



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

COVID-19 NEDENİYLE HASTANEYE YATAN ERİŞKİN HASTALARDA PERİKARD TUTULUMU SIKLIĞI

**Dr. Rana MURSHUDLI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan USAL**

ADANA 2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

COVID-19 NEDENİYLE HASTANEYE YATAN ERİŞKİN HASTALARDA PERİKARD TUTULUMU SIKLIĞI

**Dr. Rana MURSHUDLI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan USAL**

ADANA 2023

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimin boyunca bilgi tecrübelerinden yararlandığım,mesleki gelişimime katkıda bulunan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloj Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimin süresince büyük emeği geçen, her koşulda desteğini hissettiğim ve tez danışmanım Prof. Dr .Ayhan Usala ayrıca teşekkür ederim.

Dr.Rana MÖRŐÖDLİ
ADANA,2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
RESİMLER LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. COVID-19 Enfeksiyonu	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.3. İmmünopatogenez	4
2.1.3.1. SARS-CoV-2'nin Hücre İçine Girişi	4
2.1.3.2. SARS-CoV-2'ye Karşı Gelişen İmmün Yanıtlar	5
2.1.3.3. Antikor Yanıtları	6
2.1.3.4. İmmün Disregülasyon ve Sitokin Aşırı Salınımı (Sitokin Fırtınası)	7
2.1.3.5. Ciddi Solunum Yetmezliği Gelişimi	8
2.1.3.6. Hiperkoagülasyon.....	8
2.1.4. Semptomlar ve Klinik Bulgular	9
2.1.5. COVID-19 Hastalığı Seyrinde Kullanılabilecek Tanı Testleri	13
2.1.5.1. Moleküler Yöntemler	13
2.1.5.2. Serolojik Yöntemler	14
2.1.6. COVID-19 Hastalığında Laboratuvar Bulgular	15
2.1.7. COVID-19 hastalığında Radyolojik Bulgular	16
2.1.7.1. Akciğer Grafisi	16
2.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	18

2.2. COVID-19’a Bağlı Kardiyovasküler Komplikasyonlar	20
2.2.1.COVID-19’da Miyokrd Hasarı ve Koroner Arter Hastalıkları	20
2.2.2. COVID-19’da Aritmiler	21
2.2.3. COVID-19’da Kalp Yetmezliği	22
2.2.4. COVID-19’da Miyokardit	23
2.2.5. COVID-19’da Venöz Tromboembolizm.....	24
2.2.6. COVID-19’da Perikardit	25
2.2.6.1. Tanım.....	25
2.2.6.2. Etiyoloji	26
2.2.6.3. Klinik Özellikler.....	26
2.2.6.4. Perikarditte Elektrokardiyogram	28
2.2.6.5. Ekokardiyografi.....	31
3. MATERYAL ve METOD	34
3.1. Gerçek Zamanlı (Real TİMR)-PCR Testi.....	34
3.2. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler	34
3.3. Elektrokardiyografi.....	35
3.4. Ekokardiyografi	35
3.5. Akciğer Grafisi	35
3.6. Toraks Tomografi	35
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	50
7 KISITLIKLAR.....	51
KAYNAKLAR	52

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Çeşitli çalışmalarda verilen COVID 19 semptomlarının sıklığı.....	10
Tablo 2. COVID 19 enfeksiyonunda görülen radyolojik bulgular	18
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri.....	37
Tablo 4. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki vital bulgularının incelenmesi.....	38
Tablo 5. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki EKG bulgularının incelenmesi	39
Tablo 6. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki eko bulguların incelenmesi	40
Tablo 7. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki bulguları.....	41
Tablo 8. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki laboratuvar bulguları.....	41
Tablo 9. Vital bulgularının yatış ve taburculuk bulguları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması.....	43
Tablo 10. EKG bulgularının yatış ve taburculuk bulguları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması	43
Tablo 11. Ekokardiografi bulgularının yatış ve taburculuk bulguları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması	43
Tablo 12. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki hemotolojik ve biyokimyasal bulguların karşılaştırılması	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. A-SARS-CoV-2 yapısı.....	3
Şekil 2. (a) Akciğer grafisinde bilateral orta ve alt alanlarda yerleşmiş, nonhomojen opasite artışı izleniyor. (b) Akciğer grafisinde bilateral, orta ve alt alanları tutan, periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı nonhoömojen opasite artışları mevcut.....	17

RESİMLER LİSTESİ

Resim No

Sayfa No

- Resim 1.** Beş gündür halsizlik yakınması olan 40 yaşında kadın hastada akciğer grafisinde belirgin bir patoloji saptanmazken tomografisinde sağ üst lobda periferik yerleşimli buzlu cam alanı mevcuttur..... 17



KISALTMALAR LİSTESİ

AKS	: Akut Koroner Sendrom
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografisi
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Envelope
EKG	: Elektokardiyografi
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
HE	: Hemaglutinin-Esteraz
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLH	: Hemofagositik Lenfhistiositoz
IFN	: İnterferon
IRAK	: İnterleukin-1 Receptor-Associated Kinase
ISTH	: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği
KY	: Kalp Yetmezliği
M	: Membran
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromuna
M-CSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MR	: Manyetik Rezonans
N	: Nükleokapsid
RBD	: Reseptör Bağlanma Alanı
RdRp	: RNA Polimeraz
RT-PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S	: Spike Glikoproteini
S	: Spike Proteini
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Sistemi Koronavirüsü-2
TLR	: Toll-Benzeri Reseptörler
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
VA	: Ventriküler Aritmiler
VTE	: Venöz Tromboembolizm

ÖZET

COVID-19 Nedeniyle Hastaneye Yatan Erişkin Hastalarda Perikard Tutulumu Sıklığı

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) öncelikle solunum sistemi tutulumuyla seyretse de kardiyovasküler tutulum mortalite ve morbiditeyi etkilemesi nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Kardiyovasküler tutulum, miyokard hasarı, akut miyokardit, akut perikardit, akut koroner sendrom, aritmi, kalp yetersizliği, venöz tromboembolizm şeklinde kendini gösterebilmektedir. Kardiyak tutulumu olan hastaların prognozları daha kötüdür ve mortalite oranları daha yüksektir. Bu yüzden COVID-19 hastalarının takibinde hastaların kardiyovasküler açısından takip edilmeleri önemlidir. COVID-19 hastalarında perikardit tutulum sıklığı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada COVID-19 nedeniyle hastanede yatan erişkin hastalarda perikard tutulumunun sıklığının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya COVID-19 pozitif olup hastaneye yatan ve ekokardiyografik incelenmesi yapılan 104 hastalar alındı. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların hem yatış sırasında hem de taburcu olurken yapılan biyokimyasal tetkikleri, tam kan sayımı, enfeksiyon parametreleri, D-dimer düzeyleri incelendi. Bunun yanı sıra hastaların elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya aldığımız hastalarında 4'ünde (%3.9) perikardial efuzyon saptandı. Hastaların taburculuk nabız ve ateş değerleri, yatış değerlerine göre daha düşük idi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Sistolik ve diyastolik kan basınlarında yatış ve taburculuk değerleri arasında ise anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$). Hastaların taburculuk sırasındaki PR mesafesi ve QRS mesafesinin yatış değerlerine göre düşük (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$); taburculuk QT değerinin ise yatış QT değerine göre daha yüksek idi ($p<0,001$) Hastaların taburculuk sırasındaki EF ve PABS değerlerinin, yatış sırasındaki değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,033$; $p<0,001$); Perikardial sıvı miktarının ise taburculuk sırasındaki değerlerinde yatış sırasındaki değerlerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,042$). Diğer ekokardiyografik parametrelerde yatış ve taburculuk değerleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$). Hastaların taburcu olurken posteror anterior akciğer grafisinde (PAAG) kardiyotorasik oranı (K/T), yatış sırasındaki PAAG K/T oranına göre daha yüksek idi ($p=0,012$).

Sonuç: Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda perikardit gelişme sıklığı %3.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca , COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların hastalığın erken döneminde ejeksiyon fraksiyonu bir miktar azalmış olduğu, bu azalmanın tedavi sonrası taburculuk sırasında toparlandığı, hastaların PABS değerinde yükselme olduğu tespit edilmiş olup, COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda peikard effuzyonu, kalp yetmezliği ve pumoner hipertansiyon açısından dikkatle izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, kardiyovasküler tutulum, perikardit, perikardiyal tutulum

ABSTRACT

The Frequency of Pericardial Involvement in Adult Patients Hospitalized for COVID-19

Aim: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is primarily associated with respiratory system involvement and cardiovascular involvement comes to the fore due to its effect on mortality and morbidity. Cardiovascular involvement can manifest as myocardial injury, acute myocarditis, acute pericarditis, acute coronary syndrome, arrhythmia, heart failure, venous thromboembolism. It is important to detect cardiovascular involvement in COVID-19 cases since the course of these cases is worse than other cases without cardiac involvement. In addition, related publications on the frequency of acute pericarditis involvement in COVID-19 patients are limited. Therefore, the purpose of this review is to summarize COVID-19 and its cardiovascular effects.

Method: The study included 104 patients with positive for COVID-19 who were hospitalized and underwent echocardiographic examination. The patients were evaluated retrospectively. Routine biochemical tests, complete blood count, infection parameters, ddimer level were taken from all patients both during hospitalization and discharge, and also electrocardiographic parameters. Thoracic tomography and PAAG of the lungs were taken to determine the clinical severity of the disease and to follow its course.

