



T. C.
SAğLIK BAKANLIđI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

COVID-19 TANILI HASTALARDA MEDİKAL
TEDAVİLERİN EKG ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin GENCER

KAYSERİ - 2020



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĐI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 TANILI HASTALARDA MEDİKAL
TEDAVİLERİN EKG ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin GENCER

Danışman

Baş. Asistan Uzm. Dr. Ali ÇETİNKAYA

KAYSERİ - 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, tez çalışmam ile yakından ilgilenererek yol gösteren tez danışman hocam Baş. Asistan Uzm. Dr. Ali ÇETİNKAYA'a, katkılarını esirgemeyen Uzm. Dr. Kaniye AYDIN'a, Uzm. Dr. Hatice Aslan SIRAKAYA'ya, Uzm. Dr. Koray ULUDAĐ'a ve Uzm. Dr. Ekrem Dutođlu'na

Eđitimimde emeđi geçen deđerli hocalarıma,

İç Hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım uzman abi ve ablalarıma,

Bu süreçte beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Covid-19 Virolojisi	3
2.2. Covid-19 Etiyopatogenezi.....	3
2.3.Covid-19 Yayılmasını Önleyici Tedbirler	5
2.4. Covid-19 Tanısı	7
2.5. Covid-19 Kliniği	9
2.6. Covid-19 Laboratuvar Bulguları	11
2.7. Covid-19 Radyolojisi	11
2.8. Covid-19 Tedavisi	12
2.9.Covid-19 da Aritmiler ve İletim Sistemi Hastalıkları	18
2.10. Uzun QT Sendromu (LQTS).....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. İstatiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kategorik Değişkenlerin Frekans Dağılımı ve Nicel Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler	27
Tablo 2.	Cinsiyet ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	28
Tablo 3.	Yaş ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	28
Tablo 4.	Antibiyotik ve Hidroksiklorokin Kullanımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki.....	29
Tablo 5.	Antiviral Kullanımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki.....	29
Tablo 6.	Beta Bloker Kullanımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki.....	30
Tablo 7.	Kalsiyum Kanal Bloker Kullanımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki ..	30
Tablo 8.	Sistolik Kan Basıncı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	31
Tablo 9.	Diastolik Kan Basıncı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	31
Tablo 10.	Nabız Değerlerinin Dağılımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	32
Tablo 11.	Komorbid Hastalıklar ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	32
Tablo 12.	Hemoglobin Değerleri-ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	33
Tablo 13.	Potasyum Değerleri ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	33
Tablo 14.	Magnezyum Değerleri ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki	34
Tablo 15.	Kalsiyum Değerleri-ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki.....	34

KISALTMALAR

ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBC	: Tam Kan Sayımı
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CK	: Kreatin Kinaz
Covid-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HCQ	: Hidroksiklorokin
HF	: Kalp Yetmezliği
LQTS	: Uzun QT Sendromu
MERS	: Ortadoğu Solunum Sendromu
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
PHEIC	: Uluslararası Endişe Verici Halk Sağlığı Acil Durumu
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
SCD	: Ani Kardiyak Ölüm
TdP	: Torsades des Pointes
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

COVID-19 TANILI HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİLERİN EKG ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Hidroksiklorokin ve makrolid grubu antibiyotikler QTc uzaması ve proaritmik olaylarda rol oynayabilmektedir. Çalışmamızda hastanemizde hidroksiklorokin ve diğer medikal tedaviler uygulanan hastalarda hangi EKG değişikliklerinin görüldüğü , sıklığı ve hangi faktörlerden etkilendiği belirlenerek; medikal tedavilerde optimal dikkatin sağlanması ve Covid-19 tanılı hastalarda medikal tedavi düzenlenirken EKG bulgularının gözden kaçmamasını sağlamaktır.

Metod: 1 Mart 2020 ile 15 Mayıs 2020 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi Pandemi servislerinde yatan RT-PCR testi pozitif olan 212 hasta retrospektif olarak çalışmamıza dahil edildi. Araştırma dizaynına uyan hastalar belirlendikten sonra dosya kayıtları incelendi. Hastaların başvuru ve yatış esnasında çekilmiş olan EKG kayıtları incelendi. Hastaların QTc aralığı,PR aralığı ve QRS süresi ölçüldü. Hastaların EKG değişikliklerinin kullandığı antibiyoterapi, antiviral tedavi, yaş, cinsiyet, vital bulguları, kullandığı medikal tedaviler, laboratuvar değerleri ve komorbid hastalıklar ile olan ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza 212 hasta dahil edildi. Hastaların 123(%58)'ü erkek, 89(%42)'u kadındı. QRS süresinde kısalmanın cinsiyete göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı($p=0.013$). Cinsiyete göre QTc aralığının uzamasında, QRS süresinin uzamasında ve PR aralığının kısalmasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.050$). QTC aralığının uzamasına göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$). QRS süresinin uzamasına göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.046$). QRS süresinin kısalmasına göre hastaların yaş ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.031$). Antibiyotik kullanım durumlarına göre QTc aralığının uzaması, QRS aralığının uzaması, QRS aralığının kısalması ve PR aralığında kısalmanın dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen hastaların %13.6 gibi yüksek oranda QTc aralığında uzama saptanmıştır. Bundan dolayı medikal tedavi ile takipli hastalarda

atriyoventriküler iletim ile QTc aralığının EKG ile yakın takibi gerekmektedir. Hasta takibinde elektrokardiyogramlara ve elektrolit değerlerini takibine özen gösterilmesi gerekmektedir; ayrıca ilaç kullanımında fayda/zarar oranı her hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. QTc aralığının ve QRS süresinin uzamasına , QRS süresinin kısalmasına göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulgumuz bu konuyla ilgili yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir. Bizim çalışmamızda göstermiştir ki; ilaç etkileşimlerine karşı farkındalığın artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Covid-19 Enfeksiyonu medikal tedavisi, EKG değişiklikleri

EFFECT OF MEDICAL TREATMENTS ON ECG IN PATIENTS DIAGNOSED OF COVID-19

ABSTRACT

Objective: Hydroxychloroquine and macrolide group antibiotics may play a role in QTc prolongation and proarrhythmic events. In our study, it is aimed to determine which ECG changes are seen in patients using hydroxychloroquine and other medical treatments in our hospital, their frequency and which factors are affected. In addition, to increase optimal attention in medical treatments and to ensure that ECG findings are not overlooked when medical treatment is arranged in patients diagnosed with Covid-19.

Methodology: 212 patients hospitalized in Kayseri City Hospital Pandemic wards between March 1, 2020 and May 15, 2020 with positive RT-PCR test were included in our study retrospectively. After determining the patients who fit the research design, file records were examined. The ECG records of the patients taken during admission and hospitalization were examined. QTc interval, PR interval and QRS duration of the patients were measured. The relationship between the patients' ECG changes and antibiotherapy, antiviral therapy, age, gender, vitals, medical treatments, laboratory values and comorbid diseases were examined.

Findings: 212 patients were included in our study. 123 (58%) of the patients were male and 89 (42%) were female. There was a statistically significant difference between the distribution of shortening in QRS duration by gender ($p = 0.013$). There was no statistically significant difference in prolongation of QTc interval, prolongation of QRS interval and shortening of PR interval according to gender ($p > 0.050$). There was a statistically significant difference between the mean age of the patients according to the prolongation of the QTC interval ($p < 0.001$). A statistically significant difference was found between the mean age of the patients according to the prolongation of the QRS duration ($p = 0.046$). A statistically significant difference was observed between the median age of the patients according to the shortening of the QRS duration ($p = 0.031$). According to antibiotic usage, no statistically significant difference was found between the distribution of prolongation of QTc interval, prolongation of QRS duration, shortening of QRS duration and shortening of PR interval ($p > 0.050$).

Result: Prolongation of the QTc interval was found as high as 13.6% of the patients included in our study. Therefore, close monitoring of atrioventricular conduction and QTc interval with ECG is required in patients who are followed up with medical treatment. In patient follow-up, attention should be paid to electrocardiograms and following electrolyte values. In addition, the benefit / harm ratio in drug use should be made individually for each patient. A statistically significant difference was found between the mean ages of the patients according to the QTc interval and the prolongation of the QRS duration and the shortening of the QRS duration ($p < 0.001$). This finding may be a guide for studies on this subject. Our study showed that awareness of drug interactions should be increased.

Keywords: Covid-19, Medical Treatment for Covid-19 Infection, Changes in EKG

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Covid-19(Yeni Koronavirüs Enfeksiyonu) tüm dünyada ve ülkemizde pandemi yapan ve çok hızlı yayılan viral bir enfeksiyondur. 2019 yılı sonunda etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları Çin,Hubei Eyaleti,Wuhan'da ilk olarak ortaya çıkmıştır[1,2]. Pnömoni hızla Çin'in diğer bölgelerine ve denizaşırı ülkelere yayıldı. Erken aşamada, bu hastaların çoğunun Wuhan deniz ürünleri pazarı ile temas öyküsü bildirildi[1-3]. Bundan sonra, giderek daha fazla hastada ateş ve öksürük semptomları ortaya çıktı. 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından bir hastanın boğaz swap örneğinde yeni bir koronavirüs tespit edildi ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019nCoV olarak adlandırıldı[1-2]. Durum kötüleştikçe, DSÖ salgını uluslararası endişe verici halk sağlığı acil durumu (PHEIC) olarak ilan etti[4]. 11 Şubat 2020'de Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi virüsü şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak yeniden adlandırdı[5]. DSÖ, SARS-CoV-2'nin neden olduğu salgın hastalığı koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak açıkladı. DSÖ tarafından Pandemi olarak ilan edilmiştir.

Halen COVID-19 için spesifik etkili bir anti-viral tedavi mevcut değildir. COVID-19 hastalarının çoğunda hafif veya orta derecede seyir olmasına rağmen, % 5-10'a kadar şiddetli, potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen bir seyir olabilir, ancak etkili ilaçlara acil ihtiyaç vardır. Optimize edilmiş destekleyici bakım, tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir[1]. Diğer çeşitli antiviral ve immünomodülatör ajanlar COVID-19 için değerlendirme aşamalarında.

COVID-19 tedavisi için verilen medikal tedavilerin etkinliği ve güvenliği hakkında kanıta dayalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

COVID-19 tedavisinde hidrosiklorokin tüm hasta gruplarında kullanılabilir. Hidrosiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Makrolid grubu antibiyotikler de QTc aralığının uzamasına ve proaritmik olaylarda rol oynamaktadır.

Bu çalışmanın amacı devam eden pandemi sürecinde tedavi izleminde EKG değerlendirilmesinin hasta takibinde yol gösterici olacağı; ayrıca medikal tedavilerde

optimal dikkatin artması ve Covid-19 tanılı hastalarda medikal tedavi düzenlenirken EKG bulgularının gözden kaçmamasını sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Covid-19 Virolojisi

Koronavirüsler, sarmal pozitif zincirli RNA virüsleridir. Tam genom dizilimi ve filogenik analiz, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, SARS virüsü (aynı zamanda birkaç yarasa koronavirüsünün) ile aynı alt cins içinde ama farklı bir kladda olduğu bir betacoronavirüs olduğunu göstermiştir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi Coronavirus Çalışma Grubu, bu virüsün ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmasını önermektedir[5]. Başka bir betacoronavirüs olan Ortadoğu solunum sendromu (MERS) virüsü ile daha uzak ilişkili olduğu görünmektedir[6,7]. En yakın RNA dizisi benzerliği, iki yarasa koronavirüsüne aittir ve yarasaların birincil kaynak olduğu muhtemel görünmektedir; COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan veya başka bir mekanizma yoluyla (örneğin, bir ara konakçı yoluyla) bulaşıp bulaşmadığı bilinmemektedir[8].

2.2. Covid-19 Etiyopatogenezi

Coğrafi dağılım

Küresel olarak, 13 milyondan fazla COVID-19 vakası bildirilmiştir. Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'ın 2019'un sonunda ilk vaka raporlarından bu yana, Antarktika hariç tüm kıtalarda vakalar bildirildi[9].

İletim

Salgının başlangıcında Wuhan'da yapılan epidemiyolojik araştırma, çoğu hastanın çalıştığı veya ziyaret ettiği ve daha sonra dezenfeksiyon için kapatılan bir canlı hayvan satan deniz ürünleri pazarı ile ilişkisi olduğunu ortaya koydu[10]. Ancak; salgın ilerledikçe, kişiden kişiye yayılma ana bulaşma biçimi haline geldi.

Kişiden kişiye bulaşma yolu: Doğrudan kişiden kişiye bulaşma, SARS-CoV-2'nin birincil bulaşma yoludur. Başlıca solunum damlacıkları yoluyla yakın mesafeden temas yoluyla geçişin gerçekleştiği düşünülmektedir. Damlacıklar yaklaşık iki metreden fazla ilerlemez.

SARS-CoV-2'nin doğal koşullar altında bulaşma derecesi ve bu iletim tarzının pandemiye ne kadar katkıda bulunduğu tartışmalıdır[11, 12]. Bir çalışmada, doku kültüründe yetiştirilen SARS-CoV-2'nin ,deneysel olarak üretilen aerosollerde en az üç saat boyunca yaşayabildiğini göstermiştir.[13] Bazı çalışmalarda COVID-19'lu hastalarının ventilasyon sistemlerinde ve hastane odalarının hava örneklerinde viral RNA tespit edilmiştir, ancak bu çalışmalarda canlı virüs kültürleri negatiftir veya yapılmamıştır[14,15]. Bununla birlikte, bu bulguların COVID-19'un epidemiyolojisi ve klinik sonuçları ile doğrudan ilgisi belirsizdir. Bazı vaka raporları kapalı iç mekanlarda SARS-CoV-2'nin kısa menzilli hava yoluyla bulaşma potansiyelini ortaya koymuştur[16,17], ancak ; SARS-CoV-2'nin uzun menzilli havadan aktarımı açıkça belgelenmemiştir[18][19]. SARS-CoV-2, dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve semen dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu alanların bulaşmadaki rolü belirsizdir[20,21]. Doğrulamak zor olsa da, fekal-oral bulaşma klinik olarak tanımlanmamıştır ve ortak bir DSÖ-Çin raporuna göre enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör gibi görünmemiştir[22].

