



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 314-318

Covid-19 Enfeksiyonu Geçirmiş ve İyileşmiş Hastalarda Kronotropik Yetersizliğin ve Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

The Evaluation of Chronotropic Incompetence and Cardiac Functions in Patients Recovered from Covid-19 Disease

Sedat Tas^{1*}, Ümmü Taş²

¹Department of Cardiology, Manisa City Hospital, Manisa, Turkey

²Department of Cardiology, Manisa Merkezefendi State Hospital, Manisa, Turkey

e-mail: sedattas2000@yahoo.com ummu.tas@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8086-1318

ORCID: 0000-0002-3725-2944

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sedat Tas

Gönderim Tarihi / Received:08.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 16.05.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1084726

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş ve iyileşmiş hastalarda kronotropik yetersizliğin ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesiyle Covid-19 enfeksiyonunun kalp üzerinde ne tür etkileri olduğunu ve kalbin egzersiz testine kronotropik cevabının ne boyutta olduğunu anlamak ve Covid-19 enfeksiyonunun uzun dönem kardiyovasküler sistem etkilerini saptamak.

Gereç ve yöntemler: 1 Şubat 2021 ve 1 Mayıs 2021 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran, Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği laboratuvar verileri ile kesinleşmiş ve iyileştikten sonra şikayetleri devam eden ve çalışma kriterlerine uyan 30 hasta alındı. Kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 60 kişi alındı. Hastaların kardiyoloji rutin değerlendirmesinde her hastaya yapıldığı gibi boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü ve her hastaya 12-derivasyonlu elektrokardiyografi çekildi ve sonrasında ekokardiyografileri ve takiben egzersiz stres testleri yapıldı. Kronotropik yetersizlik (KY), kronotropik indeks (Kİ), kalp hızı rezervi (KHR) ve ekokardiyografik veriler hesaplandı. Kronotropik indeks ≥ 8 normal olarak kabul edildi. Ardından 2 grup arasında değişkenler karşılaştırıldı.

Bulgular: Covid-19 sonrası şikayetleri devam eden hastalarda kardiyoloji polikliniğine başvuru sırasında, kontrol grubuna kıyasla kronotropik yetersizlik ve anormal kronotropik indeks oranı sırasıyla anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,002$; $p<0,001$), kalp hızı rezervi ise daha düşük bulundu. Covid-19 sonrası hastalarda, klinik İyileşmeden sonra başvuru zamanında, kontrol grubuna kıyasla LV E/Em ($p=0,903$) ve RV MPI ($p=0,903$) daha yüksek ve RV IVRT ($p=0,924$) kontrol grubuna göre daha uzun saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ekokardiyografik bulgular, kronotropik indeks ve kronotropik yetersizlik arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çoğunlukla kendi kendini sınırlayan hafif Covid-19 hastalığından kurtulanlarda kardiyak anormallik yaygındır. Kronotropik yetersizlik te bu anormalliklerden biri olabilir ve Covid-19 geçirmiş hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Kronotropik yetersizlik, Kronotropik indeks, Covid-19, Egzersiz stres testi.

Abstract

Objective: The aim of our study is to evaluate the chronotropic incompetence and cardiac functions in patients who have had Covid-19 infection and recovered, to understand what kind of effects Covid-19 infection has on the heart and to what extent the chronotropic response of the heart to the exercise test, and to determine the long-term cardiovascular system effects of Covid-19 infectio

Method: Thirty patients who applied to the cardiology outpatient clinic between February 1, 2021 and May 1, 2021, whose Covid-19 infection was confirmed by laboratory sampling and whose complaints continued after recovery, and who met the study criteria, were included. Sixty people matched for age and sex were included as the control group. In the routine evaluation of the cardiology outpatients clinics, height, weight and waist circumference were measured as in each patient, and 12-lead electrocardiography was performed for each patient, followed by echocardiography and exercise stress tests. Chronotropic incompetence, chronotropic index (CI), heart rate reserve (HRR), and echocardiographic data were calculated. Chronotropic index ≥ 8 was considered normal. The variables were compared between the 2 groups