Results: Pericardial effusion was detected in 4 of the patients included in the study. The discharge pulse and fever values of the patients were lower than the hospitalization values ($p<0.001$; $p<0.001$, respectively). No significant difference was found between the values of systolic and diastolic blood pressure at admission and discharge ($p>0.05$). PR distance and QRS distance at discharge were lower than hospitalization values ($p=0.002$; $p<0.001$, respectively); the discharge QT value was higher than the hospitalization QT value ($p<0.001$). The EF and PABS values of the patients at discharge were higher than their values during hospitalization ($p=0.033$; $p<0.001$, respectively); Pericardial fluid volume was higher at discharge than during hospitalization. There was no significant difference between hospitalization and discharge values with other parameters in Table 9 ($p>0.05$). It was higher than the K/T ratio ($p=0.012$). The patients' Wbc, Ly, AST, BNP, CRP, Sedim, Fibrinogen and Ddimer discharge values were lower than the hospitalization values (respectively $p<0.001$; $p=0.004$; $p=0.001$; $p=0.028$; $p=0.004$; $p=0.003$; $p=0.020$; $p=0.033$). There was no significant difference between hospitalization and discharge values of other laboratory findings ($p>0.05$).

Conclusion: The incidence of pericarditis in hospitalized patients due to COVID-19 in our study was found to be 3.9%. In addition, the findings showed that the ejection fraction of patients with COVID-19 infection decreased slightly in the early period of the disease, this decrease recovered during discharge after treatment, and the patients' PABs increased. It has been determined that patients with COVID-19 infection should be carefully monitored in terms of pericardium effusion, heart failure and pulmonary hypertension.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular involvement, pericarditis, pericardial involvement

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şiddetli akut solunum sistemi koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2), 2019 yılında Çin'in Wuhan eyaletinden başlayarak tüm dünyaya yayılmış ve global bir pandemiye yol açmıştır.(1,2) Solunum yollarını etkileyen bu hastalık klinik olarak soğuk algınlığı benzeri semptomlara neden olabildiği gibi, akut solunum sıkıntısı veya fulminant pnömoni gibi ciddi klinik durumlara da yol açabilmektedir.(3)

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) multidisipliner yaklaşılması gereken bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyonda böbrek ve karaciğer hasarı görülebilmekte, kardiyovasküler sistem etkilenebilmektedir.(4) Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin SARS-CoV-2 ile enfekte olması durumunda bu bireylerde COVID-19'a bağlı olarak kardiyovasküler risk artışı saptanmıştır. Ayrıca bu bireylerde kardiyovasküler komplikasyonlarda da artış mevcuttur.(5-7) Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan hastalarda kardiyovasküler tutulumun incelenmesi ve perikard tutulumu sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 Enfeksiyonu

2.1.1. Tanım

2019'un sonunda Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da nedeni belirlenemeyen bir grup pnömoni hastası ortaya çıktı. Bu hastalık çok hızla yayıldı ve tüm Çinde bir salgına neden oldu. Ardından diğer ülkelerde hızla artan sayıda vaka izlendi. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü bu hastalığın adını, "koronavirüs hastalığı 2019'un kısaltması olan COVID-19 hastalığını olarak ve bunun bir pandemi olduğunu açıkladı.(1) Asemptomatik kişilerin ve hastaların solunumsal sekresyonlarıyla, damlacık yoluyla veya direkt olarak temas, en önemli bulaş yoludur. İnsandan insana hızla bulaşabilmesi hastalığın kontrolünün önündeki en önemli zorluktur.(2, 3)

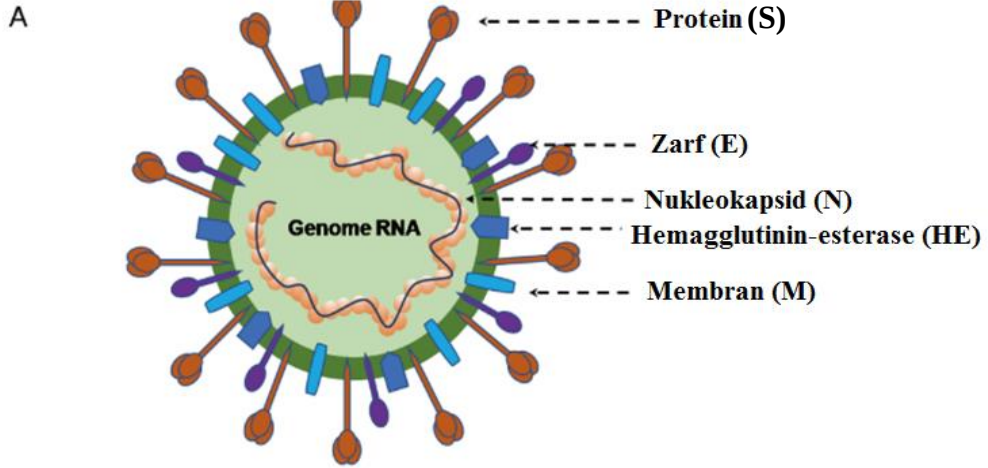
2.1.2. Etiyoloji

COVID-19'a neden olan etken Corona viridae ailesinden olup, yarasalardan insanlara bilinmeyen bir ara madde yoluyla bulaştığı düşünülen, tanımlanmış yedinci insan koronavirüsüdür.(4, 5) Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmasını önerdi.(6) Başka bir betakoronavirüs olan Orta Doğu solunum sendromu (MERS) virüsü daha uzaktan ilişkili görünmektedir.(7, 8)

Yarasa SARS benzeri-CoV'ler, insanlara doğrudan bulaşmadan önceki hayvan konakçılarda mutasyona veya rekombinasyona uğrarlar. Örneğin, SARS-CoV'nin ve MERS-CoVnin, insanlara bulaşmadan önce hayvan taşıyıcıları misk kedisi ve devedir.(9)

Koronavirüsler, zarflı tekzincirli, pozitif polariteli RNA virüsleridir. Virüs partikülünün çapı 60~100 nm'dir olup, yuvarlak veya oval görünümündedir.(10) Şekil 2A'da gösterildiği gibi, diğer β -CoV'lere benzer şekilde, SARS-CoV-2 virionunun genom boyutu 29,9 kb olup, fosforlanmış nükleokapside sahiptir(11). Nükleokapsid, fosfolipid çift katmanlarının içine gömülüdür ve üzeri iki farklı tipte spike proteinleri ile kaplanmıştır. Tüm CoV'lerde bulunan spike glikoproteini (S) ve yalnızca bazı CoV'ler arasında görünen hemaglutinin-esteraz (HE) proteini . Membran (M) proteini ve zarf

(Envelope E) proteini viral zarftaki S proteinleri arasında yer alır.(11) Bu beş farklı yapısal proteinler virüsün hayat döngüsünde önemli işlevler görür. Virüs yüzeyindeki çıkıntıları oluşturan S protein homotrimeri hedef hücre membranına bağlanmaktan sorumludur.(8) M proteini, viriona şekil verir ve nükleokapside bağlanır; ayrıca viral partikülün oluşturulması ve tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında da önemlidir.(12) E proteini virüs toparlanmasında, salınmasında ve viral patogeneizde rol oynar.(13) Virüsün N proteini pek çok işleve sahiptir. N proteini iki farklı bölgesi üzerinden viral RNA'ya bağlanabilme kapasitesindedir. Ayrıca çeşitli hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü devam ettirir.(11)



Şekil 1. A-SARS-CoV-2 yapısı

SARS-CoV-2, ultra ses dalgaları ile veya 56°C 30 dakikada ısıtılabilir ve ayrıca çoğu dezenfektana karşı hassastır: Dietil ester, %75 etanol, klor, perasetik asit ve kloroform.(10) SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik üzerinde bakır ve kartondan daha kararlı olduğu rapor edilmiştir ve bu yüzeylere uygulamadan 72 saat sonraya kadar virüs canlılığını sürdürmüştür.(14)

2.1.3. İmmünopatogeneze

2.1.3.1. SARS-CoV-2'nin Hücre İçine Girişi

SARS-CoV-2'nin birçok farklı mekanizma ile hücre içine girebildiği gösterilmiştir. Bu mekanizmalardan ilki ve en önemlisi ACE2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen direkt membran füzyonudur. SARS-CoV'a ait S proteini ACE2 reseptörlerine bağlanır ve plazma membranı ile birleşir. S proteini ACE2 reseptörüne bağlandıktan sonra proteolizise uğrar ve bu virüsün hayat döngüsünde önemli bir aşamadır.(15) Hücre içerisine alınan pozitif polariteli tek zincirli RNA genomu sitoplazma içerisine salınır ve viral ürünlerin transkripsiyonu ve translasyonu gerçekleştirilir.(16) ACE2 reseptörleri akciğer, bağırsak, kalp, böbrek gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Endotel hücrelerinde de ACE2 reseptörü mevcuttur ve virüsle karşılaştıktan sonra endotel hücrelerinin içerisinde viral inklüzyonlar gözlenebilir. ACE2'nin virüs girişi sırasında hücre içerisine alınması ve parçalanması renin-anjiyotensin sistemini (RAS) de etkileyerek, anjiyotensin-2 artışına sebep olmaktadır. Endotel hücresinin enfeksiyonu neticesinde oluşan endotelyitis, apoptoz ve RAS dengesindeki bozulma; iskemi, ödem, hiperkoagülabilite ve benzeri birçok duruma yol açar.(17, 18) Bu nedenle COVID-19 hastalarda gözlenebilen inme ve hipertansif kriz gibi durumlarla da ilişkili olabilir.(19)

SARS-CoV-2'nin hücre içerisine bir diğer giriş yolu ise ADE (antibody-dependent enhancement/antikor-bağımlı güçlendirme) olabilir. ADE ile monosit-makrofaj hücrelerine giren SARS-CoV'un, sitokin/kemokin salınımı ve hücre apoptozu üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir. ADE'nin; sitotoksiste, eozinofilik immünopatoloji, nötralizan antikor yanıtları, sitokin/kemokin salınımı, infektivite ve apoptoz gibi durumlara etkisi hala üzerinde çalışılması gereken ciddi bir araştırma konusudur.(20) Elimizde yeterli kanıtlar olmamakla birlikte ADE fenomeninin çoğu hastada gözlemlenen lenfopeni durumunun ortaya çıkmasında da etkili olabilmesi muhtemeldir.