SARS-CoV-2 RNA'sının kanda saptanması, bunu test eden tüm çalışmalarda olmasa da bazılarında bildirilmiştir [20- 24]. Bununla birlikte, kan yoluyla bulaşma olasılığı (örneğin, kan ürünleri veya iğneler aracılığıyla) düşük gözükmemektedir [25].

Virüsün bulaşması ve bulaşıcılık süresi: COVID-19 olan bir bireyin enfeksiyonu başkalarına iletebileceği kesin aralık belirsizdir. SARS-CoV-2'nin semptomların gelişmesinden önce ve hastalık seyri boyunca, özellikle hastalığın erken dönemlerinde bulaştırabileceği görülmektedir. Bununla birlikte, bu konuyu bildiren verilerin çoğu, solunum ve diğer örneklerden viral RNA saptamasını değerlendiren çalışmalardan alınmıştır. Viral RNA'nın saptanması mutlaka enfeksiyöz virüsün varlığını göstermez ve bu nedenle hastalığın çözümlenmesini takiben uzun süreli viral RNA saptaması mutlaka bulaştırıcılığı göstermez[26,27].

Bulaşma riski: SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir kişiden bulaşma riski, maruz kalma türüne ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (örn. solunum salgılarındaki virüs miktarına) göre değişir.

COVID-19 olan bir kişiyle temastan sonra bulaşma riski, temasın yakınlığı ve süresi ile artar ve iç mekanda uzun süreli temasla en yüksek oranda bulaş görülür. Dış ortam

genellikle iç ortama göre daha düşük iletim riski olarak kabul edilmekle birlikte, COVID-19 olan bir kişiyle yakın temas dış mekan için bir risk olmaya devam etmektedir [3,22,28].

Çevresel kontaminasyon: Kontamine yüzeylerde bulunan virüs, duyarlı bireylerin bu yüzeylere temas etmesi ve ardından enfeksiyöz partikülü ağız, göz veya burundaki mukoza zarlarına aktarması durumunda bulaş olabilir. Bu tip iletimin sıklığı ve göreceli önemi belirsizliğini korumaktadır. Ağır viral kontaminasyonun olduğu ortamlarda (örn., enfekte olmuş bir kişinin evinde veya hastanelerde) potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olması daha olası olabilmektedir[14,29]. Koronavirüsler ile ilgili yapılan bir testte dezenfeksiyon yapılmadan altı ila dokuz güne kadar cansız yüzeylerde hayatta kalabileceği görülmüştür[30].

Belirsiz hayvan teması riski: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun başlangıçta bir hayvan konağından insanlara bulaştığı düşünülmektedir, ancak hayvan teması yoluyla devam eden bulaşma riski belirsizdir. Hayvanların (evcil hayvanlarda dahil) insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğuna dair kanıt yoktur[31,32].

Bağışıklık ve yeniden enfeksiyon riski: Virüs antikorları, enfekte olmuş kişilerde oluşmaktadır. Ön kanıtlar, bu antikorların bazılarının koruyucu olduğunu göstermektedir, ancak bunun kesin olarak tespit edilmesi gerekmektedir. Ayrıca, enfekte olmuş tüm hastaların koruyucu bir bağışıklık tepkisi verip vermediği ve herhangi bir koruyucu etkinin ne kadar süreceği bilinmemektedir[33,34].

2.3.Covid-19 Yayılmasını Önleyici Tedbirler

Kişisel önleyici tedbirler: Eğer şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) toplumda yayılımı mevcutsa, toplum sakinlerinden sosyal mesafeyi (yaklaşık iki metre) uygulamaya teşvik edilmelidir. Özellikle, bireyler hasta bireylerle yakın temastan kaçınmalıdır. Bireyler halka açık yerlerde maske takmaya da teşvik edilmelidir.

Enfeksiyon bulaşmasını azaltmak için ayrıca aşağıdaki genel önlemler önerilir:

- ✓ Özellikle halka açık yüzeylere dokunduktan sonra el yıkama. En az yüzde 60 alkol içeren el dezenfektanının kullanımı

- ✓ Yüze dokunmaktan kaçınmak (özellikle gözler, burun ve ağız)[35].
- ✓ Sık dokunulan nesnelere ve yüzeyleri temizlemek ve dezenfekte etmek.
- ✓ İç mekanların yeterli şekilde havalandırıldığından emin olmak.

Toplumda maske kullanımı: Yukarıda tartışılan kişisel koruyucu önlemlerin yanı sıra, maske takılmasını önerilmektedir. DSÖ, yaygın iletimin ve sosyal mesafenin zor olduğu ortamlarda SARS-CoV-2 iletimini azaltmaya yönelik kapsamlı bir yaklaşımın bir parçası olarak maske takmayı önermektedir (örneğin, kamu ortamlarında, toplu yaşam ortamlarında, toplu taşıma araçlarında)[36]. DSÖ, hastalara maske veya siperlik kullanımı konusunda tavsiyelerde bulunurken, klinisyenlere maskeyi takarken veya çıkarırken gözlere, burnuna ve ağızına dokunmaktan kaçınmaları, maskeyi kullanmadan önce ve sonra el hijyeni uygulamayı önermektedir. Klinisyenler ayrıca maskenin veya siperliğin sosyal mesafe ve el hijyeni gibi diğer önleyici tedbirlerin önemini azaltmadığını vurgulamalıdır.

Tüm bireylerin (semptomlara bakılmaksızın) toplulukta maske veya siperlik takma eylemi, asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyonu olanlar da dahil olmak üzere enfeksiyonlu bireylerin enfektif salgılarının bulaşmasını önlemektedir. Akut solunum yolu hastalığı (örn. Ateş ve / veya solunum semptomları ile birlikte) veya COVID-19 ile tutarlı diğer semptomlar olan bireyler, evde kalmaya, kendi kendini izole etmeye teşvik edilmelidir[37,38,39].

Diğer halk sağlığı önlemleri: Dünyada, ülkeler bulaşmayı azaltmak için çeşitli ilaç dışı önlemler aldılar. Kişisel koruyucu önlemlere ek olarak iletimi azaltma stratejileri şunları içerir[40,41].

- ✓ Sosyal / fiziksel mesafe kuralları
- ✓ Okul, mekan ve zorunlu olmayan iş yerlerinin kapatılması
- ✓ Halka açık toplantılardaki yasaklar
- ✓ Çıkış ve / veya giriş taraması ile seyahat kısıtlaması
- ✓ Vaka tanımlama ve izolasyon (enfeksiyonu olan bireyleri diğerlerinden ayırma)

- ✓ Temas izleme ve karantina (maruz kalan bireyleri diğerlerinden ayırmak).

2.4. Covid-19 Tanısı

Klinik şüphe: COVID-19 olasılığı öncelikle yeni başlayan ateş ve / veya solunum yolu semptomları olan hastalarda (örn. öksürük, nefes darlığı) düşünülmelidir. Ayrıca, belirgin bir nedeni olmayan şiddetli alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda da düşünülmelidir. Diğer tutarlı semptomlar arasında miyalji, ishal ve koku veya tat bozukluklarıdır. Bu semptomlar diğer viral solunum yolu hastalıklarında ortaya çıkabilse de, hastada COVID-19 enfeksiyonu olasılığını artırır.

Son 14 gün içinde sağlık merkezlerinde çalışmak da dahil olmak üzere, onaylanmış veya şüphelenilen bir COVID-19 vakası ile yakın temasta bulunmak COVID-19 enfeksiyonu bulaş riskini artırır. Yakın temas; kişinin kişisel koruyucu ekipman olmadan bulaşıcı sekresyonlarla doğrudan temas etmesini veya COVID-19'lu bireye birkaç dakikadan fazla, yaklaşık iki metre içinde aynı ortamda olmasını içerir.

COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırabilen spesifik bir klinik özellik olmamasına rağmen, bazı klinik özellikler daha yüksek bir klinik şüphe oluşturur. İlk semptomların başlamasından birkaç gün sonra dispne gelişimi COVID-19'u düşündürür[42]. Tutarlı hafif semptomlar nedeniyle SARS-CoV-2 için test edilen sağlık çalışanları (çoğunlukla 20-40 yaş arası kadınlar) ile yapılan bir çalışmada, testi pozitif çıkanlarda anosmi ve miyalji en sık görülen semptomları oluşturmuştur [43]. Yeni başlayan pernio benzeri lezyonlar gibi daha sıra dışı bulgular da COVID-19 şüphesini artırır. Bununla birlikte, bu bulguların hiçbiri mikrobiyolojik test yapılmadan COVID-19 tanısını kesin olarak koymamaktadır.

Kimler test edilmeli:

Semptomatik hastalar: Mümkünse, COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenen tüm semptomatik hastalara test yapılmalıdır; mikrobiyolojik testler yapılmadan tanı kesin olarak konulamaz[44].

Asemptomatik bireylerin seçilmesi: Asemptomatik bazı bireylerin test edilmesi halk sağlığı veya enfeksiyonun kontrolü için de önemli olabilir. Asemptomatik bireylerin test edilmesi için potansiyel endikasyonlar şunları içerir: [45]:

- ✓ Hastanede yatan hastaların, prevalansın yüksek olduğu yerlerde taranması (örn., toplumda \geq %10 PCR pozitifliği).
- ✓ İmmünyüpresif tedavi almadan önce (nakil öncesi dahil)[46,47].
- ✓ COVID-19 olan bir kişiyle yakın temasın ardından [44]. Temastan sonra negatif viral test olsa bile, çoğu durumda karantina hala önerilmektedir[48].

İlk test ve numune toplama: En sık olarak RT-PCR (Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi ile nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), üst solunum yolundan SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için tercih edilen, COVID-19 için ilk tanı testidir[11]. Üst solunum yolu örnekleri NAAT için birincil örnektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC aşağıdaki örneklerden birinin toplanmasını önerir[45]:

- ✓ Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan nazofaringeal sürüntü örneği
- ✓ Bir sağlık uzmanı tarafından yerinde veya evde hasta tarafından toplanan her iki ön buruntan gelen burun bezi örneği
- ✓ Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan burun veya nazofaringeal yıkama / aspirat örneği
- ✓ Bir sağlık uzmanı tarafından toplanan orofaringeal swab örneği[46].

Test yorumu ve ek test

Pozitif NAAT sonucu: SARS-CoV-2 için pozitif bir nükleik asit amplifikasyon testi (örn. RT-PCR) genellikle COVID-19 tanısını doğrular. Ek tanı testi gerekli değildir. COVID-19'lu hastalar semptomların başlamasından sonraki haftalar boyunca üst solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı saptanabilir [49] ;bununla birlikte, uzun süreli viral RNA tespiti mutlaka devam eden bulaşıcılığı göstermez [27,45].

Ayrıca belgelenmiş viral RNA klerensini takiben pozitif NAAT testlerine sahip olan COVID-19 hastaları da bildirilmiştir.

Negatif NAAT sonucu: Birçok kişi için COVID-19 tanısını dışlamak için tek bir negatif NAAT sonucu yeterlidir. Bununla birlikte, üst solunum yolu numunelerinden alınan yanlış negatif NAAT testleri (örn. RT-PCR) belgelenmiştir. İlk test negatifse,

ancak COVID-19 şüphesi devam ediyorsa (örn. belirgin alternatif nedeni olmayan düşündürülen semptomlar) veya enfeksiyonun varlığının doğrulanması, enfeksiyonun yönetimi veya kontrolü için önemliyse , testi tekrarlamayı öneririz. Tekrar testi için en uygun zamanlama bilinmemektedir; genellikle ilk testten 24 ila 48 saat sonra yapılır. Testin 24 saat içinde tekrarlanması önerilmez[46,50].

2.5. Covid-19 Kliniği

İnkübasyon süresi: COVID-19 için inkübasyon süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içinde olup, çoğu vaka için maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonradır [51-53].

İlk başvuru: Ateş, öksürük, nefes darlığı olan ve göğüs görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize pnömoni , enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir[1,3,53]. Bununla birlikte, üst solunum yolu semptomları, miyalji, ishal ve koku veya tat bozuklukları gibi diğer özellikler de yaygındır . Her ne kadar bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları) COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olsa da[54] , COVID-19'u güvenilir bir şekilde ayırt edebilen spesifik semptomlar veya bulgular yoktur. Bununla birlikte, başlangıç semptomlarının başlamasından yaklaşık bir hafta sonra dispne gelişimi COVID-19'u düşündürür.

COVID-19 ile ilişkili semptomların oranı, Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'ye bildirilen, bilinen semptomu olan 370.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının raporunda gösterilmiştir[55]:

- ✓ % 50 öksürük
- ✓ % 43'te ateş (sübfibril veya > 100.4 ° F / 38 ° C)
- ✓ % 36 oranında miyalji
- ✓ % 34'ünde baş ağrısı
- ✓ % 29'unda dispne
- ✓ % 20'de boğaz ağrısı

- ✓ % 19'da ishal
- ✓ Bulantı /kusma % 12
- ✓ Her biri % 10'dan daha az, koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve rinore [1,3,56][57]

Hastalığın seyri ve komplikasyonları: Wuhan'da SARS-CoV-2'ye bağlı pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 138 hastayı içeren bir çalışmada, semptomların başlamasından beş gün sonra dispne gelişmiştir [3]. Başka bir çalışmada, dispne semptomların başlamasından ortalama sekiz gün sonra gelişmiştir[1].