Results: In patients with persistent symptoms after Covid-19, chronotropic incompetence and abnormal chronotropic index rates were found to be significantly higher ($p=0.002$; $p<0.001$), and heart rate reserve was lower, respectively, compared to the control group at the time of admission to the cardiology outpatient clinic. Although LV E/Em ($p=0.903$) and RV MPI ($p=0.903$) were found to be higher and RV IVRT ($p=0.924$) longer in post-covid patients compared to the control group at the time of admission after clinical recover, they were not statistically significant. No significant correlation was found between echocardiographic findings, chronotropic index and chronotropic incompetence.

Conclusion: Cardiac abnormality is common in survivors of mild, mostly self-limited Covid-19 disease. Chronotropic incompetence may also be one of these abnormalities and can be used as an indicator of cardiovascular autonomic dysfunction in patients who have had Covid-19.

Key words: Chronotropic incompetence, Chronotropic index, Covid-19, Exercise stress test.

1. Giriş

Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan'da, 31 Aralık 2019'da, kaynağı bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmeye başlandı. 9 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, etkenin yeni bir ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olduğunu bildirdi. SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık daha sonra Covid-19 olarak adlandırıldı [1]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 11 Mart 2020'de Covid-19 salgınını pandemi olarak kabul etti [2]. Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda iyileşmeyi takiben çeşitli semptomların devam ettiği görüldü. Bu semptomlardan başlıcaları; çabuk yorulma, nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, öksürük, uykusuzluk, çarpıntı ve baş ağrısıdır [3]. İyileşen hastalardaki bu tür şikayetlerin kardiyak tutulumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Puntman ve arkadaşları Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve iyileşen hastalar üzerinde yaptıkları kardiyak MR çalışmasında %78 oranında kardiyak tutulum görmüşlerdir [4]. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran % 58 olarak saptanmıştır [5]. Hastaların şikayetlerinin devam etmesi olası nedenleri araştırmaya yol açmıştır. Bu nedenler arasında, kalp yetmezliği, ritim bozuklukları, ani kardiyak ölüm, koroner akımın bozulması, hipertansiyon ve uygunsuz kan basıncı ve kalp hızı cevabı sayılabilir [6]. Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve iyileşen hastalarda kardiyak tutulumu ve efor testine kronotropik cevabı gözlemek amaçlı planladığımız çalışmamız sonucunda Covid-19 ve kardiyovasküler etkileri konusunda literatüre katkımız olacağını düşünmekteyiz.

2. Materyal ve Metot

1 Şubat-1 Mayıs 2021 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği laboratuvar verileri ile kesinleşmiş [7] çalışma kriterlerine uyan hastalar alındı. Hastalar arasından komorbid hastalığı olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, hipertiroidi,

hipotiroidi, guatr ve diğer tiroid hastalıkları, daha önceden hipertansiyon tanısı olan, diyabetes mellitusu olan, serebrovasküler hastalık öyküsü, 18 yaş altı, ileri derecede düşkün, ciddi kalp kapak hastalığı ve gebeliği olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik verileri ve klinik verileri not edildi. Her hastanın muayenesi yapılarak en az 10 dakikalık istirahatten sonra kan basıncı ölçümü oturur pozisyonda iken yapıldı. Beş dakika arayla yapılan üç ölçümün ortalaması klinik kan basıncı olarak kabul edildi. Çalışma kriterlerine uyan ve onam formu imzalayan hastaların kardiyoloji rutin değerlendirmesinde her hastaya yapıldığı gibi boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü ve her hastaya 12- derivasyonlu elektrokardiyografi çekildi ve sonrasında ekokardiyografileri ve takiben egzersiz stres testleri (EST) yapıldı.