SARS-CoV-2'nin hücre içerisine bir diğer giriş yolu T lenfosit hücre hattı üzerinde yapılan bir çalışmada bahsi geçen T lenfositlere; S protein aracılı membran füzyonu ile bağlandığı ve reseptör aracılı endositoz yolağı üzerinden giriş yaptığı da gözlenmiştir. İnfekte T lenfositlerin kümeler oluşturdıkları dikkat çekmiştir.(21) T

lenfositlerine giriş yapan virüsün hücre apoptozunda ne derece etkili olduğu ise hala ileri araştırma gerektiren bir konudur.(22) T lenfosit kümelenmesi ve T hücre apoptozu lenfositopeni patogenezinde önemli olabilir.

2.1.3.2. SARS-CoV-2'ye Karşı Gelişen İmmün Yanıtlar

Koronavirüs infeksiyonuna karşı çeşitli mekanizmalarla immün yanıt oluşmaktadır. Doğal immün yanıtın oluşmasında en önemli etken virüsün lipid, protein ve nükleik asit formundaki [pathogen-associated molecular pattern (PAMP)] yapılarının toll-benzeri reseptörler (TLR) tarafından tanınması ve giderek interferon (IFN) sentezini başlatması aracılığıyla IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase)'ı indüklemektedir. Sonrasında IRAK aracılığıyla pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin sentezini başlatmaktadır. Özetle, hücre kendi içerisindeki yabancı veya bozulmuş moleküllü algılamakta ve hatanın düzeltilmesi için çevresindeki hücrelere uyarılar yapmaktadır. Bu yollar virüse karşı gelişen doğal immün yanıtın önemli bileşenleridir.(23) Koronavirüsler, gerek PAMP'larını gizleyebilme gerekse de hücre içi reseptörlerin kendilerini tanımasını engelleyebilme kapasitesine sahiptir. Koronavirüsler konağın kendilerini tanımasını engellemek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir.(24, 25) Bu mekanizmalar arasında çift katmanlı endozomal yapıların içine saklanma, infeksiyona karşı IFN yanıtının düzeyini ve zamanlamasını bozma yer almaktadır.(16) T ve B lenfositler virüsün neden olduğu hasarın sınırlandırılmasında önemli bir yere sahiptir. SARS-CoV infeksiyonu sırasında akciğeri infiltre eden hücrelerin %80'i CD8 pozitif sitotoksik T hücrelerdir.(26) SARS-CoV için fareler üzerinde yapılan çalışmalarda virüs klirensinde ve konak savunmasında T hücrelerinin gerekli olduğu; zayıf virüs-spesifik T hücre yanıtının ciddi hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. COVID-19 hastalarında lenfopeni geliştiği ve bunun da prognostik önemi olduğu bilinmektedir. Daha da ilginç olarak otopsi sonuçları, ikincil lenfoid dokuların da hastalık sürecinde tahrip olduğunu göstermektedir. Akciğer incelemelerinde CD4 pozitif hücrelerden zengin bir infiltrat dikkat çekmektedir.(27) Dikkat çekici bir diğer bulgu ise infiltre eden hücrelerin pek çoğu aktive lenfositlerdir. Akut hastalık döneminde kan C-reaktif protein (CRP) ve interleukin (IL)-6 düzeyleri yüksektir. Hastaların klinik olarak iyileşmesiyle, bozulan lenfosit düzeyleri yeniden normale dönmektedir.

2.1.3.3. Antikor Yanıtları

Bilimsel veriler, hümmoral immüitenin persistan koronavirüs infeksiyonunu engellemede çok gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.(23) MERS virüsü üzerinde yapılan araştırmalarda transjenik farelerde en az 20 farklı antikorun etkili olabileceği saptanmıştır. Bu antikorlar virüsün S proteini ve virüsün hücre içine girerken kullandığı bölgeye karşı geliştirilen antikorlardır.(28, 29) Monoklonal antikorların hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmesine rağmen solunum yollarındaki viral yüke etkisinin anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.(30) COVID-19 seyri sırasında, IgM ve IgG tipi antikorlar oluşmaktadır. İnfeksiyonun 15. gününden sonra hastaların ekseriyetinde IgM tipi, %94.2'sinde IgG tipi antikorlar saptanabilmektedir.(31) Antikor yanıtının gelişmesi, hastalığın iyileşmesine paralel olmaktadır. SARS-CoV için yapılan çalışmalarda ateş başlangıcı orijin alınarak IgG ve IgM tipi antikor yanıtları gün gün izlenmiştir. İlk hafta IgG ve IgM antikorlarının pozitifleşmeye başladığı görülmüştür. Semptom sonrası, 8-14 gün arasında hastaların yaklaşık yarısında bu antikorlar oluşmuştur. IgM antikorlarının tanıdan sonra bir ay kadar yükselme eğiliminde olduğu ve birinci ayda yaklaşık %70 hastada bu antikorların pozitif olduğu gözükmemektedir. IgG antikorlarına baktığımızda ise 36. günden itibaren hastaların tamamında bu tipteki antikorların pozitif olduğu görülmektedir. Daha sonrasında iyileşen hastaların hastaneden çıkıştan sonra da takiplerine devam edilmiştir. IgM antikorları beşinci haftadan sonra ciddi şekilde azalmaya başlamış ve 11. haftadan sonra tespit edilemez olmuştur. IgG antikorları ise takip edilen süre içerisinde hastaların tamamında pozitif kalmıştır.(32) SARS-CoV-2'nin yeni bir virüs olmasından ötürü uzun dönem antikor yanıtlarının nasıl olacağı bilimsel temelli bir tahminden öteye geçememektedir. Elimizdeki veriler ise kısa dönemde şu sonuçları işaret etmektedir: ortalma serokonversiyon zamanı hastalık başlangıcından itibaren IgM için 12 gün, IgG için ise 14 gün şeklindedir. %40'tan daha az hastada ilk hafta içinde bu antikora rastlanmıştır. İlk 15 gün içinde ise antikora rastlanma oranı %94.3 IgM ve %79.8 IgG eokapsid proteinine karşı oluşmuş IgG ve IgM tipi antikorların incelendiği başka bir çalışmada; bu antikorların erken, güçlü yanıtının ve yüksek titrelerinin şiddetli hastalık gelişimi ile anlamlı bir şekilde uyumlu olduğu görülmüştür. Zayıf IgG yanıtı daha yüksek viral klirensle uyumlu bulunmuştur. Bu veriler ışığında güçlü antikor yanıtının

hastalık şiddetiyle, zayıf antikor yanıtının ise viral klerensle ilişkili olduğu gibi beklenmedik bir yoruma varılabilmektedir.(33)

2.1.3.4. İmmün Disregülasyon ve Sitokin Aşırı Salınımı (Sitokin Fırtınası)

İmmün sistemdeki bazı yapısal ve fonksiyonel bozulmaların da patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir. Ciddi solunum yetmezliği gösteren bazı SARS-CoV-2 olgularında hiperinflamatuvar değişikliklere ve makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) rastlanmıştır.(34) MAS, hemofagositik lenfositosis (HLH)'un bir alt tipi olup yaşamı tehdit edici bir durumdur. Ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, hemorajik manifestasyonlar ve sepsis benzeri tablo oluşturur. Tanıdaki gecikmeden ve özgül tedavisinin bulunmamasından dolayı mortalite riski yüksektir. Sitopeni, hiperferritinemi ve koagülopati MAS seyrinde görülebilen önemli laboratuvar bulgularıdır. Sitotoksik T hücreleri ve makrofajlar patogeneizde başrol oynamakla birlikte uzamış immün aktivasyon, hipersitokinemi ve sitokin fırtınası da kısır döngüye katkı sağlamaktadır. IL-6 salınımı başta olmak üzere IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-1, IL-6, IL-18, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) gibi çeşitli sitokinler hastalık gelişiminde rol almaktadır.(35) Ağır COVID-19 tanısı ile yoğun bakıma yatan hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL2R seviyelerinde artış görülmektedir. İnflamatuvar göstergelerdeki bu artış; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve hiperkoagülasyonla ilişkilidir.(36) Ciddi COVID-19 hastalığı, artmış inflamatuvar sitokin yanıtıyla birliktedir. İmmün disregülasyonun birçok ayrı kolu vardır. Bunlardan biri monositler tarafından aşırı proinflamatuvar sitokin üretimidir. Monositlerin hiperaktif olduğu durumda aşırı derecede IL-6 salınımı gerçekleşmekte ve bu IL-6 aşırı salınımı sitokin fırtınasının en önemli tetikleyicilerinden biri olduğu görülmektedir. Özetle, TLR ve IFN- γ reseptörü aracılığı ile aktive olan makrofajlar ve monositler, IL-6 sekresyonu yapmaktadır. Sitokin salınım sendromu ile MAS; ARDS, solunum yetmezliği ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkilidir.