- ✓ **Solunum yetmezliği-** Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şiddetli hastalığı olan hastalarda en önemli komplikasyondur ve dispne başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Yukarıda tarif edilen 138 hastanın çalışmada ARDS, semptomların başlamasından sekiz gün sonra ortalama % 20 hastada gelişti; mekanik ventilasyon % 12,3 hastaya uygulanmış [3].
- ✓ **Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar-** Kardiyak komplikasyonlar arasında aritmiler, kalp krizi ve kardiyojenik şok bulunmaktadır [3,58,59, 60]. Bir çalışmada, komplikasyonların sırasıyla % 17, 7 ve 9'unda bildirilmiştir[3]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım ünitesine başvuran 21 ciddi hastadan oluşan bir seride üçte bir oranında kardiyomiyopati geliştiği görülmüş[59].
- ✓ **Tromboembolik komplikasyonlar-** Pulmoner emboli ve akut inme dahil olmak üzere tromboembolik komplikasyonlar (risk faktörü olmayan 50 yaşın altındaki hastalarda bile) bildirilmiştir[61,62].
- ✓ **Enflamatuar komplikasyonlar-** Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda, sitokin salınım sendromuna benzer şekilde, kalıcı ateşler, yüksek enflamatuar belirteçler (örn., D-dimer, ferritin) ve yüksek proenflamatuar sitokinlerle birlikte, artmış bir inflammatuar yanıtın laboratuvar bulguları vardır.[1,63,64].
- ✓ **İkincil enfeksiyonlar** - Veriler sınırlı olmasına rağmen, ikincil enfeksiyonlar COVID-19'un genel komplikasyonları arasında görünmemektedir[65,66].

İyileşme ve uzun süreli sekeller-DSÖ'ye göre, Çin'in erken verilerine dayanarak iyileşme süresi hafif enfeksiyonlar için yaklaşık iki hafta , şiddetli hastalık için üç ila altı hafta gibi görünmektedir. Bununla birlikte, iyileşme süreci değişkendir ve hastalığın şiddetine ek olarak yaşa ve önceden var olan komorbiditelere bağlıdır.[67].

2.6. Covid-19 Laboratuvar Bulguları

COVID-19'lu hastanede yatan hastalar arasında yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz düzeyleri, yüksek laktat dehidrojenaz düzeyleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler bulunmaktadır[3,53,57].

Toplam beyaz kan hücresi sayısı değişebilmesine rağmen lenfopeni özellikle yaygındır[1,3]. Örnek olarak, New York'ta COVID-19 ile hastaneye yatırılan 393 yetişkin hasta serisinde, % 90'ının lenfosit sayısı <1500 / mikroL idi, lökositoz (> 10.000 / mikroL) ve lökopeni (<4000 / mikroL) her biri yaklaşık % 15 oranında rapor edilmiştir[57].

Başvuru sırasında, pnömonili birçok hasta normal serum prokalsitonin düzeylerine sahiptir; bununla birlikte YBÜ bakımı gerektirenlerde prokalsitonin artmış olma olasılığı daha yüksektir[1,3].

Yüksek d-dimer düzeyleri ve lenfopeni dahil olmak üzere birçok laboratuvar anormalliği kritik hastalık veya mortalite ile ilişkilendirilmiştir[3].

2.7. Covid-19 Radyolojisi

Göğüs radyografileri-Göğüs radyografileri erken veya hafif hastalıkta normal olabilir. Hong Kong'da COVID-19 belgelenmiş 64 hastanın retrospektif bir çalışmasında, % 20'sinin hastalık sırasında hiçbir noktada göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik yokmuş[68]. Akciğerdeki yaygın anormal radyografi bulguları, bilateral periferik ve alt zonları tutan konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir.

Göğüs BT-Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha duyarlı olsa da ve bazı göğüs BT bulguları COVID-19'un karakteristiği olsa da, hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen dışlayamaz. Kuzey Amerika Radyoloji Derneği

COVID-19 için rapor yorumu için karşılık gelen dili tipik, belirsiz veya atipik olarak sınıflandırmıştır[69].Örnek olarak, 2700'den fazla COVID-19 hastasında göğüs BT bulgularını değerlendiren çalışmada sistematik olarak gözden geçirilmesinde aşağıdaki anormallikler kaydedilmiştir [70]:

- ✓ Zemin cam opaklıkları - % 83
- ✓ Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opasifikasyonları - % 58
- ✓ Bitişik plevral kalınlaşma - % 52
- ✓ İnterlobüler septal kalınlaşma - % 48
- ✓ Hava bronkogramları - % 46

COVID-19'daki göğüs BT anormallikleri genellikle çift taraflıdır, periferik bir dağılıma sahiptir ve alt lobları içerir[71].

Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, göğüs BT'si semptomların başlamasından kısa bir süre sonra normal olabilir ve hastalık seyrinde anormallik gelişmesi daha olasıdır [56,72]. Bununla birlikte, bazı hastalarda göğüs BT anormallikleri semptomların gelişmesinden önce ve hatta üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın saptanmasından önce de tanımlanmıştır[73,74].

2.8. Covid-19 Tedavisi

Değerlendirme:

Belgelenmiş veya şüpheli COVID-19 olan hastanede yatan hastaların değerlendirilmesindeki amacımız ciddi hastalıklarla ilişkili klinik belirtileri anlamak ve organ işlev bozukluğunu veya potansiyel tedaviyi zorlaştırabilecek diğer komorbiditeleri tanımlamaktır. Belli veya şüpheli COVID-19 hastalarını değerlendirmek için birçok laboratuvar testini kontrol etsek de, laboratuvar testlerinin prognostik değeri belirsizliğini korumaktadır. En azından başlangıçta, aşağıdaki laboratuvar değerlerini günlük olarak kontrol edilmektedir:

- ✓ Toplam lenfosit sayısı eğilimine odaklanarak, tam kan sayımı (CBC)
- ✓ Biyokimya
- ✓ Kreatin kinaz (CK)
- ✓ C-reaktif protein (CRP)
- ✓ Ferritin
- ✓ Başlangıçta, aşağıdaki laboratuvar değerleri her gün kontrol edilmelidir.
- ✓ Protrombin zamanı (PT) / aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) / fibrinojen
- ✓ D-dimer

Başlangıçta aşağıdaki laboratuvar değerleri de kontrol edilmelidir ve anormal değer olursa veya klinik kötüleşme olursa tekrarlanmalıdır:

- ✓ Laktat dehidrojenaz, eğer yükselirse günlük olarak tekrarlanır
- ✓ Troponin, yükselirse iki ya da üç günde bir tekrarlanır

Daha önce yapılmadıysa hepatit B virüsü serolojilerini, hepatit C virüsü antikorunu ve HIV antijen / antikor testini de kontrol edilmelidir. Kronik viral hepatit, transaminaz yükselmelerinin yorumlanmasını etkileyebilir ve bazı tedavilerin hepatotoksitesini artırabilir; altta yatan HIV enfeksiyonu antiretroviral tedavinin başlatılmasını gerektirebilir.

COVID-19'lu hastanede yatan hastaları taşınabilir akciğer grafisi ile kontrol edilmelidir; çoğu hasta için , pulmoner komplikasyonların ve akciğer tutulumunun derecesinin ilk değerlendirmesi için yeterlidir[75].

COVID-19 hastalarında rutin olarak elektrokardiyografi çekilmemektedir. Elektrokardiyografiyi (EKG), herhangi bir QTc aralığını uzatan ajana başladıktan sonra , akut miyokardiyal hasar, troponin düzeylerinde artış olması veya kardiyomiyopatiyi düşündüren diğer kardiyovasküler bulgular olduğunda çekilmelidir.

İkincil bakteriyel enfeksiyon, COVID-19'un sık bildirilen bir özelliği değildir; ikincil bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa, iki set kan kültürü, balgam Gram boyası ve kültürü kontrol edilebilir. Prokalsitonin, sekonder bakteriyel enfeksiyon riskini değerlendirmek için kontrol edilebilir; ancak, yüksek prokalsitonin düzeyleri COVID-19 ilerledikçe de olabileceğinden, hastalık seyrinde sekonder bakteriyel enfeksiyon için daha az spesifik olabilir[3 ,76,75].

Belirli hastalarda bakteriyel pnömoni için ampirik tedavi-COVID-19'lu olduğu belgelenen hastalarda bakteriyel pnömoni için rutin olarak ampirik tedavi uygulanmamaktadır. Veriler sınırlıdır, ancak bakteriyel süperenfeksiyon COVID-19'un belirgin bir özelliği gibi görünmemektedir.

Bununla birlikte, COVID-19'un klinik özelliklerini bakteriyel pnömoniden ayırt etmek zor olabileceğinden, tanı belirsiz olduğunda toplum kökenli pnömoni için ampirik tedavi mantıklıdır. Bakteriyel pnömoni için ampirik tedavi, klinik şüphe varsa belgelenmiş COVID-19 olan hastalarda da makul olabilir (örn. göğüs görüntüleme yeni konsolidasyon). Ampirik antibiyotik tedavisi başlatılırsa, mikrobiyal bir tanı koymaya çalışılmalıdır(örneğin, balgam Gram boyası ve kültürü, idrar antijen testi yoluyla) ve antibiyotik tedavisinin devamı açısından günlük olarak değerlendirilmelidir.[3,76].

Venöz tromboembolizmin önlenmesi ve değerlendirilmesi- COVID-19'lu hastaneye yatırılan tüm hastalar için venöz tromboembolizmin farmakolojik profilaksisi önerilmektedir[77].

Birçok çalışma, COVID-19 nedeni ile hastaneye yatan hastalarda, özellikle de kritik derecede hasta olanlar arasında tromboembolik komplikasyon oranının yüksek olduğunu göstermektedir.

NSAID kullanımı ile ilgili belirsizlik-COVID-19 ortamında steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) risklerini bildiren çok az veri vardır. NSAID'ler ihtiyaç varsa genel yaklaşım en düşük etkili dozu kullanmak şeklinde olmalıdır.Yetişkinlerde antipiretik tedavi için asetaminofen kullanmak tedavi için genel yaklaşımdır[78].

Nebulize ilaçlardan kaçınma-Solunum yoluyla alınan ilaçlarda, nebulizatörden ziyade ölçülü doz inhaler uygulanmalıdır.

ACE inhibitörleri / ARB'ler-Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) alan hastalar, tedavinin kesilmesi için başka bir neden yoksa (örn. hipotansiyon, akut böbrek hasarı) bu ajanlarla tedaviye devam etmelidir. Bu yaklaşım birden çok kılavuz tarafından desteklenmektedir[79].

Statinler-COVID-19'lu hastaneye kaldırılmış hastaların mevcut olan statin tedavisine devam edilmelidir[80].

Deksametazon - Büyük bir çalışmadan elde edilen ön kanıtlar, düşük doz deksametazonun şiddetli COVID-19'un tedavisinde rol oynadığını göstermektedir. Tamamlayıcı oksijen veya ventilasyon desteği alan ağır hastalar için deksametazon önerilmektedir. Birleşik Krallık'ta, oksijene tedavisine ihtiyaç duyan COVID-19'lu hastanede yatan tüm hastalar için deksametazon onaylanmıştır[81].

Remdesivir-Varsa, ciddi COVID-19'lu hastaneye yatırılan hastalar için remdesivir önerilmektedir. Remdesivir, SARS-CoV-2'ye karşı in vitro etkiye sahip yeni bir nükleotid analogudur [82].

Konvelesan plazma-Amerika Birleşik Devletleri'nde, FDA ciddi veya hayatı tehdit eden COVID-19 hastaları için konvelesan plazmanın kullanımı için yeni araştırma ve uygulamaları onaylamaktadır[83];

IL-6 yolu inhibitörleri-Tocilizumab , romatizmal hastalıklar ve sitokin salınım sendromu için kullanılan bir IL-6 reseptör inhibitörüdür. COVID-19 tedavisi için randomize çalışmalarda değerlendirilmektedir. Çoklu gözlem çalışmaları COVID-19'lu hastalarda tosilizumab kullanımını önermişlerdir[63,84].

Hidroksiklorokin / klorokin-Klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ), 50 yıldan uzun süredir sıtma ve otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bir aminokinolindir. Antimalariyal etkilerinin yanı sıra, bu iki ilaç, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde immünomodülatör etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Hidroksiklorokin ve klorokin, immün aktivasyonda yer alan bazı hücresel fonksiyonları ve moleküler yolları inhibe

edebilir. Klorokin analogları zayıf diprotik bazlardır , endozomlar ve lizozomlar gibi asidik organellere nüfuz edebilir ve konsantre olabilirler, bu da endozomdan kaçışı ve bu yolla hücreye viral füzyonu önler. Bu mekanizma, COVID-19'un tedavisinde bu ilaçların potansiyel rolüne çevrilmiştir. Ek olarak, çalışmalar bu ilaçların SARS-CoV-2 reseptörünün bağlanmasını ve müteakip enfeksiyonu önleyen ACE-2 reseptörünün glikosilasyonunu engellediğini ortaya koymuştur[7-9].

Çin'deki erken bir raporda, klorokin kullanımının hastalığın ilerlemesinde azalma ve semptomların süresinde azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[85]. Ancak, bu iddiaları destekleyen birincil veriler yayınlanmamıştır.

Çin'de yapılan COVID-19 olan 30 hastayı içeren prospektif randomize bir çalışmada, 400 mg HCQ ile konvansiyonel tedavi olan 15 hasta ile sadece geleneksel tedavi olan 15 hasta karşılaştırıldı. Yedinci günde nazofaringeal viral klerens oranı ve BT'de ortalama viral klerens süresi, gruplar arasında farklılık göstermemiştir [13].

ABD'den yapılan bir başka çalışmada, araştırmacılar HCQ / Azitromisin kombinasyonu ile tedavi edilen SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 84 yetişkin hastada QT aralığında değişiklik olduğunu bildirdiler. QTc aralığının 3 ve 4. günler arasında taban çizgisinden maksimum düzeyde uzadığını, hastaların% 30'unda QTc aralığının 40 ms'den daha fazla arttığını ve hastaların% 11'inde aritmi için yüksek risk grubunu temsil eden QTc aralığının > 500 ms'ye yükseldiğini bildirmişlerdir[86].