Egzersiz stress testi: Egzersiz testi Bruce protokolu ile ve devamlı EKG monitörizasyonu altında yapıldı. Kan basıncı ve 12 derivasyon EKG kaydı her basamak sonunda ve pik egzersiz sırasında kaydedildi. Sistolik kan basıncının 220 mmHg, diyastolik kan basıncının 120 mmHg'nin üzerine çıkması, sistolik kan basıncının 20 mmHg'den fazla düşmesi, hedef kalp hızına ulaşılması, 1 mm'yi geçen ST segment depresyonu oluşması ve hastanın tolere edememesi durumunda test sonlandırıldı. Kronotropik yetersizlik (KY), yaşa göre öngörülen kalp hızının %85'ine ulaşamaması olarak tanımlandı. Kalp hızı rezervi (KHR), (EST sırasındaki en yüksek kalp hızı - Dinlenme halindeki kalp hızı) formülü kullanılarak elde edildi. Kronotropik indeks (Kİ) ise, [(EST sırasındaki en yüksek kalp hızı - Dinlenme halindeki kalp hızı)/((220-yaş)*0,85)] formülü ile hesaplandı. Gönüllülerim temel medikal bilgileri olgu rapor formuna kaydedildi. Daha sonra bu hastalarına ilk değerlendirmede rutin olarak yapılan ekokardiyografik ölçümleri ve EST verileri rapor formuna yazıldı. Elde edilen veriler 2 grup arasında karşılaştırıldı.

Verilerin analizi: Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Temel istatistikler ile

hastaların özellikleri özetlendi, sayısal parametrelerin özetlenmesinde aritmetik ortalama,±standart sapma; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnow testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde parametrik; çarpık dağılım gösteren değişkenlerde non-parametrik istatistiksel yöntemler kullanıldı. Parametrik test olarak Student T Testi (Independent Sample T Testi) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo istatistikleri kullanıldı (Ki-kare). Bunlara ek olarak değişkenler arasındaki pozitif ya da negatif yönlü ilişkiyi araştırmak için spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışma grubumuz 90 hastadan oluşmakta ve hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (40 [%44,4] erkek, 50 [%55,6] kadın) ve hastaların yaşlarının ortalaması 45,2 ± 12,0 idi. Post-covid-19 hasta grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek beden kitle indeksine (BKİ) sahipti. Kontrol grubu hastaları, post-covid hasta grubuna göre daha yaşlı idi ve sigara içme oranı daha yüksekti ancak aradaki farklar anlamlı değildi. (p=0,117; p=0,390). Benzer şekilde sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve istirahat kalp hızları açısından da 2 grup arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Bazal klinik ve demografik özellikler
Post-covid (n:30) Kontrol

| | Post-covid (n:30) | Kontrol (n:60) | p value |
|--------------------------|-------------------|----------------|----------------|
| Cinsiyet (K,%) | 14/46.7 | 36/60.0 | 0.230* |
| Yaş (year) | 42.7±12.5 | 47.6±11.1 | 0.117¥ |
| BKİ (kg/m ²) | 30.3±4.0 | 28.2±3.2 | 0.027 ¥ |
| KH (bpm) | 95.3±15.8 | 88.2±15.5 | 0.087¥ |
| SKB (mmhg) | 130.3±9.1 | 129.7±7.1 | 0.778¥ |
| DKB (mmhg) | 77.5±8.3 | 80.6±8.4 | 0.164¥ |
| Sigara (n,%) | 7/23.3 | 19/31.7 | 0.411* |

* Chi-square test; ¥ Independent t-test, BKİ: Beden kitle indeksi, bpm: Beat per minute, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KH: Kalp hızı, K: Kadın

Post-covid hastaların Kİ ve KHR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. (p=0,013; p=0,030). Post-covid hastalarının KY oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. (p=0,012). Maksimum ve istirahat kalp hızları bakımından 2 grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 2).