ADE ile makrofaj içine alınan virüsün tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-6 salınımını artırdığı gösterilmiştir.(37) Ayrıca, ADE'nin IL-10 ve "transforming growth factor" (TGF)- β gibi antiinflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir.(38)

2.1.3.5. Ciddi Solunum Yetmezliği Gelişimi

ARDS'ye ilerleyen patogenezi yolağı birkaç mekanizmayla işlemekte ve ölümlle sonuçlanabilen ciddi solunum yetmezliğine yol amaktadırdır. Alt solunum yollarına ulaşan SARS-CoV-2 buradan kana geçerek hafif düzeyde viremiye yol açarak asemptomatik seyredebileceği gibi, birbirine bağlı bir dizi olayı tetikleyerek ARDS gelişimine de sebebiyet verebilir. Bu yollar aşağıda kısaca özetlenmeye çalışılmıştır:(19) Virüsün hücre içine girişi sırasında baskılanan ve ortama saçılıma uğrayan ACE2, RAS üzerinden pulmoner damar geçirgenliğini etkileyerek akciğer ödemine yol açabilir. T hücre aşırı aktivasyonu aracılığıyla immün disfonksiyonda rol alabilir. Anti-S-IgG, ADE fenomeni aracılığıyla birçok hücre tipini uyararak sistemik inflamatuvar yanıt oluşturabilir; viral sepsise ve çoklu organ hasarına neden olabilir. COVID-19; sitokin fırtınası, pulmoner ödem ve organ hasarları kontrol altına alınamadığı takdirde de ARDS ve solunum yetmezliğine bağlı ölümlle sonuçlanabilir.(36)

2.1.3.6. Hiperkoagülasyon

SARS-CoV-2'ye bağlı ciddi pnömonisi olan birçok olguda koagülasyonda artış gözlenmiştir. Koaglopatili hastalarda mortalite yüksekliği, koagülasyonun COVID-19 patogeneziinde önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir.(39) zellikle D-dimer düzeyi 3 $\mu\text{g/mL}$ 'nin üzerinde olan hastaların heparin tedavisinden ciddi fayda görmesi ve antikoagülan tedavi sayesinde mortalitenin azalması bu gözlemleri doğrulamaktadır. Hiperkoagülasyon durumu; inme gibi serebrovasküler olaylar, pulmoner tromboemboli gibi kardiyovasküler olaylar, gebelik kaybı, arteriyel ve venöz tromboz ve osteonekroz gibi ciddi sonuçlara yol açabilir.(40) Hiperkoaglasyona yol açabilecek olası mekanizmalar şunlardır: 1.Solunum yetmezliğinin neden olduğu hipoksi, hipoksiyle indüklenen transkripsiyon faktörüne (hypoxia-inducible transcription factor) bağlı sinyal yolağını uyarabilir veya direkt kan viskozitesini artırabilir.(39, 41) 2. Pulmoner hiperinflamasyon TPO (trombopoietin) seviyesi artışına yol açabilir. Bu da trombositoya ve dolayısıyla tromboz eğilimine yol açabilir.(39) 3. Sitokin fırtınası koagülasyon kaskadının aktivasyonunda artışa neden olabilir.(42) 4. Daha nceki birçok çalışmada; hepatit C virüsü, HIV, sitomegalovirüs, varisella-zoster virüs, Epstein-Barr virüs, adenovirüs, parvovirüs B gibi viral infeksiyonlara sekonder, antifosfolipid antikor

üretimi olabileceği gözlenmiştir. Virüs tarafından uyarılan antifosfolipid sendromu COVID-19 hastalarında da dikkat çekmiştir.

2.1.4. Semptomlar ve Klinik Bulgular

COVID-19'un ortalama inkubasyon süresi 5-6 gündür, temas sonrası 2-14 gün içinde semptomlar ortaya çıkabilir ve bulaştırıcılık semptomlardan 1-2 gün önce başlayabilir.(16) Hastalık esasen damlacık yoluyla bulaşmakta olup, enfekte kişiden öksürme, hapşıрма, konuşma ile yayılan damlacıkların etraftaki kişilere göz, ağız, burun mukozasına temas/inhalasyon yoluyla bulaştığı düşünülmektedir.(16) COVID-19 enfeksiyonu, asemptomatik hastalardan septik şoka ve multiorgan disfonksiyonuna kadar uzanan geniş bir klinik spektrumla kendini gösterir. Hastaların en sık görülen semptomları ateş (%98,6), yorgunluk (%69,6), kuru öksürük ve ishaldir.(23)

Yapılan çalışmalarda, ilk başvuruda hastaların yalnızca %43.8'inde ateş gözleendiği ancak hastaneye yatıştan sonra hastaların % 87.9'unda ateş gözleendiği bildirilmiştir.(16) Yaşlı veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde ateş olmayabilir. Ortalama 5. günde dispne gelişebilir, baskın semptomlara ek olarak hastalarda baş ağrısı, konjunktival hiperemi, nazal konjesyon, boğaz ağrısı, sekresyon artışı, balgam, halsizlik, hemoptizi, bulantı,kusma, diyare, karın ağrısı, miyalji, döküntü, tat ve koku duyusu bozukluğu da gözlenebilir.(16-19) Tablo 1'de COVID19'da görülen semptomların sıklığı verilmiştir.(15, 18, 20-22)

Tablo 1. Çeşitli çalışmalarda verilen COVID 19 semptomlarının sıklığı

Semptom	Tüm olgular	Hafif Olgu	Kritik Olgu
Ateş	%43.8-98.6	%43-98	%48-100
Öksürük	%59-79	%59-8-82	%58.3-85
Balgam	%23-33.7	%21-33.4	%22.2-38
Boğaz Ağrısı	%7-17.4	%14-28.4	%13.3-33.3
Nefes Darlığı	%7-55	%15.1-37	%37.6-92
Hemoptizi	%0.9-5	%0.6-4	%0.3-8
Baş ağrısı	%6.5-13.6	%5.9-13.4	%0-15
Halsizlik	%7-69.6	%21-65.7	%28-80.6
İştahsızlık	%39.9	%30.4	%66.7
Diyare	%3.8-10.1	%3.5-7.8	%0-16.7
Bulantı-Kusma	%5-4-10.1	%3-7.8	%6-16.7
Döküntü	%11.5	%10.8	%15
Miyalji / Artralji	%14.9-44	%14.5-39	%15-54
Konjunktival konjesyon	%0.8	%0.5	%2.3

COVID-19, klinik tablonun ciddiyetine göre hafif, orta, şiddetli veya kritik olarak sınıflandırılabilir.(43)

a. Hafif dereceli hastalık

Hafif klinik bulgular ile seyir edilen hastalar üst solunum yolu viral enfeksiyonu semptomları gösterebilir.(44). Bunlar arasında kuru öksürük, hafif ateş, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik sayılabilir.(44) Ayrıca dispne gibi ciddi semptomların olmaması ile karakterizedir. COVID-19 vakalarının çoğunluğunun (%81) şiddeti hafiftir.(44) Ayrıca, bu gibi durumlarda radyografik özellikler de yoktur [9]. Hafif hastalığı olan hastalar hızla ağır veya kritik vakalara dönüşebilir.

b. Orta derecede hastalık

Bu hastalar öksürük, nefes darlığı ve takipne gibi solunum semptomları ile başvururlar.(44) Bununla birlikte, ciddi hastalık belirtileri ve semptomları mevcut değildir.

c. Şiddetli veya kritik hastalık

Şiddetli hastalığı olan hastalar şiddetli pnömoni ile başvururlar. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis veya septik şok gelişebilir.(45) Teşhis klinik ve radyografik çalışmalar yardımıyla komplikasyonlar dışlanabilir. 24 ila 48 saat içinde şiddetli dispne, takipne (solunum hızı $> 30/\text{dakika}$)ve solunum sıkıntısı gelişir, $\text{SpO}_2 \leq \%93$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ve/veya $\%50$ 'den fazla akciğer infiltratlarının varlığını içerir.(45) Hastalığın şiddetli formlarında bile ateş olmayabilir veya orta derecede olabilir.(45)

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre, hafif enfeksiyonlar için iyileşme süresi yaklaşık iki hafta, şiddetli hastalık için üç ile altı hafta gibi görünmektedir.(46)

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden (CDC) elde edilen veriler, kritik hastalar için vaka ölüm oranının $\%49$ olduğunu göstermektedir.(45) Önceden komorbiditeleri olan hastalarda vaka ölüm oranı daha yüksektir. Bu komorbiditeler diyabet ($\%7.3$), solunum hastalığı ($\%6.5$), kardiyovasküler hastalık ($\%10.5$), hipertansiyon ($\%6$) ve onkolojik komplikasyonları ($\%5.6$) içerir.(47). Komorbiditesi olmayan hastalarda daha düşük vaka ölüm oranı ($\%0.9$) vardır.(47)

Hastalığın klinik tablosuna etki eden başlıca risk faktörleri şunlardır:(45, 48, 49)

- a. Hipertansiyon
- b. Kardiyovasküler hastalıklar
- c. Diyabetes mellitus
- d. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- e. Başta hematolojik olmak üzere maligniteler
- f. İmmün supresif tedavi veya hastalık
- g. Organ nakli
- h. Kronik böbrek yetmezliği
- i. Obezite
- j. Sigara kullanımı

Çin'de yapılan 1558 hasta ve altı çalışmayı kapsayan metaanalizde, sırasıyla kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve hipertansiyon en önemli bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.(50) İtalya'da COVID-19 nedeni ile