Son olarak, 27 Mart 2020'den bu yana Fransız Ulusal Farmakovijilans Ajansı'na toplam 54 ciddi kardiyak olay, 7 ani kardiyak arrest (4 ölüm), 37 QTc aralığında uzama ve 10 aritmi , senkop bildirilmiştir[11].

Azitromisin- Çin, Wuhan'da başlayan SARS-CoV-2 viral pnömonisinin yayılmasıyla, dünyanın birçok ülkesi hastalığın yayılmasını azaltmak için önlemler almaya başladı. Araştırmacılar, hidröksiklorokin dışında, azitromisin olarak bilinen başka bir FDA onaylı ilacın, New Mexico Üniversitesi'nde bir araştırma grubu tarafından yapılan bir çalışmada COVID-19'a karşı terapötik etkilere sahip olduğunu gösterdiler. Araştırmacılar, azitromisin, endozomların ve trans-Golgi cisimciğinin pH'nı modüle eden bir asidotropik lipofilik zayıf baz olarak davrandığını kanıtlayabildiler[87].

Hidroksiklorokin veya klorokin ve azitromisin ile COVID-19 tedavisi-Klorokin ventriküler repolarizasyondan sorumlu ana iyonik akım olan I Kr bloke ederek QT aralık süresini uzatır[88,89]. Sonuç olarak, malign polimorfik ventriküler taşikardiye, torsades de pointes'e neden olabilir. Hidroksiklorokin'in ventriküler repolarizasyonu uzatma potansiyeli daha az belgelenmiştir, ancak kronik tedavi sırasında QT aralığında uzama ve senkop vakaları bildirilmiştir[90]. Azitromisin de QT aralığını, muhtemelen farklı mekanizmalar ile hafifçe uzatmaktadır[91], bu nedenle I Kr blokerleri ile kombinasyondaki etkisi bilinmemektedir[92].

Bu risk mevcut pandemi sürecinde daha iyi değerlendirilene kadar, hekimlere tek başına hidroksiklorokin veya hidroksiklorokin ve azitromisin ile birlikte ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında QTc aralık süresinin izlenmesi önerilmektedir. Aşağıdaki pratik önlemler dikkate alınmalıdır:

- ✓ Mümkünse tedaviye başlamadan önce bir elektrokardiyogram çekilmesi. Düzeltilmiş QTc aralığı > 500 ms ise veya hastanın sahip olduğu biliniyorsa torsades de pointes veya konjenital uzun QT sendromu riski vardır, ilaçları başlamamak gerekir.
- ✓ QT aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlardan kaçınılması;
- ✓ Potasyum > 4 mmol / L olmasını sağlamak
- ✓ QTc aralığı başlangıçta > 480 ms ise, ilk dozdan 2–4 saat sonra tekrar bir elektrokardiyogram çekin ve mümkünse kalp ritmini izleyin. QTc > 520 ms belgelenirse tedaviyi durdurmayı düşünün;
- ✓ Tedavi sırasında elektrokardiyogramı uygun şekilde izlemeye devam edin (örn. her gün)[76 92,93].

Favipiravir-Bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için mevcut olan bir RNA polimeraz inhibitörüdür, Şiddetli hastalığı olmayan (oksijen saturasyonu > % 93 dahil) hastalarla yapılan bir çalışmada, favipiravir kullanımı ile lopinavir-ritonavir kullanımı karşılaştırılmış. Favipiravir kullananlarda lopinavir-ritonavir kullanımına oranla daha hızlı viral klerens ve daha sık radyografik iyileşme sağlandığı gösterilmiştir[94].

Lopinavir-ritonavir - Yapılan çalışmalarda COVID-19 için klinik çalışmalarda lopinavir-ritonavirin tedavisinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastanede yatan hastaların tedavisinde minimal veya hiçbir rolü olmadığı görülmektedir[95].

2.9.Covid-19 da Aritmiler ve İletim Sistemi Hastalıkları

Epidemiyoloji

COVID-19 hastalarında aritmiler ve iletim sistemi hastalığı prevalansı popülasyondan popülasyona değişir. Mevcut raporların çoğunda, çarpıntı veya aritmi türü için belirli bir neden belirlenmemiştir. Akut aritmilerin gelişimine katkıda bulunduğu bilinen hipoksi ve elektrolit anormallikleri, şiddetli COVID-19 hastalığının akut fazında sıklıkla bildirilmiştir; bu nedenle, asemptomatik, hafif hasta, kritik hastalığı olan ve iyileşmiş hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun aritmilerin gelişimine kesin katkısı bilinmemektedir[96].

- ✓ Wuhan'dan COVID-19 ile ilişkili pnömoni ile yatan 138 hastayı kapsayan bir çalışmada, genel kohortun % 17'sinde ve yoğun bakım ünitesine yatan hastaların % 44'ünde aritmiler bildirilmiştir[3].

Klinik Bulgular

- ✓ Hubei eyaletinden gelen kohortta % 7.3 oranında çarpıntıyı bir semptom olarak bildirmiştir[97,98].
- ✓ Çok merkezli bir New York kohortunda 4250 COVID-19 hastasının 260'ında (%6.1) başvuru anında QTc aralığı > 500 milisaniyeydi [99]. Bununla birlikte, hidrosiklorokin ve azitromisin alan 84 hastanın başka bir çalışmasında, bu ilaçları almadan önce taban QTc aralığı 435 milisaniyeydi [100].
- ✓ Çinli bir kohorttan 187 KOVID-19 hastasının 11'inde (% 5.9) hastaneye yatırılırken ventriküler taşiaritmi vardı [101].
- ✓ İtalya'nın Lombardi bölgesinden alınan epidemiyolojik veriler, 2020 COVID-19 pandemisinin zirvesi sırasında (2019'dan aynı zaman dilimi ile karşılaştırıldığında) hastane dışı kardiyak arrest oranında yaklaşık % 60 artış

olduğunu görülmüştür [102]. Bu durum , COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların tıbbi yardım almasında gecikmeler ile ilişkili olabilir.

- ✓ Hastanede kardiyak arrest yaşayan ve resüsitasyon girişiminde bulunan COVID-19 nedeniyle şiddetli pnömonisi olan 136 Çinli hastadan oluşan bir kohortta , çoğu arrest solunum kaynaklı olarak kabul edildi. İlk ritim hastaların % 90'ında asistol , nabızsız elektriksel aktivite % 4'tü[103].

2.10. Uzun QT Sendromu (LQTS)

Normal QT aralığı -Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) için normal aralık, doğumdan ergenliğe kadar erkeklerde ve kadınlarda benzerken; gençlerde ve yetişkinlerde, kadınlarda erkeklerden biraz daha uzun düzeltilmiş QT aralığına sahiptir. Genel olarak, bebeklik döneminde sağlıklı kişilerde ortalama QTc aralığı 400 ± 20 milisaniyedir ve ergenlikten sonra hafifçe 420 ± 20 milisaniyeye yükselir. Genel olarak, 99. persentil QTc değerleri prepubertal 460 milisaniye , postpubertal erkeklerde 470 milisaniye ve postpubertal kadınlarda 480 milisaniyedir.

Torsades de pointes - Polimorfik ventriküler taşikardi (VT), QRS eksenini, morfolojisi veya her ikisinin sık sık değiştiği erişkinlerde dakikada 100 atımdan daha hızlı bir ventriküler ritim olarak tanımlanmaktadır [104, 105].

Edinilmiş Uzun QT Sendromu

İnsidans:QT aralığında uzama ile ilişkili birçok ilacın mutlak ve karşılaştırmalı riskini belirlemek zordur, çünkü mevcut verilerin çoğu vaka raporlarından veya küçük gözlem serilerinden gelir. Ek olarak, torsades de pointes (TdP) olmadan QT aralığında uzama insidansı muhtemelen TdP'nin insidansından çok daha yüksektir. Altı aylık bir süre içinde tek bir merkeze yapılan tüm hastaneye başvuruların geriye dönük olarak gözden geçirilmesinde 41.649 hastanın 293'ünde (% 0.7) QTc aralığında ≥ 500 milisaniye olduğu, ancak ciddi QT aralığında uzaması olanların % 6'sından azında senkop veya hayatı tehdit eden bir aritmi yaşandığı kaydedildi [106].

Hollanda'da yapılan bir çalışmada, dokuz yıldan biraz daha az bir sürede 775 ani kardiyak ölüm (SCD) vakası tespit edilmiştir , 775 hastanın 24'ü SCD (% 3.1) QT aralığını uzatan bir ilaç kullanıyordu[107]. Kardiyak olmayan QT aralığını uzatan

herhangi bir ilacın halihazırda kullanımı, önemli ölçüde artmış SCD riskiyle ilişkilidi ve en yüksek risk antipsikotik ilaçlarla ilişkilidi.

Her ne kadar bu sonuçlar ilaca bağlı TdP'nin belgelenen vakalardan daha yaygın olabileceğini düşündürse de, mutlak olay sayısı hala düşüktür ve SCD olaylarının küçük bir kısmını temsil etmektedir .

Patofizyoloji:İlaca bağlı TdP için öngörülen mekanizma, erken repolarizasyonların ve uzun süreli repolarizasyondan kaynaklanan tetiklenmiş aktivitenin gelişmesidir[105].

Edinilmiş uzun QT sendromu(LQTS) nedenleri

İlaçlar - İlaçlar, edinilmiş LQTS ve TdP'nin yaygın bir nedenidir. Birçok ilaç dahil edilmiştir ve ek ilaçlar tanımlanmaya devam etmektedir [108,109,110].QT aralığını uzatan başlıca ilaç sınıfları şunları içerir [110, 111 ,112]:

- ✓ Antiaritmik ilaçlar
- ✓ Artık çoğu ülkede reçete edilemeyen bazı eski ve kalıcı olmayan antihistaminikler (örn. Terfenadin ve astemizol)
- ✓ Bazı antimikrobiyaller (örn., Makrolid ve florokinolon antibiyotikler, bazı antifungal ve antiviral ilaçlar, vb.)
- ✓ Bazı psikotrop ilaçlar
- ✓ Bazı gastrik motilite ajanları (örneğin, sınırlı bulunabilirliğe sahip olan sisaprid)

1983 ve 1999 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü İlaç İzleme Merkezine bildirilen 761 ilaca bağlı TdP vakası arasında en yaygın ilaçlar sotalol ve sisapriddir (%17 ve 13) [108]. Amerika Birleşik Devletleri'nden ilaca bağlı TdP'li 92 hastanın gözden geçirilmesinde 71'inde (% 77) antiaritmik ilaçlar sorumluydu [111].

Antiaritmik ilaçlar

- ✓ Kinidin [113].
- ✓ Disopiramid ve prokainamid [114,115].

- ✓ Sotalol (sınıf II ve III), doza bağımlı bir ilişki içinde erkeklerin yaklaşık % 2'sinde ve kadınların % 4'ünde QT aralığında uzamaya ve TdP'ye neden olmaktadır[116,117].
- ✓ İbutilid[118,119]
- ✓ Amiodaron (sınıf III) QT aralığını belirgin şekilde uzatır. Bununla birlikte, diğer sınıf III antiaritmik ilaçların aksine, amiodaron ancak bir sınıf IA ajanı ile birlikte kullanılması veya hipokalemi mevcut olması dışında nadiren TdP ile ilişkilidir[120].

Psikotrop ilaçlar

- ✓ Haloperidol ve tioridazin [121].
- ✓ Metadon sıklıkla QTc aralığını uzatır ve TdP'nin bir nedenidir[122].

Diğer ilaçlar

- ✓ ABD'de kolayca bulunmayan sisaprid, daha önce antiaritmik ilaçlara bağlı olmayan edinilmiş TdP'nin en yaygın nedenlerinden biriydi[110,123].
- ✓ Makrolid antibiyotikler (örneğin, eritromisin , azitromisin , klaritromisin), Florokinolon antibiyotikler (örneğin, siprofloksasin , gatifloksasin , levofloksasin) ve antifungal ilaçlar (örneğin, flukonazol , itrakonazol , ketokonazol)[124].
- ✓ Arsenik trioksit , akut promiyelositik lösemi ve diğer ileri maligniteleri olan hastaların tedavisinde kullanılır. Çok yüksek QT aralığında uzama oranı, ancak daha düşük TdP oranı ile ilişkili gibi görünmektedir[125,126].

Risk faktörleri - İlaça bağlı TdP bazen idiyosenkratik bir olay olarak görülmekle birlikte, genetik duyarlılığa ek olarak bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır [127,128,129]. Bu faktörler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

İlaç rejimi ile ilgili olarak:

- ✓ Yüksek ilaç dozları veya QT aralığını uzatan ilaç konsantrasyonları; örneğin, ≥ 600 mg / gün tioridazin dozlarından genel olarak kaçınılmalıdır[130];
- ✓ QT aralığını uzatan ilacın hızlı intravenöz infüzyonu.
- ✓ Diüretik tedavisi, elektrolit anormallikleri ve kalp yetmezliği (HF) ile korelasyonu veya bazı diüretiklerin potasyum akımının doğrudan blokajı nedeniyle bir risk faktörü olabilir[129].
- ✓ Elektrolit bozuklukları, özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi ve daha az sıklıkla hipokalsemi
- ✓ Kadın cinsiyet [131]
- ✓ İleri yaş[129]
- ✓ Yapısal kalp hastalığı - Kalp yetmezliği, diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal iskemi ve LVH ilaca bağlı TdP için yaygın risk faktörleridir[132,133].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın Tasarımı:

Çalışmamız Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde yapılmıştır. Çalışma protokolü için Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alınmıştır (25/06/2020).Araştırma retrospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Mart 2020 ve 15 Mayıs 2020 tarihleri arasında Pandemi servisinde yatan 212 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Çalışmamıza alınacak hastaların yaşı 18 ve üzeri olarak belirlendi ve cinsiyet farkı gözetilmedi.Çalışmaya RT-PCR testi pozitif olan hastalar alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Araştırmaya RT-PCR testi negatif olup pandemi servisinde yatan hastalar, gebe ve 18 yaşından küçük hastalar dahil edilmedi.

