

COVID-19 IN INTENSIVE CARE

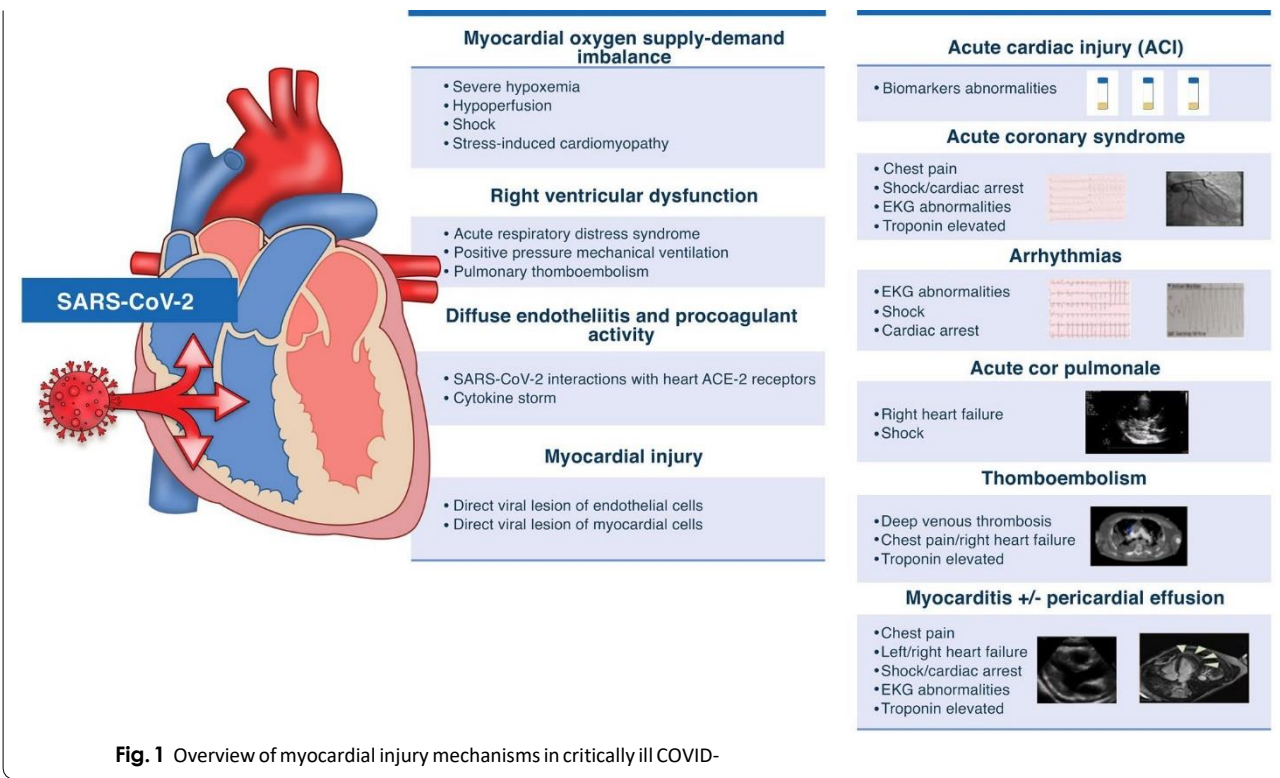
Cardiac injury in COVID-19

Julie Helms^{1,2,3}, Alain Combes^{4,5*} and Nadia Aissaoui^{6,7}

© 2021 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature



Koronavirüs 19 hastalığı (COVID-19) olan hastalar, miyokard enfarktüsü (tip 1), obstrüktif koroner arter hastalığı olmayan (tip 2), arteriyel veya venöz tromboembolik hastalık, perikardit ve miyokardit, aritmiler, akut kalp yetmezliği, şok veya kardiyak arrest dahil geniş belirtiler ile başvurabilirler. COVID-19'da bildirilen en sık kardiyak anormallik, kardiyak troponin yüksekliğinin 99 persentilin üstü olarak tanımlanan akut kalp hasarındır (ACI). ACI, COVID-19 hastalarında diğer solunum yolu virüslerinin neden olduğu ciddi hastalıklardan daha yüksek oranlarda, kritik hastalarda %50 ve hastanede yatanlarda %21 olarak meydana gelmiştir . ACI'li COVID-19 hastaları daha yaşlıydı (ortalama yaş 70), sistemik inflamasyon belirteçlerinde artış mevcuttu, daha sık malign aritmi, şok ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) bakımı ihtiyacı ve daha yüksek ölüm oranları görülmekteydi, miyokard yaralanması solunum yetmezliğinden sonra ikinci en sık ölüm nedeniydi . Ayrıca, COVID-19 öncesi bir popülasyonla karşılaştırıldığında, tip1 miyokard enfarktüslü COVID-19 hastalarında semptomlardan kabule kadar geçen süreler uzadı, kardiyojenik şok daha sıklıkla ve mortalite daha yüksekti. Ayrıca COVID19 hastalarında hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom ve önceden var olan koroner arter hastalığı gibi kardiyak komplikasyonları hızlandırabilecek kardiyovasküler komorbiditelerin olduğu da vurgulanmalıdır.



COVID-19'da kalp hasarının altında yatan patojenik mekanizmalar çoktur (Şekil 1). Birincisi, miyokardiyal oksijen arz-talep dengesizliği bağlamında şiddetli hipoksemi, hipoperfüzyon, şok ve strese bağlı kardiyomiyopati ilerleyerek troponin yüksekliği ve kardiyak disfonksiyon ile karakterize ACI'ye yol açabilir. İkincisi, akciğer kompliyansında azalma, pulmoner vasküler disfonksiyon ve pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ile birlikte gelişen akut respiratuar distres sendromu (ARDS), artmış sağ ventrikül ardyükü, yüksek sağ ventrikül disfonksiyonu ve akut kor pulmonale insidansı ile ilişkilidir. ARDS'deki pulmoner vasküler disfonksiyon mekanizmaları, spesifik olmayan sistemik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve pıhtılaşma aktivasyonu, hipoksemi ve inflamasyona bağlı vazokonstriksiyon, damarların dıştan kompresyonunu ve pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye bağlı