ölen 355 hastadan oluşan bir alt grup çalışmasında ise yalnızca üç (%0.3) hastada altta yatan komorbidite saptanmamıştır.(51) Her ne kadar orta yaş üstü gruptaki bireyler en çok etkilenmiş olsa da ileri yaşlı bireylerin ciddi hastalığa yakalanma oranı daha yüksektir. İleri yaş ve erkek olma Çin, İtalya ve ABD’den gelen gruplarda orantısız olarak yüksek sayıda ölüm meydana getirmiştir.(46) COVID-19’un morbidite ve mortalitesi büyük ölçüde akut viral pnömoniye bağlı ARDS’den kaynaklanmaktadır. Ek olarak, hastaların %5’inde solunum yetmezliği, kardiyovasküler bozukluklar, septik şok veya çoklu organ disfonksiyonu özellikleri olan kritik bir hastalık gelişebilir.(45, 47)

COVID-19 enfeksiyonu sırasında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişebilir. ARDS gelişimi, yeni başlayan veya kötüleşen solunum yetmezliğini gösterir. Bilinen klinik hasardan sonraki bir hafta içinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. PaO₂/FiO₂ değerleri, değişen derecelerde hipoksiye dayalı olarak ARDS’yi ayırt etmek için kullanılır. PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg şiddetli ARDS’nin göstergesidir.(44) 100 mm Hg ile 200 mm Hg arasındaki PaO₂/FiO₂ değerleri orta dereceli ARDS için tanısalıdır.(44) 200 mmHg ile 300 mmHg arasındaki PaO₂/FiO₂ değerleri hafif ARDS tanısını destekler.(44) Başvuru sırasındaki AST (aspartat transaminaz) ve ALT (alanin transaminaz) seviyeleri, ARDS’nin klinik kötüleşmesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, başvuru sırasındaki daha yüksek seviyeler, ARDS’de klinik hızlı kötüleşme ile sonuçlanır.

COVID-19 hastalığı sırasında sepsis gelişmesi en kritik durum olarak kabul edilmiştir. Eşlik eden çoklu organ disfonksiyonu ortaya çıkıyor. Organ disfonksiyonunun belirtileri arasında şiddetli dispne, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, taşikardi, hipotansiyon, ekstremitelerde soğukluk, ciltte beneklenme vardır.(44) Diğer homeostatik düzensizliğin laboratuvar kanıtları asidoz, yüksek laktat, hiperbilirubinemi, trombositopeni ve koagülopati bulgularını içerir.(44) Septik şoklu hastalar hacim resüsitasyonuna rağmen ısrarla hipotansiftir. Ayrıca >2 mmol/L eşlik eden bir serum laktat düzeyine sahip olabilirler.

2.1.5. COVID-19 Hastalığı Seyrinde Kullanılabilecek Tanı Testleri

2.1.5.1. Moleküler Yöntemler

Moleküler testler, semptomatik veya asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcılarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Şu an için SARS-CoV-2 viral RNA'sının tespiti için geliştirilmiş, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği ticarileştirilmiş 319 farklı kit bulunmaktadır.(52) Bu testler için temel performans kriteri, yüksek duyarlılığa sahip olmaları ve düşük yalancı negatif sonuç vermeleridir. Sethuraman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada moleküler tanı yöntemlerinin enfekte bireyleri semptomların başlangıcından bir hafta önce belirleyebileceğini ortaya koymuştur.(53) Bu nedenle moleküler tanı yöntemleri COVID-19'un erken tanısında günümüzde kullanılan en önemli testlerdir. Bunların başında "Gerçek Zamanlı (real-time) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) Testi" gelmektedir.

Gerçek zamanlı RT-PCR, balgamda, nazofaringeal veya orofaringeal sürüntülerde, bronkoalveolar lavaj sıvısında, nazal veya nazofaringeal aspiratta ve alt solunum yolu aspiratlarında amplifiye edilmiş SARS-CoV2 genomunu tespit etmektedir. Farklı üreticiler tarafından çeşitli RNA geni hedefleri kullanılmaktadır. Çoğu test zarf (envelope) (E), nükleokapsid (N), spike proteini (S), RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) ve ORF1 genlerinden en az birini hedeflemektedir. RT-PCR, spesifik genomik sekansın tek bir kopyasını amplifiye ederek tespit edebilir ve bu nedenle son derece duyarlı bir testtir.(54) Bununla birlikte gerçek zamanlı RT-PCR, RNA kopyalarının sayısının üssel olarak artması nedeniyle kantitatif bir yöntemdir. Şu anda, COVID-19'un erken teşhisi için kullanılan ticarileştirilmiş testlerin büyük çoğunluğu gerçek zamanlı RT-PCR testlerine dayanmaktadır.(54) Tipik bir RT-PCR testinin sonuçlanması 4-6 saat sürmektedir.(55) COVID-19 tanısı için çeşitli gerçek zamanlı RT-PCR protokolleri kullanılmaktadır; bu protokollerin tespit ettikleri gen bölgeleri farklılıklar göstermektedir. COVID-19 tanısı için optimal gerçek zamanlı RT-PCR protokolünün tanımlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Test sonuçları yorumlanırken hedef genin threshold (Ct) değeri, cut-off Ct değerinden küçük veya eşit ise sonuç pozitif olarak yorumlanır. Genel olarak COVID-19 enfeksiyonunun teşhisi için Ct <40 klinik olarak pozitif kabul edilir.(56)

Moleküler testler SARS-CoV-2 viral RNA'sının son derece duyarlı şekilde tespitini sağlamaktadır. Ancak bir pandemide kitlelere tanı koymak için kullanıldıklarında, oldukça karmaşık, pahalı ve yavaş testlerdir. Analiz süresi 4-6 saattir fakat numunenin alınmasından laboratuvara transferi ve sonuçlanma süresi toplamda 24 saatten fazladır. Dahası, moleküler yöntemler kalifiye laboratuvar personeli ve donanımlı laboratuvarlar gerektirmektedir. Bunun yanında uygunsuz örnek alınması, saklanması ya da transferi hatalı RT-PCR sonuçlarına neden olabilir. Öte yandan, örneklerin işlenmesi sırasında numunelerin çapraz kontaminasyonu veya teknik hatalar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Tüm bu istenmeyen durumların olasılığına rağmen, gerçek zamanlı RT-PCR şu anda SARS-CoV-2'nin en erken ve büyük ölçekli tespiti için en doğru ve en duyarlı tanı yöntemidir.

2.1.5.2. Serolojik Yöntemler

Serolojik testler, genel popülasyonda virüsün bulaşma dinamiğini anlamak gibi sürveyans ve epidemiyolojik çalışmalar için önemli bir araçtır. Akut enfekte kişileri tespit edebilen nükleik asit amplifikasyonu testleri gibi doğrudan viral tespit yöntemlerinin aksine, antikor testleri, test edilen kişinin hiç semptom göstermemiş olsa bile daha önce enfekte olup olmadığını belirlemeye yardımcı olur.(57) Yapılan çalışmalar COVID-19'un serolojik tanısında "enzime bağlı immünosorbent testi" (ELISA) tabanlı IgM ve IgG antikor testlerinin yüksek özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Koronavirüs spike ve nükleokapsid proteinlerinden sorumlu antikorların (IgM ve IgG) konsantrasyonunu tespit etmek için, ELISA ve kemilüminesans yöntemleri geliştirilmiştir. Ek olarak, spike proteini boyunca yer alan reseptör bağlanma alanı (RBD), SARS-CoV-2'ye özgü antikorların varlığını tespit etmek için ilgilenilen bir hedeftir.(58) ELISA, doğrudan veya dolaylı olarak örneklerde ilgili antijen veya antikoru tespit etmek için kullanılan hassas bir yöntemdir. Sethuraman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bağışıklık yanıtı antikorlarının tespiti için bir zaman çizelgesi yayınlayarak; SARS-CoV-2 spesifik antikorların yalnızca 8 gün sonra tespit edilebileceğini ortaya koymuştur.(53) Yapılan başka bir çalışmada ise hem anti-SARS-CoV-2-IgM hem de IgG seviyelerinin enfeksiyon aşamaları ile birlikte kademeli olarak arttığı ve IgM'nin 3 gün, IgG'nin ise 4 gün kadar erken tespit edildiğini belirtmiştir.(59) Xiao ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, SARS-CoV-2'ye özgü IgM'nin 1 ay

sonra serumda hala mevcut olduğunu bildirmiştir.(60) SARS-CoV ve MERS-CoV için bildirilene benzer şekilde, SARS-CoV-2'ye bağlı enfeksiyonu olan hastalarda hastalığın şiddeti ile IgM ve IgG antikorlarının yüksekliği ilişkili görünmektedir.(61) Farklı olarak SARS-CoV2 enfeksiyonu sırasında baskın IgG alt tipi, İnfluenza gibi diğer grip benzeri enfeksiyonların aksine, IgG1 yerine IgG3 olarak görünmektedir.(62)

2.1.6. COVID-19 Hastalığında Laboratuvar Bulgular

COVID-19 hastalığında en önemlilaboratuvar bulgular şunlardır.