Çalışma Protokolü:

Araştırma dizaynına uyan hastalar belirlendikten sonra hastaların dosya kayıtları incelendi.

Hastaların başvuru ve yatış esnasında çekilmiş olan EKG kayıtları incelendi. 25 mm/ sn hız ve 10 mm/mV genlikte kayıt yapan 12 derivasyonlu GE Healthcare marka EKG cihazı ile kayıtları alınan hastaların kalp hızı, QTc aralığı,PR aralığı ve QRS süresi ölçüldü.

QTc aralığı Bazett'in yaygın olarak kullanılan formülüne göre klasik olarak hesaplandı.Bazzett formülü: $QTc = QT \text{ aralığı} / RR \text{ aralığının kare kökü}$ (her ikisi de saniye cinsinden ölçülür)şeklindedir.Çalışmamızda kadında 480 ms üstü, erkekte 470 ms üstü QTc aralığı uzaması olarak kabul edildi.QRS süresi 70-110 ms olarak belirlendi.

110 ms üstü QRS süresi uzaması ve 70 ms altı QRS süresi kısalması olarak kabul edildi.PR intervalı 120-200 ms aralığında normal olarak kabul edildi.200 ms üstü PR intervalı uzaması ve 120 ms altı PR intervalı kısalması olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan hastaların yatış esnasında aldıkları antibiyoterapi ve hidroklorokin kullanımı: hidroklorokin kullanmayan, sadece hidroklorokin kullanan, makrolid + hidroklorokin kullanan ve makrolid+hidroklorokin ve seftriakson kullanan şeklinde dört gruba ayrıldı.

Çalışmaya katılan hastaların yatış esnasında aldıkları antiviral tedavi; hiçbir antiviral almayan, sadece oseltamivir alan, sadece favipravir alan, oseltamivir ve favipravir alan şeklinde dört gruba ayrıldı.

Çalışmaya katılan hastaların beta bloker, kalsiyum kanal blokeri ve kullandığı diğer medikal tedavileri kayıt edildi.

Çalışmaya katılan hastaların komorbid hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği) varlığı kaydedildi.

Çalışmaya katılan hastaların yatış esnasındaki vital bulguları (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız, saturasyon) kayıt edildi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı mmhg cinsinden hesaplandı.

Çalışmaya katılan hastaların yatış esnasındaki magnezyum, potasyum, hemoglobin ve düzeltilmiş kalsiyum değerleri kayıt edildi. Potasyum mmol/L, hemoglobin g/dL, kalsiyum mg/dL, magnezyum mg/dL birimine göre değerleri kayıt edildi.

Düzeltilmiş kalsiyum hesabı: $Kalsiyum + (4 - albumin) \times 0.8$, $Kalsiyum - (albumin - 4) \times 0.8$ şeklinde hesaplandı.

Bu değerlendirmeler dışında ek bir inceleme yapılmadı. Çalışmamızın herhangi bir sonlandırılma kriteri yoktu.

3.1. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve

Fisher's Exact testleri kullanıldı. Gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. sapma ve ortanca (%25 - 75) şeklinde ve kategorik veriler frekans (%) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 212 hasta dahil edildi.Hastaların 123(%58)'ü erkek, 89(%42)'u kadındı.Hastaların yaş ortalaması 42.8 ± 15.12 , sistolik kan basıncı ortanca değeri 110(100-120) mmHg, diyastolik kan basıncı ortanca değeri 70(60-70.8) mmHg, nabız ortanca değeri 82(76-90) idi. Hastaların 22(%10.3)'sinde diyabetes mellitus , 34(%16)'ünde hipertansiyon,2(%0.09)'sinde kalp yetmezliği ve 2(%0.09)'sinde kronik böbrek yetmezliği mevcuttu.Hastaların hemoglobın ortanca değeri 14(12.9-15,1) g/dL , potasyum ortanca değeri 4,3(4-4,6) mmol/L, magnezyum ortanca değeri 2,05(1,9-2,1) mg/dL , düzeltilmiş kalsiyum ortalama değeri $9,15 \pm 0,47$ mg/dL çıktı.

Hastalara verilen tedaviler incelendiği zaman 36(%17)'sı hidrosiklorokin kullanmayan, 11(%5.2)'i sadece hidrosiklorokin kullanan, 54(%25.5)'ü makrolid ve hidrosiklorokin kullanan, 111(%52.4)'i hidrosiklorokin, makrolid ve seftriakson kullanan hasta şeklindeydi. Hastaların 139(%65,6)'u herhangi bir antiviral tedavi almadı, 51(%24.1)'i oseltamivir aldı, 11(%5.2)'i favipravir aldı, 11(%5.2)'i favipravir ve oseltamivir aldı. Hastaların 14(%6.6)'ü beta bloker, 9(%4.2)'u kalsiyum kanal blokerü kullandı.Hastaların 29(%13.7)'unda QTc aralığında uzama, 12(%5.7)'sinde QRS süresinde uzama, 17(%8)'sinde QRS süresinde kısalma ve 30(%14.2)'unda PR aralığında kısalma mevcuttu. Çalışma popülasyonuna ait kategorik değişkenlerin frekans dağılımı ve nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 1 'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kategorik Değişkenlerin Frekans Dağılımı ve Nicel Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışma Popülasyonu	
Cinsiyet	
Erkek	123(58)
Kadın	89(42)
Yaş (yıl)	42.8±15.12
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110(100-120)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70(60-70.8)
Nabız (atım/dakika)	82(76-90)
Komorbid Hastalıklar	
Diyabetes Mellitus	22(10.3)
Hipertansiyon	34(16)
Kalp Yetmezliği	2(0.09)
Böbrek Yetmezliği	2(0.09)
Hemoglobin (g/dL)	14(12.9-15.1)
Potasyum (mmol/L)	4.3(4-4.6)
Magnezyum (mg/dL)	2.05(1.9-2.1)
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	9,15±0.47
Antibiyoterapi ve hidrosiklorokin kullanımı	
Hidrosiklorokin kullanmayan	36(17)
Hidrosiklorokin	11(5.2)
Hidrosiklorokin ve makrolid	54(25.5)
Hidrosiklorokin+makrolid+seftriakson	111(52.4)
Antiviral tedavi	
Yok	139(65,6)
Oseltamivir	51(24,1)
Favipravir	11(5.2)
Oseltamivir ve favipravir	11(5.2)
Beta bloker	
Yok	198(93,3)
Var	14(6.7)
Kalsiyum kanal blokeri	
Yok	203(95.7)
Var	9(4.3)
QTc aralığı uzaması	
Yok	183(86,3)
Var	29(13,7)
QRS süresi uzaması	
Yok	200(94,3)
Var	12(5.7)
QRS süresi kısalması	
Yok	195(92)
Var	17(8)
Pr kısalması	
Yok	182(85,8)
Var	30(14,2)

**Veriler n(%), ortalama ±standart sapma ya da ortanca(%25-75) olarak gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın cinsiyet ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Cinsiyet ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Erkek(n=123)	Kadın(n=89)	p*
QTc aralığı uzaması	18 (14,6)	11 (12,4)	0.634
QRS süresi uzaması	8 (6,5)	4 (4,5)	0.532
QRS süresi kısalması	5 (4,1)	12 (13,5)	0.013
PR aralığı kısalması	17 (13,8)	13 (14,6)	0.871

*Ki-kare testi, n (%)

Cinsiyete göre QRS süresi kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.013). Erkek hastaların %4,1’inde QRS süresi kısalması varken kadın hastaların %13,5’inde QRS süresi kısalması vardı. Kadınlarda QRS süresi kısalması oranı daha erkeklere göre yüksek olarak elde edilmiştir. Cinsiyete göre QTc aralığı uzaması, QRS süresi uzaması ve PR aralığı kısalması farklılık göstermemektedir (p>0.050).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın yaş ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. Yaş ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Durum		P
QTc aralığı uzaması	Yok	41,2 ± 14,7	<0.001**
	Var	53,2 ± 14	
QRS süresi uzaması	Yok	42,3 ± 15,1	0.046**
	Var	51,3 ± 13,1	
QRS süresi kısalması	Yok	42 (31 – 55)	0.031*
	Var	30 (25 – 50,5)	
PR aralığı kısalması	Yok	42,5 ± 14,4	0.542**
	Var	44,4 ± 19	

*Mann-Whitney U testi, **Bağımsız iki örnek t testi

***Veriler, ortalama ±standart sapma ya da ortanca(%25-75) olarak gösterilmiştir.

QTc aralığı uzamasına göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001). QRS süresi uzamasına göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.046). QRS süresi kısalmasına göre hastaların yaş ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.031).PR aralığı kısalmasına göre hastaların yaş ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.050).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın antibiyotik ve hidrosiklorokin kullanımı ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Antibiyotik ve Hidrosiklorokin Kullanımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	hidrosiklorokin kullanmayan (n=36)	Hidrosiklorokin (n=11)	hidrosiklorokin ve makrolid (n=54)	Hidrosiklorokin +makrolid+ seftriakson (n=111)	p*
QTc aralığı uzaması	4 (11,1)	1 (9,1)	7 (13)	17 (15,3)	0.880
QRS süresi uzaması	2 (5,6)	1 (9,1)	3 (5,6)	6 (5,4)	0.968
QRS süresi kısalması	2 (5,6)	1 (9,1)	7 (13)	7 (6,3)	0.467
PR aralığı kısalması	3 (8,3)	1 (9,1)	11 (20,4)	15 (13,5)	0.393

*Ki-kare testi, n (%)

Antibiyotik kullanım durumlarına göre QTc aralığı uzaması, QRS süresi uzaması, QRS süresi kısalması ve PR aralığı kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın antiviral kullanımı ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5. Antiviral Kullanımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Antiviral tedavi almayan (n=139)	Oseltamivir (n=51)	Favipravir (n=11)	Oseltamivir ve favipravir (n=11)	p*
QTc aralığı uzaması	16 (11,5)	9 (17,6)	1 (9,1)	3 (27,3)	0.369
QRS süresi uzaması	7 (5)	3 (5,9)	1 (9,1)	1 (9,1)	0.898
QRS süresi kısalması	13 (9,4)	4 (7,8)	0 (0)	0 (0)	0.521
PR aralığı kısalması	19 (13,7)	9 (17,6)	1 (9,1)	1 (9,1)	0.800

*Ki-kare testi, n (%)

Antiviral kullanımına göre QTc aralığı uzaması, QRS süresi uzaması, QRS süresi kısalması ve PR aralığı kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın beta bloker kullanımı ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 6. Beta Bloker Kullanımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Kullanmayan (n=198)	Kullanan (n=14)	p*
QTc aralığı uzaması	25 (12,6)	4 (28,6)	0.106
QRS süresi uzaması	9 (4,5)	3 (21,4)	0.036
QRS süresi kısalması	17 (8,6)	0 (0)	0.610
PR aralığı kısalması	28 (14,1)	2 (14,3)	1.000

*Fisher’s Exact testi, n(%)

Beta bloker kullanımına göre QRS süresinin uzamasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.036). Beta bloker kullanmayanların %4,5’inde QRS süresi uzaması varken kullananların %21,4’ünde QRS süresi uzaması vardı. Beta bloker kullanımına göre QTc aralığı uzaması, QRS süresi kısalması ve PR aralığı kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.050).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Kalsiyum Kanal Bloker Kullanımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Kullanmayan (n=203)	Kullanan (n=9)	p*
Qtc aralığı uzaması	27 (13,3)	2 (22,2)	0.355
QRS süresi uzaması	11 (5,4)	1 (11,1)	0.414
QRS süresi kısalması	17 (8,4)	0 (0)	1.000
PR aralığı kısalması	28 (13,8)	2 (22,2)	0.618

*Fisher’s Exact testi, n(%)

Kalsiyum kanal bloker kullanımına göre QTc aralığı uzaması, QRS süresi uzaması, QRS süresi kısalması ve PR aralığı kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.050).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın sistolik kan basıncı ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Sistolik Kan Basıncı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Durum	Ort. ± S. Sapma	p*
QTc aralığı uzaması	Yok	110,2 ± 10,2	0.171
	Var	113 ± 9,9	
QRS süresi uzaması	Yok	110,3 ± 10,2	0.122
	Var	115 ± 9	
QRS süresi kısalması	Yok	110,7 ± 10,2	0.616
	Var	109,4 ± 9,7	
PR aralığı kısalması	Yok	110,8 ± 10	0.405
	Var	109,2 ± 10,8	

*Bağımsız iki örnek t testi

QTc aralığı, QRS süresi uzamasına ve QRS süresi, PR aralığı kısalmasına göre hastaların sistolik kan basıncı değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın diyastolik kan basıncı ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Diyastolik Kan Basıncı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Durum	Ort. ± S. Sapma	p*
QTC aralığı uzaması	Yok	69,1 ± 7,8	0.071
	Var	71,9 ± 8,1	
QRS süresi uzaması	Yok	69,4 ± 7,8	0.540
	Var	70,8 ± 9	
QRS süresi kısalması	Yok	69,3 ± 7,9	0.212
	Var	71,8 ± 8,1	
PR aralığı kısalması	Yok	69,5 ± 7,9	0.963
	Var	69,5 ± 7,9	

*Bağımsız iki örnek t testi

QTc aralığı, QRS süresi uzamasına ve QRS süresi, PR aralığı kısalmasına göre hastaların diyastolik kan basıncı değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın nabız değerlerinin dağılımı ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Nabız Değerlerinin Dağılımı ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Durum		P
QTc aralığı uzaması	Yok	82 (76 - 90)	0.156*
	Var	88 (78 – 91,5)	
QRS süresi uzaması	Yok	83,3 ± 10,7	0.070**
	Var	89,2 ± 11,3	
QRS süresi kısalması	Yok	83,6 ± 10,9	0.665**
	Var	84,8 ± 10,1	
PR aralığı kısalması	Yok	83,7 ± 11,1	0.955**
	Var	83,6 ± 9,1	

*Mann-Whitney U testi, **Bağımsız iki örnek t testi

***Veriler, ortalama ±standart sapma ya da ortanca(%25-75) olarak gösterilmiştir.

QTc aralığı, QRS süresi uzamasına ve QRS süresi, PR aralığı kısalmasına göre hastaların nabız değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın komorbid hastalıklar ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Komorbid Hastalıklar ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

Komorbid hastalıklar	Diyabetes mellitus (n=22)	Hipertansiyon (n=34)	Kalp yetmezliği (n=2)	Kronik böbrek yetmezliği (n=2)	p*
Qt c aralığı uzayan	4 (18,2)	7(20,6)	1 (50,0)	0 (0)	0.720
Qrs süresi uzayan	1 (4,5)	4 (11,8)	0 (0)	0 (0)	0.568
Qrs süresi kısalan	1 (4,5)	3 (8,8)	1 (50,0)	0 (0)	0.220
Pr aralığı kısalması	2 (9.1)	3 (8,8)	0 (0)	1 (50,0)	0.287

*Ki-kare testi, n(%)

Komorbid hastalıklara göre QTc aralığı uzaması, QRS süresi uzaması, QRS süresi kısalması ve PR aralığı kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın hemoglobin değerleri ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 12’te özetlenmiştir.