Tablo 2. Post-covid ve kontrol grupları arasında efor testi sonuçlarının karşılaştırılması

| | Post-covid (n:30) | Kontrol (n:60) | p value¥ |
|------------|-------------------|----------------|--------------|
| KHR (bpm) | 60.4±19.5 | 71.6±19.5 | 0.030 |
| Kİ (ms) | 0.74±0.19 | 0.85±0.13 | 0.013 |
| MKH (bpm) | 155.7±13.1 | 159.8±15.0 | 0.259 |
| İKİH (bpm) | 95.3±15.8 | 88.2±15.5 | 0.087 |
| KY (n, %) | 14 (46.7) | 10 (16.7) | 0.012 |

* Chi-square test, ¥ Independent t-test. HRR: Kalp hızı rezervi, Kİ: Kronotropik indeks, MKH: Maksimum kalp hızı, İKİH: İstirahat kalp hızı, KY: Kronotropik yetersizlik, bpm: dakikadaki kalp atışı
Bold values indicate statistical significance (p<0.05)

Ekokardiyografik değerlendirme sonucu elde edilen verilerin iki grup arasında karşılaştırılması sonucunda, iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo-3).

Tablo 3. Post-covid ve kontrol grupları arasında ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

| | Post-covid (n:30) | Kontrol (n:60) | p value¥ |
|---------------------------|-------------------|----------------|----------|
| LAVI (ml/m ²) | 35.4±11.5 | 37.0±10.7 | 0.565 |
| LVEF (%) | 62.2±2.4 | 63.0±2.5 | 0.259 |
| LVEDD (cm) | 4.31±0.50 | 4.28±0.54 | 0.835 |
| LVESD (cm) | 2.82±0.25 | 2.75±0.26 | 0.305 |
| E (cm/s) | 86.6±14.0 | 88.4±15.2 | 0.633 |
| A (cm/s) | 73.2±15.7 | 69.5±15.6 | 0.368 |
| LV E/A | 1.23±0.30 | 1.30±0.24 | 0.352 |
| DT (ms) | 176.2±46.2 | 167.4±32.7 | 0.398 |
| LV E/Em | 10.5±2.8 | 10.6±3.7 | 0.903 |
| RV (cm) | 3.32±0.66 | 3.53±0.60 | 0.212 |
| RVET (ms) | 281.8±37.3 | 300.5±53.5 | 0.122 |
| RVIVRT (ms) | 75.1±25.8 | 75.8±31.8 | 0.924 |
| RVMPI | 0.52±0.22 | 0.53±0.30 | 0.942 |
| TAPSE | 2.25±0.36 | 2.28±0.24 | 0.739 |
| LV Sm | 8.0±1.5 | 7.4±1.5 | 0.094 |

¥ Independent t-test. LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: Left ventricular end-systolic diameter, RV: Right ventricle, LAVI: Left atrial volume index, LVEF: Left ventricular ejection fraction, E: Early peak of mitral inflow velocity, A: Late peak of mitral inflow velocity, Em: Early diastolic mitral annular velocity, Am: Late diastolic

mitral annular velocity, E/A ratio: Ratio of early (E) to late (A) peak of mitral inflow velocity, E/Em: Ratio of early (E) peak of mitral inflow velocity to early (Em) diastolic mitral annular velocity, IVRT: Isovolumic relaxation time, Sm: Peak tissular Doppler systolic velocity DT: Deceleration time, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, ET: Ejection time, MPI: Myocardial performance index. Bold values indicate statistical significance (p<0.05)

Kİ ile KHR (r=0,585, p<0,001) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanırken, Kİ ile yaş, BKİ, cinsiyet ve ekokardiyografik veriler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yaş değişkenlerine göre düzeltilmiş korelasyon analizi sonucunda, Kİ ve KHR ilişkisi anlamlı kalmaya devam etti (r=0,736, p<0,001) (Tablo 4).