- a. Hemogramda bozulma (Lenfositopeni, trombositopeni)
- b. İnflamasyon belirteçlerinde yükselme (D-dimer, fibrinojen, ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, IL-6)
- c. Kardiyak belirteçlerde yükselme (troponin, BNP)
- d. Hipoalbuminemi
- e. Karaciğer enzimlerinde yükselme
- f. LDH yüksekliği
- g. Trigliserid yüksekliği

COVID-19'lu hastaların hemogram değerlerinde bozulma, inflamasyon belirteçlerinde, kardiyak belirteçlerde, karaciğer enzimlerinde artma olabilmektedir. Sık görülen laboratuvar bulguları arasında lenfosit sayısında azalma, ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamasyon belirteçlerinde yükselme yer almaktadır.(63-66) Birçok çalışmada lenfosit sayısının hastaların çoğunda 1500 / microL'nin altında olduğu bildirilmiştir.(64-67) Bunların dışında trombositopeni, prokalsitonin, D-dimer ve troponin yüksekliği gibi bulgular başlangıçta hafif iken klinik tablonun ağırlaşmasıyla birlikte belirginleşebilir. Oksijenasyonda bozulma ile birlikte inflamasyon belirteçlerindeki artış hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.(65) Laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir meta-analize 25 çalışmadan 5350 hasta dahil edilmiş ve CRP, prokalsitonin, D-dimer ve ferritin seviyelerinin yüksek olması kötü sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur.(67) Karaciğer enzimlerinde ve LDH yükselme olması da kötü sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur.(67) Bir

başka meta-analizde de hipoalbuminemi ve ciddi COVID-19 arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.(68)

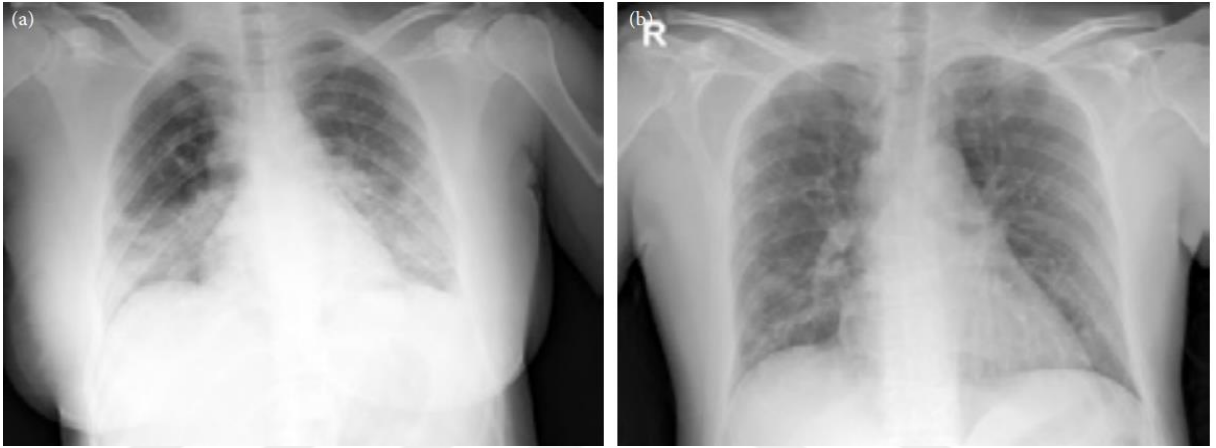
2.1.7. COVID-19 hastalığında Radyolojik Bulgular

COVID-19 tanı ve takibinde sık kullanılan radyolojik yöntemler arasında direkt akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve toraks ultrasonografisi yer almaktadır. COVID-19 etkeni SARS-CoV-2 tanısı için altın standart boğaz sürüntüsünde bakılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi olmakla birlikte, özellikle pandeminin başlangıç döneminde testin bazı yerlerde yapılmasındaki yetersizlik, test sonuçlarının elde edilme süresinin uzayabilmesi ve erken dönemde yalancı negatiflik gösterebilmesi nedeniyle radyolojik görüntüleme özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) çok yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır.(69, 70) Ancak BT, COVID-19 tanısında bir tarama testi değildir. RT-PCR testi negatif olan ancak klinik olarak arada kalan hastalarda sorun çözücü yöntem olarak kullanılmalıdır. Gerekli durumlarda tanı koyma ve hastalığın takibinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılması uygundur.(69, 71) Özellikle hastalığın erken döneminde veya viral yük düşük olduğunda nazofarengeal sürüntü (RT-PCR) testleri negatif olabilir ve bu dönemde BT COVID-19 tanısında önemli bir rol oynar.(72) Fang ve arkadaşlarının(73) çalışmasında BT'nin COVID-19 tanısında duyarlılığı %98 saptanırken, altın standart tanı testi olan RT-PCR'nin erken dönemde duyarlılığı %71 olarak saptanmıştır. RT-PCR testi COVID-19 tanısı için altın standart olmasına rağmen, akciğer grafisi ve BT pnömoninin tanı, takip ve evrelemesinde önemli bir role sahiptir.(69, 70, 74, 75) Akciğer grafisi ve toraks BT COVID-19 için görüntülemeye en sık kullanılan radyolojik yöntemlerdir. Toraks ultrasonografisi de bazı merkezlerde tanı ve takip amacıyla kullanılmıştır.

2.1.7.1. Akciğer Grafisi

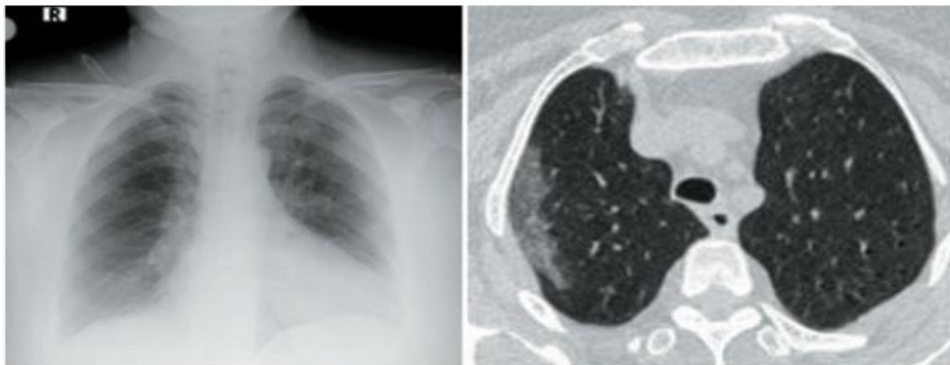
Akciğer tutulumunun gösterilmesinde, akciğer grafisinin tanı değeri %30–60 arasında değişmektedir.(76) Özellikle hastalığın erken döneminde akciğerde oluşan buzlu cam tarzındaki sınırlı tutulum akciğer grafisinde görülemeyebilir. Duyarlılığı düşük olduğu için akciğer grafisinin normal olması COVID-19 pnömonisini dışlamaz.(77) Portabl cihazların kullanımı enfekte hastaların radyoloji ünitesine

taşınmasına, böylece de transport ve görüntüleme sırasında oluşabilecek bulaştırmaya engel olur. Hasta başı uygulanabilirliği, cihazın kolay temizlenebilmesi ve düşük doz radyasyona maruziyet gibi nedenlerle özellikle hastalık progresyonunun takibinde akciğer grafisi kullanılması daha uygundur. Çocuk ve genç yaş grubundaki hastalarda BT'den önce tercih edilmelidir. Akciğer grafisinde bilateral, orta ve alt alanları tutan, genellikle periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı nonhomojen opasite artışları görülür (Resim 1).



Şekil 2. (a) Akciğer grafisinde bilateral orta ve alt alanlarda yerleşmiş, nonhomojen opasite artışı izleniyor. (b) Akciğer grafisinde bilateral, orta ve alt alanları tutan, periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı nonhomojen opasite artışları mevcut.

Klinik şüphe varlığında akciğer grafisi normal olsa bile COVID-19 dışlanamaz, gereklilik durumunda toraks BT çekilmelidir.



Resim 1. Beş gündür halsizlik yakınması olan 40 yaşında kadın hastada akciğer grafisinde belirgin bir patoloji saptanmazken tomografisinde sağ üst lobda periferik yerleşimli buzlu cam alanı mevcuttur.

2.1.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi yüksek çözünürlüklü ince kesit, kontrastsız olarak çekilmelidir. Düşük doz BT çekildiğinde buzlu cam opasitelerinin görülemeyebileceği akılda tutulmalıdır. COVID-19 tanısı için kontrastlı çekim yapılmasına gerek yoktur ancak bu hastalarda tromboza eğilim olduğu yapılan çalışmalar da gösterilmiştir. Bu nedenle komplikasyon olarak pulmoner emboli düşünülen olgularda toraks BT-anjiyo çekilmesi gerekmektedir.(69) Olguların büyük çoğunluğunda (%98) bilateral tutulum vardır.(72) Tipik BT bulguları yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda buzlu cam opasiteleri iken, yoğun bakım hastalarında multilober ve subsegmental konsolidasyon tipik bulgulardır.(48) Lezyonlar ağırlıklı olarak periferik yerleşimlidir. Diğer BT bulguları arasında lineer opasiteler, “kaldırım taşı” görünümü, “ters halo işareti” sayılabilir.(78) COVID-19 için tipik ve atipik BT bulguları Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. COVID 19 enfeksiyonunda görülen radyolojik bulgular

Tipik bulgular	Atipik bulgular
Buzlu cam opasitesi	Plevral sıvı
Konsolidasyon	Lenfadenopati
Kaldırım taşı	Perikardiyal sıvı
Hava bronkogramı	Kavitasyon
Hava yolu değişiklikleri, hava kisti	
Retiküler görünüm	
Nodüller (halo ve ters halo işareti ile birlikte)	

Buzlu cam opasiteleri-COVID-19 olgularında en sık rastlanan bulgudur. Alveollerde kısmi dolum, interstisyel akciğer hastalığı, kapiller kan akımında artış, parsiyel ve alar kollaps veya bunların kombinasyonu sonucu akciğer parankiminde damarsal yapıları silmeden ortaya çıkan akciğer yoğunluk artışlarıdır.(69, 79) Genellikle bilateral, birden fazla segmentte periferik ve posterior yerleşimli lezyonlardır.