Tablo 12. Hemogloblin Değerleri-ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Durum	Ortanca (%25 – 75)	p*
QTc aralığı uzaması	Yok	14,2 (12,8 – 15,3)	0.448
	Var	13,5 (13 - 15)	
QRS süresi uzaması	Yok	14,1 (12,9 – 15,3)	0.289
	Var	13,6 (12,35 – 14,68)	
QRS süresi kısalması	Yok	14,2 (14,2 – 15,15)	0.118
	Var	13,5 (13,5 – 14,7)	
PR aralığı kısalması	Yok	14 (12,85 - 15)	0.782
	Var	14 (12,95 – 15,43)	

*Mann-Whitney U testi

QTc aralığı, QRS süresi uzamasına ve QRS süresi, PR aralığı kısalmasına göre hastaların hemogloblin değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın potasyum değeri ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Potasyum Değerleri ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Durum	Ortanca (%25 – 75)	p*
QTc aralığı uzaması	Yok	4,3 (4 – 4,6)	0.066
	Var	4,2 (3,8 – 4,55)	
QRS süresi uzaması	Yok	4,3 (4 – 4,6)	0.776
	Var	4,3 (3,9 – 4,5)	
QRS süresi kısalması	Yok	4,3 (4,3 – 4,6)	0.881
	Var	4,2 (4,2 - 4,55)	
PR aralığı kısalması	Yok	4,3 (4 – 4,6)	0.122
	Var	4,1 (3,88 – 4,5)	

*Mann-Whitney U testi

QTc aralığı, QRS süresi uzamasına ve QRS süresi, PR aralığı kısalmasına göre hastaların potasyum değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın magnezyum değerleri ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Magnezyum Değerleri ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Durum	Ort. ± S. Sapma	p*
QTc aralığı uzaması	Yok	2,04 ± 0,16	0.062
	Var	1,97 ± 0,2	
QRS süresi uzaması	Yok	2,03 ± 0,17	0.441
	Var	1,99 ± 0,21	
QRS süresi kısalması	Yok	2,03 ± 0,17	0.707
	Var	2,04 ± 0,12	
PR aralığı kısalması	Yok	2,03 ± 0,17	0.458
	Var	2 ± 0,14	

*Bağımsız iki örnek t testi

QTc aralığı, QRS süresi uzamasına ve QRS süresi, PR aralığı kısalmasına göre hastaların magnezyum değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın kalsiyum değeri ile EKG değişikliği arasındaki ilişki Tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15. Kalsiyum Değerleri-ile EKG Değişikliği Arasındaki İlişki

	Durum	Ort. ± S. Sapma	p*
QTc aralığı uzaması	Yok	9,17 ± 0,46	0.185
	Var	9,04 ± 0,54	
QRS süresi uzaması	Yok	9,15 ± 0,47	0.919
	Var	9,14 ± 0,55	
QRS süresi kısalması	Yok	9,15 ± 0,49	0.783
	Var	9,18 ± 0,33	
PR aralığı kısalması	Yok	9,17 ± 0,45	0.141
	Var	9,03 ± 0,59	

*Bağımsız iki örnek t testi

QTc aralığı, QRS süresi uzamasına ve QRS süresi, PR aralığı kısalmasına göre hastaların kalsiyum değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$).

5. TARTIŞMA

Halen COVID-19 için spesifik etkili bir anti-viral tedavi mevcut değildir. COVID-19 hastalarının çoğunda klinik olarak hafif veya orta derecede seyir olmasına rağmen, % 5-10 'a kadar şiddetli, potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen bir seyir olabilir, ancak etkili ilaçlara acil ihtiyaç vardır . Optimize edilmiş destekleyici bakım, tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir[1]. Diğer çeşitli antiviral ve immünomodülatör ajanlar COVID-19 için çeşitli değerlendirme aşamalarında.

Klorokin ve hidroklorokin , 50 yıldan uzun süredir sıtma ve otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılan aminokinolindir. Antimalariyal etkilerinin yanı sıra, bu iki ilaç, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan immünomodülatör etkilere sahiptir. Klorokin analogları zayıf diprotik bazlardır , endozomlar ve lizozomlar gibi asidik organellere nüfuz edebilir ve konsantre olabilirler, bu da endozomdan kaçışı ve bu yolla hücreye viral füzyonu önler. Bu mekanizma, COVID-19 'un tedavisinde bu ilaçların potansiyel rolünü açıklamaktadır. Ek olarak, çalışmalar ayrıca bu ilaçların SARS-CoV-2 reseptörünün bağlanmasını ve müteakip enfeksiyonu önleyen ACE-2 reseptörünün glikozilasyonuna engellediğini ortaya koymuştur[7,134].

Hidroklorokin yapısal ve mekanik olarak, voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarını inhibe eden, QT aralığını uzatan ve torsades de pointes ve ani kardiyak ölüm riskini artıran sınıf IA antiaritmik kinidine yapısal ve mekanik olarak benzerdir. Azitromisin ise QTc aralığı uzaması ve proaritmik olaylarda rol oynamaktadır. Aslında tüm makrolidler, QT aralığı uzaması ile ilişkilendirilmiştir[135,136].

Nikolas ve arkadaşlarının yapmış olduğu 4 haftalık gözlemsel bir çalışmada, hidroklorokin veya hidroklorokin ve azitromisin ile tedavi edilen 90 hastadan 21'inde (% 23) QTc aralığı uzaması vardı[137].

Ehud ve arkadaşlarının yaptığı hidroklorokin / azitromisin kombinasyonu ile tedavi olan 251 COVID-19 hastasını içeren çalışmada, % 0,4 oranında en az 1 tane polimorfik VT (şüpheli TdP) ile 251 hastanın 58' inde (% 23) en az 1 ölçümde aşırı QTc aralığı uzaması gözlenmiştir[100] .

3180 hastanın hidrosiklorokin ve azitromisin, 1181 hastanın sadece hidrosiklorokin aldığı Mousse ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmada kullanılan medikal tedavinin düzeltilmiş QT aralığına etkisi incelenmiştir. Kombinasyon tedavisi alan grupta, monoterapi grubuna kıyasla tedaviye bağlı en uzun Qtc aralığı ve tedaci sonucu oluşan Qtc uzaması anlamlı olarak fazla bulunmuştur (sırasıyla $P = 0.004$ ve $P = 0.002$). Bununla birlikte, bu çalışmada hiçbir hastada TdP ile sonuçlanan QTC aralığı uzaması saptanmadı[85].

Çalışmamıza katılan 212 hastanın medikal tedavisi analiz edildiğinde; hidrosiklorokin kullanan 11 (%5.2) , hidrosiklorokin ve makrolid kullanan 54 (%25.5), hidrosiklorokin, makrolid ve seftriakson kullanan 111 (%52,4) hasta mevcuttu, ayrıca medikal tedavi alan hastaların 36'sı (%17) hidrosikolorokin kullanmıyordu. Çalışmamıza katılan 212 hastanın 29 (%13)'unda QTc aralığı uzaması tespit edildi. QTc aralığı uzaması olan 29 Hastanın 5'nin (%17,2) tedavisinde hidrosiklorokin mevcut değildi, 1'i(%3,4) sadece hidrosiklorokin kullanmıştı, 6'sı (%20,7) hidrosikolorokin ve makrolid kullanmıştı, 17' si (%58,6) hidrosiklorokin,makrolid ve seftriakson kombine tedavisini kullanmıştı. Çalışmamızda literatürdeki bazı verilerin aksine antibiyotik kullanım durumlarına göre QTc aralığı uzaması, QRS süresi uzaması, QRS süresi kısalması ve PR aralığı kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.050$). Çalışmamızla literatürdeki farklılıklar çalışmamızın retrospektif olması, hasta popülasyonu ve hasta sayısındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Bhatla ve arkadaşlarının yaptığı Covid- 19 tanılı 700 hastayı inceleyen tek merkezli çalışmalarında, yalnızca bir hastada torsades de pointes tespit edilmiş, dokuz hastada kardiyak arrest yaşanmış ve hiçbir hastada sürekli monomorfik ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon veya tam kalp bloğu görülmemiştir[103].

Çin' de yapılan bir kohort çalışmada COVID-19'u olan 187 hastanın 11'inde (% 5,9) ventriküler taşiaritmiler tespit edilmiştir [101].

Bizim çalışmamızda ise 212 SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların hiçbirinde torsades de pointes ,sürekli monomorfik ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon veya tam kalp bloğu görülmemiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak bu klinik

durumların görülmemiş olması genetik ve etnik köken farklılığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Kun Ma ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı 11.254 kişilik bir çalışmada yaş artışıyla QTc aralığı uzaması önemli ölçüde korelasyon göstermiştir (35-44 yaş grubunda% 24,1; 45-54 yaş grubunda% 28,3; 55-64 yaş grubunda% 35,2; ≥ 65 yaş grubunda% 43,4 , $P < 0.001$). Uzamış QTc aralığı riski, her 10 yaş için% 22,8 artmıştır ($P < 0.001$)[138]. Çalışmamızda QTc aralığı uzaması ile hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$). QTc aralığı uzayan hastaların yaş ortalaması 53,2 iken, QTc aralığı uzamayanların yaş ortalaması 41,2 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

3180 hastanın hidroklorokin ve azitromisin, 1181 hastanın sadece hidroklorokin aldığı Mousse ve arkadaşlarının New York'ta yaptığı kohort çalışmasında, cinsiyetin QTc aralığı uzamasına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmemiştir ($P = 0.091$)[85].

Kun Ma ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı 11.254 kişinin katıldığı QTc aralığının uzamasının prevalansını ve risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada, ortalama QTc aralığı, kadınlar arasında erkeklerden önemli ölçüde daha uzundu ($P < 0.001$). Kadınların 1043'ünde (% 29,3) ve erkeklerin 2500'ünde (% 70,6) QTc aralığı uzun bulunmuştur. Erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınlarda QTc aralığı uzaması riski yaklaşık 3 kat artmıştı ($P < 0.001$)[138].

Bizim çalışmamızda ise ; 123 erkek hastanın 18'inde (%14,6) ve 89 kadın hastanın 11'inde (%12,4) QTc aralığı uzaması tespit edildi. Çalışmamızda cinsiyete göre QTc aralığı uzaması anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.050$). Çalışmamızın literatürle uyumlu olmaması hasta sayısının göreceli olarak az olması ve hasta popülasyon farklılığından kaynaklanıyor olabilir

Ancak; cinsiyete göre QRS süresi kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p = 0.013$). Erkek hastaların %4,1'inde QRS süresi kısalması varken kadın hastaların %13,5'inde QRS süresi kısalması vardı. Kadınlarda QRS süresi kısalması oranı daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Kun Ma ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı bir çalışmada; hipokalemi ile QTc aralığı uzaması ile ilişkili bulunmuştur [138] ($P < 0.001$).

Florine ve arkadaşlarının siprofloksasin ve flukonazol ile tedavi edilen 170 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada, hipokalemi ve hipomagnezemi ile QTc aralığı uzaması arasındaki ilişki tespit edilememiştir. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlanmıştır [139].

Bizim çalışmamızda da; Florine ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak QTc aralığı uzaması olan hastaların potasyum, magnezyum, hemoglobin ve düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,050$). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının nedeni hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Florine ve arkadaşlarının siprofloksasin ve flukonazol ile tedavi edilen 170 hasta ile yaptıkları prospektif bir gözlemsel çalışmada kalp hastalıkları ve böbrek yetmezliği ve QTc uzaması arasındaki ilişki muhtemelen düşük QTc uzama olaylarının sayısından dolayı istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı belirtilmiştir[139].

Kun Ma ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı 11.254 kişinin katıldığı, QTc aralığının uzamasının prevalansı ve risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite dahil olmak üzere komorbiditelerden herhangi birine sahip katılımcılar arasında nispeten daha yüksek bir yaygınlık gözlenmiştir ($P < 0.001$). Hipertansiyon ve diyabetli hastalar, uzamış QTc aralığı için sırasıyla% 83,8 ve% 59,3 oranında risk artışı olduğu belirtilmiştir ($P < 0,001$)[138].

Çalışmamıza katılan 212 hastanın diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği göre QTc aralığı uzaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p > 0.050$). Literatürdeki çalışmalardaki farklılığın nedeni çalışmaya katılan popülasyon farklılığı ve çalışmaya katılan kişi sayısının farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Behzad ve arkadaşlarının 75 hastada yaptığı çalışmada COVID-19’lu hastaların yaklaşık yarısında kalp hızının yüksek bulunmasına karşın PR aralığında uzama veya değişiklik olmadığı gösterilmiştir [140].