3.2.Tartışma

Çalışmamızın temel sonuçları şunlardır: (a) Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşen ve çeşitli semptomlarla kardiyoloji kliniğine başvuran hastalarda efor testi sırasında hedef kalp hızına

Tablo 4. Yaş, BKİ ve cinsiyete göre düzeltilmemiş ve düzeltilmiş Kİ'nin diğer değişkenlerle korelasyon analizi

| Bağımsız değişkenler | Kİ | | Kİ (düzenlenmiş yaş/BKİ/cinsiyet) | |
|----------------------|---------------|------------------|-----------------------------------|------------------|
| | r coefficient | p value | r coefficient | p value |
| Yaş | 0.226 | 0.082 | | |
| BKİ | -0.148 | 0.258 | | |
| Cinsiyet | 0.097 | 0.460 | | |
| KHR | 0.585 | <0.001 | 0.736 | <0.001 |
| LV E/Em | 0.030 | 0.822 | 0.038 | 0.778 |
| LV E/A | -0.227 | 0.082 | -0.231 | 0.083 |
| RV MPI | 0.086 | 0.512 | 0.123 | 0.364 |

Kİ: Kronotropik indeks, KHR: Kalp hızı rezervi, BKİ: Beden kitle indeksi, LV: Left ventricle, RV: Right ventricle, E/A ratio: Ratio of early (E) to late (A) peak of mitral inflow velocity, E/Em: Ratio of early (E) peak of mitral inflow velocity to early (Em) diastolic mitral annular velocity, MPI: Myocardial performance index
Bold values indicate statistical significance (p<0.05)

ulaşma oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptadık. (b) Bir diğer efor testi verisi olan Kİ'nin covid geçirip iyileşmiş hastalarda daha düşük olduğunu saptadık. (c) covid geçirip iyileşmiş hastalarda ekokardiyografik veriler açısından anlamlı bir değişiklik saptamadık (d) Kİ ve KHR arasında anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptarken, Kİ, yaş, cinsiyet, BKİ ve ekokardiyografik veriler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Covid-19, tüm otonom sinir ve kardiyovasküler sistemleri etkileyebilen sistemik inflamatuvar aktivasyona neden olur [8]. SARS-CoV'nin miyokardiyal

inflamasyona ve hasara aracılık ettiği birçok çalışma ile gösterilmiştir [9,10]. Covid-19 hastalığına bağlı görülen bu kardiyovasküler sistem tutulumu, düzenleyici mekanizmalardaki bozukluk otonomik disfonksiyona neden olarak sempatik hiperaktivasyon ve/veya vagal bozulma ile sonuçlanabilir. Kronotropik yetersizlik ve düşük Kİ de, otonom disfonksiyonu göstergelerindedir. Birkaç çalışma, Kİ'nin kardiyovasküler morbidite ve mortalite için yararlı bir öngörücü olduğunu göstermiştir [11,12]. Covid-19 ile ilişkili uzun dönem etkilerden biri olan kardiyovasküler otonomik disfonksiyona yoğun bir ilgi vardır ve bu konu ile ilgili ambulatuvar ritim ve tansiyon holter verilerinin kullanıldığı birçok çalışma yapılmıştır [13]. Bununla birlikte kalıcı semptomları olan post-covid hastalarda treadmill stres testi uygulaması ve Kİ, KY ve KHR arasında bir ilişki olup olmadığı ile ilgili literatürde veri miktarı sınırlıdır. Biz çalışmamızda covid-19 geçirip iyileşmiş hastalara treadmill stres testi uyguladık ve bu hastalar arasında kronotropik yetersizlik oranının daha yüksek ve Kİ'nin daha düşük olduğunu gördük. Aynı zamanda Kİ ile KHR arasında anlamlı ilişki gördük. Öztürk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde Kİ ve KHR arasında pozitif yönde anlamlı ilişki buldular [14]. Bir başka çalışmada Jae ve arkadaşları, orta yaşlı insanlarda düşük kronotropik indeksin iskemik inme riskini arttırdığını öne sürdüler [15].