Konsolidasyon: Alveol içerisindeki havanın yerini tamamıyla patolojik sıvı, irin, kan, hücre veya dokuların alması sonucunda oluşan akciğer yoğunluğundaki artış olarak tanımlanır. Buzlu cam opasitesinden farkı, damar ve hava yollarının sınırlarının kaybolmasıdır.(80) COVID-19 enfeksiyonu bulunan hastalarda genellikle multifokal, segmental, yamalı tarzda, daha çok alt lob ve periferik yerleşimli, irregüler sınırlı konsolidasyonlar görülür. Daha nadiren konsolidasyonlar bronkovasküler demet boyunca izlenebilir.

Kaldırım Taşı Görünümü: Arka plandaki buzlu cam opasitelerine eşlik eden kalınlaşmış interlobüler ve intralobüler septalar olarak tanımlanır. Bu görünüm akut akciğer hasarında ortaya çıkan alveoler ödem ve interstisyel inflamasyon ile ilişkili olabilir. COVID-19’da konsolidasyon ve buzlu cam kadar sık görülmesine de özellikle konsolidasyon ile birlikte olma progresyonunu gösteren bir görünüm olarak düşünülmektedir.(80-83)

Nodüller: Akciğer parankimine ait çapı ≤ 3 cm olan opasiteler nodül olarak tanımlanır. Viral pnömonilerde nodüller sık rastlanan bir bulgudur. Çalışmalarda, COVID-19 olgularında %6-8 oranında görüldüğü rapor edilmiştir.(69) Bu olgularda multifokal, solid, düzensiz sınırlı nodüller görülebilir. Nodüllerle birlikte “Halo işareti” ve “ters Halo işareti” de görülebilir. Bir nodül ya da kitlenin çevresinde buzlu cam opasitesi olması “Halo işareti” olarak tanımlanır. Patofizyolojik olarak lezyonun çevresindeki kanamayı gösterir.

BT bulgularının daha yaygın şekilde tanınması sayesinde BT üzerinden çeşitli algoritmalar ve BT bulgularına göre hastalığın şiddetini belirleyen skorlama sistemleri oluşturulmuştur.(84, 85) Bütün bunlara rağmen, özellikle hastalığın erken evresinde, toraks BT normal olabilir ve normal BT hastalığı dışlamaz.(69) COVID-19 ile ilgili bir derlemede asemptomatik kişilere çekilen BT görüntülerinde de patoloji saptanabileceği belirtilmiştir.(86) Çin’de yapılan, 149 hastanın verilerinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada semptomların başlangıcı ile toraks BT çekilmesi arasında geçen ortalama süre 7.61 gün olarak verilmiş olup, ortalama üç lobun ve altı segmentin tutulmuş olduğu belirtilmiştir. En çok altıncı ve onuncu segmentlerin tutulduğu görülmüştür.

Radyolojik olarak COVID-19 hastalarının toraks BT görünümündeki değişime göre hastalık dört evreye ayrılabilir.(69)

a. Erken dönem: Hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren geçen ilk dört günü kapsar. Bu dönemde tek taraflı veya bilateral alt loblarda, subplevral yerleşimli buzlu cam opasiteleri ana radyolojik bulgulardır.

b. İlerleyici dönem: Hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren geçen 5–8. günleri kapsar. Bu dönemde hastalık hızlı bir şekilde ilerler. Radyolojik bulgular bilateral, yaygın, multilober buzlu cam opasiteleri, kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyonlardır.

c. Pik dönem: Hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren 9–13. günleri kapsar. Bu dönemde akciğerlerdeki infiltrasyon alanları yavaşça ilerleyerek en yüksek seviyeye ulaşır. Yoğun konsolidasyon alanları daha belirgindir. Yer yer parankimal bantlar görülebilir. Buzlu cam, kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyonlar olabilir.

d. Gerileme dönemi: Hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren 14. gün ve sonrasını kapsar. Bu dönemde enfeksiyon artık kontrol altındadır. Konsolidasyon alanları yavaş yavaş geriler. Kaldırım taşı görünümleri kaybolmuştur. Konsolidasyon alanlarının gerilemesine bağlı olarak yaygın buzlu cam opasiteleri görülebilir. Sekel fibrotik bantlar ortaya çıkabilir.

2.2. COVID-19’a Bağlı Kardiyovasküler Komplikasyonlar

COVID-19 öncelikle solunum sistemi tutulumuyla seyretse de kardiyovasküler tutulum oluşması mortalite ve morbiteyi etkilemesi nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Kardiyovasküler tutulum, miyokard hasarı, akut miyokardit, akut perikardit, akut koroner sendrom, aritmi, kalp yetersizliği, venoz tromboembolizm şeklinde kendini gösterebilmektedir. Kardiyak tutulumu olan vakaların seyri diğer vakalara göre daha kötü olduğundan COVID-19 vakalarında bu tutulumu erken tespit etmek önemlidir.

2.2.1.COVID-19’da Miyokrd Hasarı ve Koroner Arter Hastalıkları

Akut miyokard hasarı, COVID-19’da en sık tanımlanan kardiyovasküler komplikasyondur.(87) İnsidansı değişkenlik göstermekle birlikte, akut kardiyak hasarın COVID-19 hastalarında güçlü bir negatif prognostik belirteç olduğu sürekli olarak gösterilmiştir.(88, 89) COVID-19 enfeksiyonunda miyokard iskemisine bağlı akut miyokard hasarını açıklayabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. COVID-19

virüsünün neden olduğu proinflatuar durum ve sitokin fırtınası plak instabilitesine yol açabilir, ya da akut solunum yetmezliğine bağlı gelişen protrombotik durum ve hipoksi miyokard iskemisini tetikleyebilir. D-dimer, interlökin-6 ve laktat dehidrogenaz gibi diğer inflammatuar biyobelirteçlerle birlikte troponin düzeyindeki artış, bunun izole miyokard hasarı olmadığını, sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.(90) Öte yandan bazı vakalarda kardiyak semptomlar, elektokardiyografi (EKG) değişiklikleri, transtorasik ekokardiyografide segmenter duvar hareket kusuruyla karşımıza çıkan bazı vakalarda viral miyokardit, stres kardiyomyopatisi gibi farklı paternler de izlenmiştir.(91, 92) COVID-19'da akut koroner sendrom (AKS) gelişme sıklığı ile ilgili elde yeterli veri olmasa da viral solunum yolu enfeksiyonları ile yatan hastalarda AKS sıklığının arttığı gösterilmiştir.Bunun hiperinflamasyona bağlı gelişen aterosklerotik plak aktivasyonuna (Tip1 MI), vazokonstriksiyona veya COVID-19 hastalığına sekonder gelişen hiperkoagulopatiye bağlı mikrovasküler tromboza (TİP2 MI) ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.(91, 92) Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %20-30'unda troponin pozitif saptanmış olup bu çok büyük olasılıkla bu durum mikrovasküler tromboz sonucu olmaktadır. Bir çalışmada tip 2 MI olan hasta gurubunun yaklaşık %50'sinde altta yatan bir koroner arter hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda yapılan anjiyografilerde koroner darlıklar %50'nin üzerinde olmadığı görülmüştür. Hastaların taburculuk sonrası ortalama 5 ay sürecinde aynı yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörleri eşleşmesi yapıldıktan sonra majör kardiyak olay yaşama olasılığı bu grupta 3 kat daha fazla görülmüştür.(93) Bu nedenle yatışı sırasında troponin pozitif hastaları saptamak, subklinik ateroskleroza atlamamak, tip 2 MI olan hastaları belirlemek ve bunların optimal kardiyak tedavisini daha iyi düzenleyip post-COVID uzun dönemde daha yakından takip etmek gerekmektedir.

2.2.2. COVID-19'da Aritmiler

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen spesifik bir aritmi tipi tanımlanmamıştır. Bu konudaki çalışmaların yetersiz olmasından dolayı aritmi tiplerinin sıklığı belirsizdir. COVID-19 hastalarında genel olarak en yaygın sinüs taşikardisi görülür, ancak en olası patolojik aritmiler arasında atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve monomorfik veya polimorfik VT bulunur. Akut aritmilerin gelişimine katkıda

bulunduğu bilinen hipoksi ve elektrolit anormallikleri, şiddetli COVID-19 hastalığının akut fazında sıklıkla bildirilmiştir. Çeşitli bölgelerden çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre aritmi insidansı değişmekle birlikte %1,9 ile %13 arasında bildirilmiştir.(93) Başka bir çalışmadaki verilere göre hastaların %6-17'sinde ölümcül ventriküler aritmiler (VA) dahil olmak üzere kardiyak aritmiler geliştiği ve yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda daha yüksek prevalansda (%44) görüldüğü kaydedilmiştir.(93) COVID-19 hastalığına bağlı bradikardi veya atriyoventriküler bloklar nadir olup tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olarak görülebilir.(22) Aritmi oluşumunda patofizyolojik mekanizmalar arasında; enfeksiyona sekonder miyokard hasarı, elektriksel iletim anomalileri, solunum yetmezliği, akut koroner sendromlar, sistemik inflamasyon ve vasküler fonksiyon bozuklukları sayılabilir. Sonuç olarak post-COVID hastalarda birçok aritmi türü izlenebilmektedir. Gelişen aritmilerin yaygınlığı ve ciddiyeti ile hastaneye yatırılarak mı ayaktan mı tedavi edileceği konusunda net bir fikir birliği yoktur. Ayaktan monitörizasyon henüz yeterli değildir. Gelecekte giyilebilir cihazlar ve yeni çalışmalar bu konuda belki daha fazla bilgi sağlayabilir.

