasal anormallikler, subklinik miyokardiyal hasar ve AS artışı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; Arteryel sertlik artışı, sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmayıp, rezidü sistemik inflamasyon ve prokoagülan aktivite ile artmış aterosklerotik yüke bağlı HOH ile ilişkili birçok KV olayı öngördüğünden, özellikle ağır COVID-19 infeksiyonu geçiren ve AS artışı olan hastalar yakından izlenmelidir.

• Yüksek duyarlıklı-Tn-T yüksekliğiyle öngörülen miyokardiyal hasarın, EKO'da SoV sistolik ve diastolik fonksiyonlarında bozulma ve SoV-GLS'de azalma ile subklinik miyokardiyal deformasyonun gösterildiği ağır COVID-19 infeksiyonu geçiren hastalar, klinik KV olaylar açısından yakın takip edilmelidir.

• COVID-19 infeksiyonu geçiren ve akut miyokart hasarı olan hastaların kronik inflamatuvar kardiyomiyopatiye geçiş sıklığının, rol oynayan faktörlerin ve yüksek riskli hastaların belirleneceği, bunun sonucunda da hem progresyonu önlemeye yönelik hem de erken tanı ve tedavi iyileştirilmesi yapabilecek yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise; çalışmamız tek merkezliydi ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı rölatif olarak azdı. Ayrıca COVID-19 semptomlarına göre oluşturulan gruplar arasında yaş açısından farklılık olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların, COVID-19 infeksiyonu öncesi AS ve miyokardiyal hasarın bilinmemesi çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca kontrol grubu ve ağır grubundaki Mİ geçirmemiş ancak koroner arter hastalığı olan hastaları çalışmamızdan dışlamadık.

Çalışmamızda <55 yaş hastaların dahil edildiği gruplar arasında arteryel sertlik açısından fark olup olmadığı ile ilgili alt grup analizi yapmak istedik ancak hasta sayısı yetersiz olduğu için değerlendiremedik. Çoklu değişken analizleri, korelasyon analizleri gibi ileri istatistiksel değerlendirmeler açısından çalışmamızın gücünün zayıf olduğu kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Fuchihata M, Maeda N, Toda R, et al. Characteristics of corneal topographic and pachymetric patterns in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58(2):131-8.
2. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Public Health—Seattle and King County, EvergreenHealth, and CDC COVID-19 Investigation Team. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2005-11.
3. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818.

- 4.** Jud P, Gressenberger P, Muster V, et al. Evaluation of Endothelial Dysfunction and Inflammatory Vasculopathy After SARS-CoV-2 Infection-A Cross-Sectional Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:750887.
- 5.** Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med.* 2021;290(2):437-443.
- 6.** Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-41.
- 7.** Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol.* 2022;107(7):694-707.
- 8.** Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
- 9.** Kumar N, Kumar S, Kumar A, et al. The COSEVAST Study Outcome: Evidence of COVID-19 Severity Proportionate to Surge in Arterial Stiffness. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(10):1113-1119.
- 10.** Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol.* 2022;107(7):694-707.
- 11.** Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10.
- 12.** Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-38.
- 13.** Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):169-93.
- 14.** Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020;10(1):51.
- 15.** Ludwig T WT, Curta A, Bieber S, et al. Myocardial Inflammation and Dysfunction in COVID-19-Associated Myocardial Injury. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):e012220
- 16.** Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2043-55.
- 17.** Iwasaki M, Saito J, Zhao H, et al. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation.* 2021;44(1):13-34.
- 18.** Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2174-79.
- 19.** Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791-96.