Çalışmamızda 212 hastanın 30'unda (%14,1) PR aralığı kısalması saptanırken 3 hastada PR aralığı uzaması saptanmıştır. PR aralığı kısalmasına göre hastaların nabız değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.050$).

Tobias ve arkadaşları 173 kalp yetmezliği hastasında yaptığı çalışmada hastaların %26'sında QRS süresinin uzadığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada cinsiyete göre QRS süresinin uzamasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.547$). QRS süresinin uzamasına göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.256$)[141].

Bizim çalışmamızda, 212 hastanın 12'sinde (%5.7) QRS süresinde uzama, 17 (%8) hastada QRS süresinde kısalma tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda Tobias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak cinsiyet ile QRS süresi kısalması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.013$). Erkek hastaların %4,1'inde QRS süresi kısalması varken kadın hastaların %13,5'inde QRS süresi kısalması vardı. Kadınlarda QRS süresi kısalması oranı daha yüksek olarak elde edilmiştir. QRS süresi uzamasına göre hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.046$). QRS süresi uzaması olan hastaların yaş ortalaması 51,3 olarak elde edilmişken QRS süresi uzaması olmayanların yaş ortalaması 42,3 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık QRS süresi uzaması olan hastaların yaş ortalamasının QRS süresi uzaması olmayanlara göre yüksek olarak elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. QRS süresi kısalmasına göre hastaların yaş ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.031$). QRS süresi kısalması olan hastaların yaş ortancası 30 olarak elde edilmişken QRS süresi kısalması olmayanların yaş ortancası 42 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık QRS süresi kısalması olan hastaların yaş ortancasının QRS süresi kısalması olmayanlara göre düşük olarak elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde COVID-19 hastaları ve QRS süresi ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Bulduğumuz bu veriler ışığında yaptığımız çalışma COVID-19 takibinde literatüre ek katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 212 hastanın, medikal tedavileri ile QTc aralığı uzaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür ($p>0.050$). Bu durum çalışmamızdaki QTc aralığı uzaması sayısının azlığı ve hasta popülasyonunun farklılığında kaynaklanıyor olabilir.
2. Cinsiyete göre QRS süresi kısalmasının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.013$). Cinsiyete göre, QTc aralığı uzaması, QRS süresi uzaması ve PR aralığı kısalması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.050$).
3. Çalışmamıza dahil edilen 212 hastanın 29'unda (%13.6) QTc aralığı uzaması saptandı. Medikal tedavi alan hastalarda, atriyoventriküler iletimin değerlendirilmesi için yakın EKG takibi önemlidir. Olası ilaç etkileşimlerine karşı farkındalığın artırılması gerekmektedir. Hasta takibinde, ilaç etkileşimlerine, kardiyak belirtilere, rutin elektrokardiyogramlara ve elektrolit değerlerinin takibine özen gösterilmesi gerekmektedir.
4. QTc aralığı uzaması ve QRS süresi uzaması ile hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$, $p=0.046$). QRS süresine göre hastaların yaş ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken ($p=0.031$). PR aralığı kısalmasına göre hastaların yaş ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.050$). Literatür taramasında elde ettiğimiz verilere göre bizim tespit ettiğimiz Covid-19 hastaları ve QRS süresi ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunamamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmanın daha sonraki çalışmalar için yol gösterici nitelikte olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [2] N. Chen *et al.*, “Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [3] D. Wang *et al.*, “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.,” *JAMA*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, Feb. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [4] J. Zarocostas, “What next for the coronavirus response?,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10222. p. 401, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30292-0.
- [5] “The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.,” *Nat. Microbiol.*, vol. 5, no. 4, pp. 536–544, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- [6] N. Zhu *et al.*, “A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [7] R. Lu *et al.*, “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [8] S. Perlman, “Another Decade, Another Coronavirus.,” *The New England journal of medicine*, vol. 382, no. 8. pp. 760–762, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMe2001126.
- [9] “Geographic Differences in COVID-19 Cases, Deaths, and Incidence - United States, February 12-April 7, 2020.,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 15, pp. 465–471, Apr. 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6915e4.

- [10] F. P. Havers *et al.*, “Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020.,” *JAMA Intern. Med.*, Jul. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4130.
- [11] A. Patel and D. B. Jernigan, “Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020.,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 5, pp. 140–146, Feb. 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1.
- [12] J. W. Cabore *et al.*, “The potential effects of widespread community transmission of SARS-CoV-2 infection in the World Health Organization African Region: a predictive model.,” *BMJ Glob. Heal.*, vol. 5, no. 5, May 2020, doi: 10.1136/bmjgh-2020-002647.
- [13] M. Klompas, M. A. Baker, and C. Rhee, “Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence.,” *JAMA*, Jul. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12458.
- [14] N. van Doremalen *et al.*, “Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.,” *The New England journal of medicine*, vol. 382, no. 16, pp. 1564–1567, Apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- [15] Y. Liu *et al.*, “Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals.,” *Nature*, vol. 582, no. 7813, pp. 557–560, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2271-3.
- [16] V. Stadnytskyi, C. E. Bax, A. Bax, and P. Anfinrud, “The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission.,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 117, no. 22, pp. 11875–11877, Jun. 2020, doi: 10.1073/pnas.2006874117.
- [17] J. Lu *et al.*, “COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.,” *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 26, no. 7, pp. 1628–1631, Jul. 2020, doi: 10.3201/eid2607.200764.
- [18] L. Hamner *et al.*, “High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020.,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 19, pp. 606–610, May 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6919e6.

- [19] K. Ng *et al.*, “COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report.,” *Annals of internal medicine*, vol. 172, no. 11. pp. 766–767, Jun. 2020, doi: 10.7326/L20-0175.
- [20] S. C. Y. Wong *et al.*, “Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong.,” *J. Hosp. Infect.*, vol. 105, no. 2, pp. 119–127, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.036.
- [21] S. Zheng *et al.*, “Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study.,” *BMJ*, vol. 369, p. m1443, Apr. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1443.
- [22] T. D. Pham *et al.*, “SARS-CoV-2 RNAemia in a Healthy Blood Donor 40 Days After Respiratory Illness Resolution.,” *Annals of internal medicine*. Jul. 2020, doi: 10.7326/L20-0725.
- [23] K. S. Cheung *et al.*, “Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis.,” *Gastroenterology*, vol. 159, no. 1, pp. 81–95, Jul. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
- [24] F. Xiao *et al.*, “Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19.,” *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 26, no. 8, pp. 1920–1922, Aug. 2020, doi: 10.3201/eid2608.200681.
- [25] J. Conly, W. H. Seto, D. Pittet, A. Holmes, M. Chu, and P. R. Hunter, “Use of medical face masks versus particulate respirators as a component of personal protective equipment for health care workers in the context of the COVID-19 pandemic.,” *Antimicrobial resistance and infection control*, vol. 9, no. 1. p. 126, Aug. 2020, doi: 10.1186/s13756-020-00779-6.
- [26] F. Yu *et al.*, “Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients.,” *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 71, no. 15, pp. 793–798, Jul. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa345.
- [27] R. Wölfel *et al.*, “Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.,” *Nature*, vol. 581, no. 7809, pp. 465–469, May 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

- [28] B. Saloner, K. Parish, J. A. Ward, G. DiLaura, and S. Dolovich, “COVID-19 Cases and Deaths in Federal and State Prisons.,” *JAMA*, vol. 324, no. 6, pp. 602–603, Jul. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12528.
- [29] M. Pollán *et al.*, “Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study.,” *Lancet (London, England)*, Jul. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
- [30] R. Pung *et al.*, “Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10229, pp. 1039–1046, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30528-6.
- [31] T. Yamagishi *et al.*, “Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during COVID-19 outbreak in the Diamond Princess cruise ship.,” *J. Infect. Dis.*, Jul. 2020, doi: 10.1093/infdis/jiaa437.
- [32] H. F. Rabenau, J. Cinatl, B. Morgenstern, G. Bauer, W. Preiser, and H. W. Doerr, “Stability and inactivation of SARS coronavirus.,” *Med. Microbiol. Immunol.*, vol. 194, no. 1–2, pp. 1–6, Jan. 2005, doi: 10.1007/s00430-004-0219-0.
- [33] S. L. Stramer, “Current perspectives in transfusion-transmitted infectious diseases: emerging and re-emerging infections.,” *ISBT Sci. Ser.*, vol. 9, no. 1, pp. 30–36, Jul. 2014, doi: 10.1111/voxs.12070.
- [34] L. Zou *et al.*, “SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients.,” *The New England journal of medicine*, vol. 382, no. 12, pp. 1177–1179, Mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2001737.
- [35] F.-C. Zhu *et al.*, “Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial.,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10240, pp. 1845–1854, Jun. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
- [36] A. Grifoni *et al.*, “Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.,” *Cell*, vol. 181, no. 7, pp. 1489-1501.e15, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.

- [37] R. Hu *et al.*, “Recurrent Positive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Results for Coronavirus Disease 2019 in Patients Discharged From a Hospital in China.,” *JAMA Netw. open*, vol. 3, no. 5, p. e2010475, May 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10475.
- [38] C. M. Clase *et al.*, “Cloth Masks May Prevent Transmission of COVID-19: An Evidence-Based, Risk-Based Approach.,” *Annals of internal medicine*. May 2020, doi: 10.7326/M20-2567.
- [39] P. Bahl, S. Bhattacharjee, C. de Silva, A. A. Chughtai, C. Doolan, and C. R. MacIntyre, “Face coverings and mask to minimise droplet dispersion and aerosolisation: a video case study.,” *Thorax*, Jul. 2020, doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215748.
- [40] M. Liang *et al.*, “Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis.,” *Travel Med. Infect. Dis.*, p. 101751, May 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101751.
- [41] D. C. Payne *et al.*, “SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members - USS Theodore Roosevelt, April 2020.,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 23, pp. 714–721, Jun. 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6923e4.
- [42] P. A. Cohen, L. E. Hall, J. N. John, and A. B. Rapoport, “The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic.,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 95, no. 6, pp. 1124–1126, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.010.
- [43] A. Tostmann *et al.*, “Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020.,” *Euro Surveill. Bull. Eur. sur les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 25, no. 16, Apr. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508.
- [44] M. Erlichster, G. Chana, D. Zantomio, B. Goudey, and E. Skafidas, “Pan-Family Assays for Rapid Viral Screening: Reducing Delays in Public Health Responses During Pandemics.,” *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, Jul. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa1028.

- [45] A. K. Nalla *et al.*, “Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, no. 6, May 2020, doi: 10.1128/JCM.00557-20.
- [46] K. E. Hanson *et al.*, “Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19,” *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, Jun. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa760.
- [47] P. Ljungman *et al.*, “The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy,” *Bone Marrow Transplant.*, pp. 1–6, May 2020, doi: 10.1038/s41409-020-0919-0.
- [48] R. Puthiyedath *et al.*, “Ayurvedic clinical profile of COVID-19 - A preliminary report,” *J. Ayurveda Integr. Med.*, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jaim.2020.05.011.
- [49] X. He *et al.*, “Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19,” *Nat. Med.*, vol. 26, no. 5, pp. 672–675, May 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- [50] H. Utunen, N. Ndiaye, C. Piroux, R. George, M. Attias, and G. Gamhewage, “Global Reach of an Online COVID-19 Course in Multiple Languages on OpenWHO in the First Quarter of 2020: Analysis of Platform Use Data,” *J. Med. Internet Res.*, vol. 22, no. 4, p. e19076, Apr. 2020, doi: 10.2196/19076.
- [51] J. F.-W. Chan *et al.*, “A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10223, pp. 514–523, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [52] Q. Li *et al.*, “Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, Mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [53] W.-J. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, Apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

- [54] S. Zayet *et al.*, “Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster.,” *Microbes Infect.*, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.016.
- [55] E. K. Stokes *et al.*, “Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020.,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 24, pp. 759–765, Jun. 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
- [56] F. Pan *et al.*, “Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).,” *Radiology*, vol. 295, no. 3, pp. 715–721, Jun. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200370.
- [57] P. Goyal *et al.*, “Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City.,” *The New England journal of medicine*, vol. 382, no. 24. pp. 2372–2374, Jun. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2010419.
- [58] T. Chen *et al.*, “Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study.,” *BMJ*, vol. 368, p. m1091, Mar. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1091.
- [59] M. Arentz *et al.*, “Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State.,” *JAMA*, vol. 323, no. 16, pp. 1612–1614, Mar. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4326.
- [60] J. Cao *et al.*, “Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.,” *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 71, no. 15, pp. 748–755, Jul. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa243.
- [61] D. C. Rotzinger, C. Beigelman-Aubry, C. von Garnier, and S. D. Qanadli, “Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography.,” *Thrombosis research*, vol. 190. pp. 58–59, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.011.
- [62] A. E. Merkler *et al.*, “Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza.,” *JAMA Neurol.*, Jul. 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.
- [63] P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall, and J. J.