fibroproliferasyonu içerir. Üçüncü olarak, myokard hücreleriyle SARS-CoV-2 etkileşimleri de kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerine bağlandıktan sonra virüs, doğuştan gelen bağışıklık sisteminde güçlü bir aktivasyonu ortaya çıkarır, bu da proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile yoğun bir sistemik inflamatuvar yanıt ile sonuçlanır. Bu "sitokin fırtınası", yaygın bir endotelite ve ardından prokoagulan aktiviteye yol açar. SARS-CoV-2, trombosit aktivasyonu ve disregüle immünotromboz ile aşırı lokal ve sistemik pıhtılaşma aktivasyonundan sorumludur ve COVID-19 hastalarında nasıl in situ pulmoner mikrotrombüs gelişebileceğini ve aynı zamanda en şiddetlisi %30'a kadar varabilen

pulmoner tıkanıklıkların (embolizmler) nasıl gelişebileceğini açıklar. Miyokardiyal hasar, endotelyal ve/veya miyokardiyal hücrelerin doğrudan viral hasarından da kaynaklanabilir, ancak bu hücrelerde SARS-CoV-2 tespiti nadirdir. ACE-2 transmembran proteini dahil olmak üzere çeşitli viral giriş reseptörleri, kardiyomiyositlerde, endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve fibroblastlarda gösterilmiştir; bu da virüsün doğrudan veya dolaylı olarak, sağlıklı bireylerde bile kardiyak sitopatik etkilerden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bu sitopatik etkiler, inflamasyonun neden olduğu endotelyal disfonksiyonu ve protrombotik fenotipi kötüleştirir ve miyokardiyal dokularda mikrotrombozdan sorumlu olabilir. Eşzamanlı olarak, ACE-2 kaybı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin hiperaktivasyonu, kalp yetmezliği dahil olmak üzere endotel disfonksiyonuna ve çoklu organ hasarına katkıda bulunabilir. COVID-19 hastalarında kardiyak troponin yüksekliği, ekokardiyografi anormallikleri (çoğunlukla sol ventrikül fonksiyonunda değişiklik) ve/veya değişken bulgulara sahip elektrokardiyogram ile akut miyokardit bildirilmiştir, ancak sadece birkaç vaka endomiyokardiyal biyopsi ve/veya kardiyak manyetik rezonans ile doğrulanmıştır. Ölen COVID-19 hastalarındaki kardiyak histopatolojik bulgular, esas olarak konjestif kardiyomiyopati gibi inflamatuvar ve protrombotik özellikleri, aterosklerotik koroner arter hastalığı, kronik iskemik kardiyomiyopati, miyokardiyal hipertrofi gibi önceki koşullara bağlı hasarlanmaları içerirken, sadece birkaç vaka fokal lenfositik miyokardit olarak bildirildi [8]. Miyokardit/perikarditin özellikle genç erişkin ve ergen erkeklerde COVID-19 mRNA aşısının nadir bir komplikasyonu olduğu ve 12-39 yaşındakiler arasında ikinci doz mRNA aşısının milyon doz başına yaklaşık 12.6 vaka oranı olduğu da belirtilmelidir.