Covid-19 enfeksiyonunun RV'yi direkt ya da dolaylı yoldan etkilediği ve akciğerde akut ve kronik değişiklikler oluşturduğuna dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır [16]. RV'nin boyutundaki ve fonksiyonundaki bu değişimlerin sistemik inflamatuvar cevabın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Biz çalışmamızda, Covid-19 geçirip iyileşmiş hastalarda LV ve RV boyutları ve sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından anormallik saptamadık.

4.Sonuç

Çalışmamızda Covid-19 geçirmiş ve iyileşmiş hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun birer göstergesi olan Kİ, KHR ve KY parametrelerinde anormallik gördük. Covid-19 hastalığının uzun etkilerini yaşayan hastalarda otonomik disfonksiyon ortak bir sorun olabilir. Bu parametreler, Covid-19'dan sonra kalıcı semptomları olan hastalar için terapötik hedefler olabilir ve geniş çaplı, uzun vadeli çalışmalar ile desteklenirse aynı zamanda kullanışlı prognostik belirteçler olarak kullanılabilirler.

Referanslar

1. World Health Organization. WHO Director- General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 30 March 2020. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-30-march-2020>, accessed on March 30, 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2021 [updated 2022 January 21]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50:512-524

4. Puntmann, V.O, Carerj, M.L, Wieters, I, Fahim, M, Arendt, C, Hoffmann, J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *The Journal of American Medical Association Cardiology*. 2020,5:1265-1273
5. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2020 ,13:2330-2339
6. Yancy, C.W, Fonarow, G.C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart-Is Heart Failure the Next Chapter? *The Journal of American Medical Association Cardiology*. 2020,5:1216-1217
7. Tezcan Keleş, G, Bozkurt, İ, COVID-19 Hastalığı Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2021, 8(2): 380-387.
8. Öztürk T, Çavuşoğlu, T, İncir, C, Tunçok, Y.. Interactions between Cytokines and Drugs in COVID-19 Potential Interactions between Increased Cytokines in COVID-19 and Drugs used to Treat COVID-19. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020, 8(1): 174-185.
9. Oudit, G.Y, Kassiri, Z, Jiang, C, Liu, P.P, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009,39:618-25
10. Becker RC. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020,50:33-42
11. Engeseth, K, Hodnesdal, C, Grundvold I, et al. Temporal Reduction in Chronotropic Index Predicts Risk of Cardiovascular Death Among Healthy Middle-Aged Men: a 28-Year Follow-Up Study. *Journal of American Heart Association*. 2016,5(12):e004555
12. Lauer, M.S, Francis, G.S, Okin, P.M, Pashkow, F.J, Snader, C.E, Marwick, T.H, Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *The Journal of American Medical Association*. 1999,281(6):524-529
13. Topal, D, Uğuz, B, Zengin, İ, et al., Heart Rate Variability in Hospitalized Patients with Suspected or Confirmed Diagnosis of COVID-19: A Retrospective Analysis in Comparison to Healthy Controls and in Relation to Proinflammatory Cytokines. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021, 8(3): 516-523.
14. Öztürk, D, Çimen, A, Ural, İ, Correlation Between Relative Handgrip Strength Index as well as Chronotropic Response Index and Heart Rate Recovery Index, *Koşuyolu Heart Journal*, 2020, 23(2), 128-133.
15. Jae, S.Y, Heffernan, K, Kurl, S, et al., Chronotropic Response to Exercise Testing and the Risk of Stroke, *American Journal of cardiology*, 2021;143:46-50
16. Lazzeri, C, Bonizzoli, M, Batacchi, S, Peris, A, Echocardiographic assessment of the right ventricle in COVID -related acute respiratory syndrome, *International Emergency Medicine*, 2021, 16, 1-5.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