- Manson, “COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10229. pp. 1033–1034, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [64] J. Y. Ahn *et al.*, “Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea.,” *Journal of Korean medical science*, vol. 35, no. 14. p. e149, Apr. 2020, doi: 10.3346/jkms.2020.35.e149.
- [65] T. M. Rawson *et al.*, “Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing.,” *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, May 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa530.
- [66] J. Sepulveda *et al.*, “Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City.,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, no. 8, Jul. 2020, doi: 10.1128/JCM.00875-20.
- [67] M. W. Tenforde *et al.*, “Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020.,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 26, pp. 841–846, Jul. 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6926e3.
- [68] H. Y. F. Wong *et al.*, “Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19.,” *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E72–E78, Aug. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020201160.
- [69] S. Simpson *et al.*, “Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication.,” *J. Thorac. Imaging*, vol. 35, no. 4, pp. 219–227, Jul. 2020, doi: 10.1097/RTI.0000000000000524.
- [70] C. Bao, X. Liu, H. Zhang, Y. Li, and J. Liu, “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis.,” *J. Am. Coll. Radiol.*, vol. 17, no. 6, pp. 701–709, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
- [71] T. Ai *et al.*, “Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.,” *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E32–E40, Aug. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200642.
- [72] A. Bernheim *et al.*, “Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.,” *Radiology*, vol. 295, no. 3, p. 200463, Jun. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200463.
- [73] H. Shi *et al.*, “Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.,” *Lancet. Infect. Dis.*, vol. 20, no. 4, pp. 425–434, Apr. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- [74] X. Xie, Z. Zhong, W. Zhao, C. Zheng, F. Wang, and J. Liu, “Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.,” *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E41–E45, Aug. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200343.
- [75] M. D. Hope, C. A. Raptis, and T. S. Henry, “Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don’t Rush the Science.,” *Annals of internal medicine*, vol. 173, no. 2. pp. 147–148, Jul. 2020, doi: 10.7326/M20-1382.
- [76] F. Zhou *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [77] J. Thachil *et al.*, “ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 5, pp. 1023–1026, May 2020, doi: 10.1111/jth.14810.
- [78] M. Day, “Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.,” *BMJ*, vol. 368, p. m1168, Mar. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1168.
- [79] Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician> (Accessed on March 18, 2020).

- [80] S. Yuan, “Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection.,” *mBio*, vol. 6, no. 4. p. e01120, Aug. 2015, doi: 10.1128/mBio.01120-15.
- [81] UK Government press release. World first coronavirus treatment approved for NHS use by government <https://www.gov.uk/government/news/world-first-coronavirus-treatment-approved-for-nhs-use-by-government> (Accessed on June 16, 2020).
- [82] M. Wang *et al.*, “Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.,” *Cell research*, vol. 30, no. 3. pp. 269–271, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [83] S. A. Olender *et al.*, “Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care.,” *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, Jul. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa1041.
- [84] J. P. Knorr, V. Colomy, C. M. Mauriello, and S. Ha, “Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single-center observational analysis.,” *J. Med. Virol.*, Jun. 2020, doi: 10.1002/jmv.26191.
- [85] M. Saleh *et al.*, “Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection.,” *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, vol. 13, no. 6, p. e008662, Jun. 2020, doi: 10.1161/CIRCEP.120.008662.
- [86] Borba MGS, De Almeida Val F, Sampaio VS, Araújo Alexandre MA, Melo GC *et al.* (2020). Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) [online]. Website <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2> [accessed 12 April 2020].
- [87] J. F. Poschet, E. A. Perkett, G. S. Timmins, and V. Deretic, “Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells.,” *bioRxiv: the preprint server for biology*. Mar. 2020, doi: 10.1101/2020.03.29.008631.

- [88] F. Borsini *et al.*, “In vitro cardiovascular effects of dihydroartemisinin-piperaquine combination compared with other antimalarials.,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, no. 6, pp. 3261–3270, Jun. 2012, doi: 10.1128/AAC.05688-11.
- [89] J. Vicente *et al.*, “Assessment of Multi-Ion Channel Block in a Phase I Randomized Study Design: Results of the CiPA Phase I ECG Biomarker Validation Study.,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 105, no. 4, pp. 943–953, Apr. 2019, doi: 10.1002/cpt.1303.
- [90] C.-Y. Chen, F.-L. Wang, and C.-C. Lin, “Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia.,” *Clin. Toxicol. (Phila.)*, vol. 44, no. 2, pp. 173–175, 2006, doi: 10.1080/15563650500514558.
- [91] Z. Yang *et al.*, “Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome.,” *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, vol. 10, no. 4, Apr. 2017, doi: 10.1161/CIRCEP.115.003560.
- [92] R. R. Kauthale, S. S. Dadarkar, R. Husain, V. V Karande, and M. M. Gatne, “Assessment of temperature-induced hERG channel blockade variation by drugs.,” *J. Appl. Toxicol.*, vol. 35, no. 7, pp. 799–805, Jul. 2015, doi: 10.1002/jat.3074.
- [93] A. S. Aromolaran *et al.*, “Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation.,” *PLoS One*, vol. 13, no. 12, p. e0208321, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0208321.
- [94] N. Clementi *et al.*, “Interferon- β -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection.,” *J. Infect. Dis.*, vol. 222, no. 5, pp. 722–725, Aug. 2020, doi: 10.1093/infdis/jiaa350.
- [95] C. Schoergenhofer, B. Jilma, T. Stimpfl, M. Karolyi, and A. Zoufaly, “Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).,” *Annals of internal medicine*. May 2020, doi: 10.7326/M20-1550.
- [96] D. R. Lakkireddy *et al.*, “Guidance for Cardiac Electrophysiology During the

COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council o,” *Heart rhythm*. Apr. 2020, doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.028.

- [97] K. Liu *et al.*, “Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province.,” *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 133, no. 9, pp. 1025–1031, May 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- [98] E. Driggin *et al.*, “Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 75, no. 18, pp. 2352–2371, May 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- [99] S. Richardson *et al.*, “Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.,” *JAMA*, vol. 323, no. 20, pp. 2052–2059, Apr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- [100] E. Chorin *et al.*, “The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin.,” *Nature medicine*, vol. 26, no. 6. United States, pp. 808–809, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0888-2.
- [101] T. Guo *et al.*, “Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).,” *JAMA Cardiol.*, vol. 5, no. 7, pp. 1–8, Mar. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- [102] E. Baldi *et al.*, “Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy.,” *The New England journal of medicine*, vol. 383, no. 5. pp. 496–498, Jul. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2010418.
- [103] A. N. Kochi, A. P. Tagliari, G. B. Forleo, G. M. Fassini, and C. Tondo, “Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19.,” *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 31, no. 5, pp. 1003–1008, May 2020, doi: 10.1111/jce.14479.
- [104] R. Passman and A. Kadish, “Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes.,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 85, no. 2, pp. 321–341, Mar. 2001, doi: 10.1016/s0025-7125(05)70318-7.

- [105] I. A. Khan, “Long QT syndrome: diagnosis and management.,” *Am. Heart J.*, vol. 143, no. 1, pp. 7–14, Jan. 2002, doi: 10.1067/mhj.2002.120295.
- [106] H. Yu *et al.*, “Acquired long QT syndrome in hospitalized patients.,” *Hear. Rhythm*, vol. 14, no. 7, pp. 974–978, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.014.
- [107] S. M. J. M. Straus *et al.*, “Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death.,” *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 19, pp. 2007–2012, Oct. 2005, doi: 10.1093/eurheartj/ehi312.
- [108] D. M. Roden, “Drug-induced prolongation of the QT interval.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 10, pp. 1013–1022, Mar. 2004, doi: 10.1056/NEJMra032426.
- [109] W. Haverkamp *et al.*, “The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology.,” *Eur. Heart J.*, vol. 21, no. 15, pp. 1216–1231, Aug. 2000, doi: 10.1053/euhj.2000.2249.
- [110] Y. G. Yap and A. J. Camm, “Drug induced QT prolongation and torsades de pointes.,” *Heart*, vol. 89, no. 11, pp. 1363–1372, Nov. 2003, doi: 10.1136/heart.89.11.1363.
- [111] P. Yang *et al.*, “Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes.,” *Circulation*, vol. 105, no. 16, pp. 1943–1948, Apr. 2002, doi: 10.1161/01.cir.0000014448.19052.4c.
- [112] A. R. Magnano *et al.*, “Effect of acute cocaine administration on the QTc interval of habitual users.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 97, no. 8, pp. 1244–1246, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.046.
- [113] D. M. Roden, R. L. Woosley, and R. K. Primm, “Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care.,” *Am. Heart J.*, vol. 111, no. 6, pp. 1088–1093, Jun. 1986, doi: 10.1016/0002-8703(86)90010-4.
- [114] R. S. Meltzer, E. W. Robert, M. McMorrow, and R. P. Martin, “Atypical ventricular tachycardia as a manifestation of disopyramide toxicity.,” *Am. J.*

- Cardiol.*, vol. 42, no. 6, pp. 1049–1053, Dec. 1978, doi: 10.1016/0002-9149(78)90694-x.
- [115] B. Strasberg *et al.*, “Procainamide-induced polymorphous ventricular tachycardia.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 47, no. 6, pp. 1309–1314, Jun. 1981, doi: 10.1016/0002-9149(81)90264-2.
- [116] L. F. Soyka, C. Wirtz, and R. B. Spangenberg, “Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 65, no. 2, pp. 74A–81A; discussion 82A–83A, Jan. 1990, doi: 10.1016/0002-9149(90)90207-h.
- [117] T. Wang *et al.*, “Concentration-dependent pharmacologic properties of sotalol.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 57, no. 13, pp. 1160–1165, May 1986, doi: 10.1016/0002-9149(86)90692-2.
- [118] K. A. Ellenbogen *et al.*, “Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 28, no. 1, pp. 130–136, Jul. 1996, doi: 10.1016/0735-1097(96)00121-0.
- [119] B. S. Stambler, M. A. Wood, K. A. Ellenbogen, K. T. Perry, L. K. Wakefield, and J. T. VanderLugt, “Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators.,” *Circulation*, vol. 94, no. 7, pp. 1613–1621, Oct. 1996, doi: 10.1161/01.cir.94.7.1613.
- [120] M. A. Brown, W. M. Smith, W. F. Lubbe, and R. M. Norris, “Amiodarone-induced torsades de pointes.,” *Eur. Heart J.*, vol. 7, no. 3, pp. 234–239, Mar. 1986, doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062057.
- [121] P. M. Haddad and I. M. Anderson, “Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death.,” *Drugs*, vol. 62, no. 11, pp. 1649–1671, 2002, doi: 10.2165/00003495-200262110-00006.
- [122] J. N. Tschirhart, W. Li, J. Guo, and S. Zhang, “Blockade of the Human Ether A-Go-Go-Related Gene (hERG) Potassium Channel by Fentanyl.,” *Mol. Pharmacol.*, vol. 95, no. 4, pp. 386–397, Apr. 2019, doi: 10.1124/mol.118.114751.

- [123] S. L. Hill, J. K. Evangelista, A. M. Pizzi, M. Mobassaleh, D. R. Fulton, and C. I. Berul, "Proarrhythmia associated with cisapride in children.," *Pediatrics*, vol. 101, no. 6, pp. 1053–1056, Jun. 1998, doi: 10.1542/peds.101.6.1053.
- [124] W. A. Ray, K. T. Murray, S. Meredith, S. S. Narasimhulu, K. Hall, and C. M. Stein, "Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 11, pp. 1089–1096, Sep. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa040582.
- [125] J. T. Barbey, J. C. Pezzullo, and S. L. Soignet, "Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies.," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 19, pp. 3609–3615, Oct. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.10.009.
- [126] D. Unnikrishnan *et al.*, "Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide.," *Blood*, vol. 97, no. 5, pp. 1514–1516, Mar. 2001, doi: 10.1182/blood.v97.5.1514.
- [127] D. M. Roden, "Taking the 'idio' out of 'idiosyncratic': predicting torsades de pointes.," *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 21, no. 5. United States, pp. 1029–1034, May 1998, doi: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb00148.x.
- [128] F. De Ponti, E. Poluzzi, A. Cavalli, M. Recanatini, and N. Montanaro, "Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview.," *Drug Saf.*, vol. 25, no. 4, pp. 263–286, 2002, doi: 10.2165/00002018-200225040-00004.
- [129] B. J. Drew *et al.*, "Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation.," *Circulation*, vol. 121, no. 8, pp. 1047–1060, Mar. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
- [130] S. Hennessy *et al.*, "Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data.," *BMJ*, vol. 325, no. 7372, p. 1070, Nov. 2002, doi: 10.1136/bmj.325.7372.1070.
- [131] R. R. Makkar, B. S. Fromm, R. T. Steinman, M. D. Meissner, and M. H. Lehmann, "Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs.," *JAMA*, vol. 270, no. 21, pp. 2590–2597, Dec.

- 1993, doi: 10.1001/jama.270.21.2590.
- [132] N. Naksuk *et al.*, “Potentially modifiable factors of dofetilide-associated risk of torsades de pointes among hospitalized patients with atrial fibrillation.,” *J. Interv. Card. Electrophysiol. an Int. J. Arrhythm. pacing*, vol. 54, no. 2, pp. 189–196, Mar. 2019, doi: 10.1007/s10840-018-0476-2.
- [133] F. M. Fernandes, E. P. Silva, R. R. Martins, and A. G. Oliveira, “QTc interval prolongation in critically ill patients: Prevalence, risk factors and associated medications.,” *PLoS One*, vol. 13, no. 6, p. e0199028, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0199028.
- [134] S.-Q. Deng and H.-J. Peng, “Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China.,” *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 2, Feb. 2020, doi: 10.3390/jcm9020575.
- [135] P. Milberg *et al.*, “Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes.,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 303, no. 1, pp. 218–225, Oct. 2002, doi: 10.1124/jpet.102.037911.
- [136] Y.-J. Cheng *et al.*, “The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 20, pp. 2173–2184, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.029.
- [137] N. J. Mercurio *et al.*, “Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).,” *JAMA Cardiol.*, May 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
- [138] Q. Ma *et al.*, “Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval in general Chinese population.,” *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 19, no. 1, p. 276, Nov. 2019, doi: 10.1186/s12872-019-1244-7.
- [139] F. A. Berger *et al.*, “QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors.,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 84, no. 2, pp. 369–378, Feb. 2018, doi: 10.1111/bcp.13457.
- [140] B. B. Pavri, J. Kloo, D. Farzad, and J. M. Riley, “Behavior of the PR interval

with increasing heart rate in patients with COVID-19.,” *Hear. Rhythm*, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.009.

- [141] T. Breidthardt *et al.*, “QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure.,” *Heart*, vol. 93, no. 9, pp. 1093–1097, Sep. 2007, doi: 10.1136/hrt.2006.102319.