Supraventriküler ve ventriküler aritmiler ve iletim bozuklukları COVID-19'da yaygın olarak bildirilmektedir. 4526 hastayı değerlendiren dünya çapında yakın tarihli bir araştırmada, hastaların 827'sinde daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili aritmiler (%70 atriyal, %20 ventriküler aritmiler) geliştiği bildirildi. Birlikte var olan hipoksi, elektrolit bozuklukları, komorbid durumlar ve aritmojenik ilaçların (örneğin hidrosiklorokin, azitromisin) uygulanması, COVID-19'un kardiyak aritmiler üzerindeki doğrudan ve dolaylı katkısını belirlemeyi zorlaştırmaktadır. İsveç Ulusal Kardiyopulmoner Resüsitasyon Kayıt sisteminden alınan veriler ayrıca COVID-19'un tüm hastane dışı ve hastane içi kardiyak arrestlerin sırasıyla en az %10 ve %16'sına sebebi olduğu ve 30 günlük mortalitede önemli bir artışla ilişkili olduğunu gösterdi. Sağlık sisteminin artan yükü, tıbbi yardım aramada gecikme, belkide hastane kaynaklı COVID-19 bulaşma korkusu veya tıbbi bakıma erişebilmenin azalması

özellikle ilk pandemi dalgası sırasındaki yüksek kardiyak komplikasyonlar ve kardiyak arrestlerden sorumlu olabilir.

Kardiyak disfonksiyon, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra ortaya çıkan ve nadir bir komplikasyon olan, çocuklarda ve genç erişkinlerde multisistem immün sendromun (MIS-C) bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir. Ateş, karın ağrısı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk ve yüksek C-reaktif protein, ferritin, troponin ve N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid ile yoğun inflamasyon gibi spesifik olmayan semptomlar ile karakterizedir. Hastalarda ayrıca konjonktival enjeksiyon ve Kawasaki hastalığına benzer kızarıklıklar olabilir. En şiddetli formlarda, inotrop ve vazoaaktif ilaçlar ve bazen geçici mekanik vasküler desteği gerektirebilecek kalp yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği meydana gelebilir. Bu post-viral multisistem inflamatuvar sendromun tedavisi, intravenöz immün globulin (IVIG) ve glukokortikoidlerdir ve sonuçlar genellikle olumludur.

Son olarak, COVID-19'daki uzamış inflamatuvar yanıt, kardiyak fibroziste yer alan inflamatuvar sitokinler ve ekstraselüler matriks bileşenlerini kodlayan genlerin upregülasyonuna yol açarak akut enfeksiyon sonrası gelişen kalp yetmezliğine katkıda bulunabilir. Gerçekten de, COVID-19'dan 6 ay sonra sadece hastalığın akut fazında miyokard hasarı yaşayan hastalarda, diyastolik yetmezlik olmadan sistolik ventriküler disfonksiyon gözlenmiştir.

COVID-19'daki miyokard hasarının çeşitli klinik görünümleri olsa da, genel olarak yüksek oranda komplikasyon, mortalite ve hayatta kalanlarda da olası uzun vadeli kardiyak bozukluklarla ilişkilidir. Hem patofizyolojik mekanizmalar hem de hayatta kalanların uzun vadeli değişimleri hala daha fazla araştırmayı hak etmektedir.