2.2.3. COVID-19'da Kalp Yetmezliği

Tüm gelişmelere rağmen kalp yetmezliği (KY) mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.(94) Pandemi döneminde altta yatan KY tanısının varlığı mortalite açısından yüksek riskli olduğu görülmüştür.(95) COVID-19 hastalarında eşlik eden KY tanısı olan hastaların yönetimi ile ilgili özel kılavuz olmayıp tedaviler öneri düzeyindedir. Sıklıkla dekompanse KY hastalarında beklenen kardiyak troponin artışlarının bu süreçte enfeksiyona sekonder mi ya da KY nedeniyle mi arttığı net olmayıp tedavi sürecini de etkilemektedir. COVID-19 hastalarında mevcut KY'nin mi şiddetlendiği, yoksa yeni bir KY tablosunun mu geliştiği tam belli değildir. Akut akciğer ödemi gelişiminden tek başına kalp sorumlu olabileceği gibi, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili veya karışık sebepler de bu duruma neden olabilmektedir. Genel olarak bakıldığında COVID-19 hastalarının ileri yaşlı olması ve hipertansiyon, diyabet gibi komorbid durumların sık olmasının KY gelişimini tetiklemesi olası gözükmektedir. COVID-19'un yol açtığı sessiz fakat ilerleyici miyosit hasarı hem kalp yetmezliği hem de diğer kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Primer tanı ve akut

hastalığın şiddetinden bağımsız olarak 100 COVID hastası 3 ay sonraki takiplerinde manyetik rezonans (MR) kılavuzluğunda yapılan bir çalışmada değerlendirilmiş ve hastaların %60'ında miyositer inflamasyonun devam ettiği bulunmuştur. Bununla birlikte bu 100 hastanın 76'sında herhangi bir semptom yada bulgu olmamasına rağmen troponin yüksekliğinin de sebat ettiği gözlenmiştir.(96)

Yine başka bir çalışmada 138 post-COVID sağlık çalışanı MR ile 10 hafta sonra incelenmiş ve %38'in de aktif miyokardit bulguları saptanmıştır. Yarıısı halen semptomatik olan hastalarda bu durumdan ertelenmiş immün cevabın sorumlu olduğu düşünülmüştür.(97) Sonuç olarak post-COVID dönemde kalp yetmezliği riski azalarak da olsa asemptomatik olarak devam edebilmektedir. Bu hastalar için 3-6 aylık aralıklarla semptom, kardiyak biyomarker ve ekokardiyografik olarak takip etmek faydalı olacaktır.

2.2.4. COVID-19'da Miyokardit

Miyokardit farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen, tanısının konulması ve gerçek insidansının belirlenmesi zor olan bir hastalıktır. Ventrikül fonksiyonları normal veya hafifçe bozulmuş, hafif semptomları olan hastalarda miyokardit özel bir tedaviye gerek kalmadan genellikle kendiliğinden düzelir. Olguların %30'unda ise dilate kardiyomiyopati gelişebilir. Dilate kardiyomiyopatiye ilerleyen olguların bir kısmında ventrikül iyileşmesi gerçekleşmezken bir kısmında tedavi ile geri dönüşümlü olabilir. Miyokarditte prognoz değişkendir. Altta yatan neden önemlidir. Viral enfeksiyonlar en sık miyokardit nedenidir. Viral miyokardit diyebilmek için, histolojik bulguların pozitif viral polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ilişkili olduğunun gösterilmesi gereklidir. COVID-19 hastalarında sıklıkla troponin yükselmesi izlenmektedir, ancak sadece troponin yükselmesi ile miyokardit tanısı koymak doğru değildir. COVID-19 miyokarditinde direkt virüsle ilişkili hasardan çok, oluşan immün yanıt ve sitokin fırtınasının miyokarditin altta yatan temel mekanizması olduğu düşünülmektedir.(98). Miyokardit tanısını ve etiyolojisini belirleyen altın standart tanı yöntemi ise endomiyokardiyal biyopsidir. Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme, biyopsi yapılamayan olgularda miyokardit tanısında kullanılabilir. Miyokardit düşünülen hastalarda Avrupa Kardiyoloji Kılavuzu'nun miyokardit tanı algoritması kullanılmalıdır. Asıl dikkat edilmesi gereken ise post-COVID asemptomatik hastalarda

miyokarditin sıklığı ve ciddiyetidir. Yapılan bir çalışmada taburculuk sonrası 6. ayda post-COVID hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış ve bu hastaların hiçbirinde kardiyovasküler semptom olmamasına karşın kardiyak MR’da %29 oranında miyokardiyal ödem, %4’ün de ise fibrozis saptanmıştır. Buna karşın 59 atletin dahil edildiği başka bir MR çalışmasında ise bu miyokardit kriterini karşılayan hasta sayısı ise sadece 2 olarak tespit edilmiştir. Yine başka bir çalışmada 145 atlet öğrenciden sadece 2 tanesinde post-COVID aylar sonra hala miyokardit bulgularının mevcut olduğu görülmüştür. Buna benzer birçok çalışma bulguları da benzer olduğundan COVID-19’a sekonder geç vakalarda miyokarditin olduğundan fazla abartıldığı düşünülmektedir. Ayrıca tanı kriterleri arasında troponin pozitifliği, semptomlar, ekokardiyografide sistolik disfonksiyon, EKG anormallikleri, MR’da ödem ve fibrozis gibi bulgular olmakla beraber kesin tanı kriteri yoktur. Bu sebeplerden dolayı COVID sonrası geç dönem miyokardit hastalarının tespitinde daha yüksek doğruluk payı olan kardiyovasküler görüntüleme ve çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.2.5. COVID-19’da Venöz Tromboembolizm

COVID-19 pandemisinde sık olarak görülen komplikasyonlardan biri de tromboembolik olaylardır. Bu durum hem akut hem de geç dönemde gelişebilmektedir. COVID-19 hastalarında koagülasyon anormallikleri sık olarak saptanmaktadır. D-dimer, fibrinojen ve faktör VIII seviyelerinde artma, trombosit sayısında azalma, protrombin zamanında uzama gibi anormallikler laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Solunum yetmezliği, komorbid durumların varlığı, hareketsizlik COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm (VTE) riskini artırır.(99) Çin’de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının yarısında D-dimer düzeylerinde artma olduğu ve D-dimer düzeyinin 1 mg/dl üzerinde çıkan olgularda ölüm riskinin 18 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak komorbiditesi olan ileri yaştaki hastalarda VTE riski değerlendirilmeli ve önleyici tedaviler verilmelidir. Ayaktan izlenen komplikasyon gelişmemiş hastalar dışında hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzları uyarınca tromboprofilaksi uygulanmalıdır.(81) Taburculuk sonrası ise rutin profilaksi önerilmemektedir. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) Komitesi tüm VTE yüksek risk kriterlerini taşıyan ve hastaneye yatırılan ve düşük kanama riskine sahip COVID-19 hastalarına taburculukta

tromboprofilaksi önermektedir.(100) Taburculuk sonrası tromboprofilaksi süresinin 14-30 gün olabileceği, seçilmiş hastalarda 6 haftaya kadar uzatılabileceği bildirilmektedir.(100) Taburculuk sonrası VTE profilaksisini kullanma kararı, immobilizasyon, kanama riski ve uygulanabilirlik dahil olmak üzere, hastanın bireysel risk faktörleri dikkate alarak değerlendirilmelidir. VTE açısından yüksek riskli hastalar Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'ın yüksek riskli hastalarda kabul ettiği iki farklı tedavi rejiminin değerlendirildiği çalışmalarının dâhil edilme kriterleri:

- Modifiye IMPROVE-VTE skoru ≥ 4 veya
- Modifiye IMPROVE-VTE skoru ≥ 2 ve D-dimer seviyesi > normal üst sınırın 2 katı veya
- Yaş ≥ 75 veya
- Yaş > 60 ve D-dimer seviyesi > normal üst sınırın 2 katı veya
- Yaş 40-60, D-dimer seviyesi normal üst sınırın 2 katından fazla ve eski venöz tromboembolik olay öyküsü veya kanser mevcudiyeti olan hastalardır.

2.2.6. COVID-19'da Perikardit

2.2.6.1. Tanım

Normal perikard, kalbi çevreleyen ince bir sıvı tabakası içeren visseral ve parietal katmanlardan oluşan fibroelastik bir kesedir. Perikardit, bu perikardiyal kesenin iltihaplanması anlamına gelir. Sağlıklı bireylerde, perikardiyal boşluk 15 ila 50 mL plazma ultrafiltratı içerir. Perikard hastalıkları klinik olarak birkaç şekilde ortaya çıkar:(101, 102)

- Akut perikardit
- Majör hemodinamik bozulma olmadan perikardiyal efüzyon
- Kardiyak tamponad
- Konstriktif perikardit
- Efüzif-konstriktif perikardit

2.2.6.2. Etioloji

Başlıca nedenler şunları içerir:(103-105)

A. Bulaşıcı nedenler

- Viral- (İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) dahil olmak üzere)

- Bakteriyel, mantarlara bağlı (pürülan perikardit)

- Diğerleri (Rickettsia, Chlamydia, Borrelia, Mycoplasma, Treponema, Ureaplasma, Nocardia, Tropheryma)

B. Radyasyon

C. Kalp yaralanması sonrası sendromu

- Miyokard enfarktüsü sonrası

- Perikardiyotomi sonrası

- Travma sonrası (iyatrojenik dahil)

D. İlaçlar ve toksinler

E. Metabolik nedenler (üremi, diyalizle ilişkili, miksödem, yumurtalık hiperstimülasyon sendromu)

F. Malignite (özellikle akciğer ve meme kanseri, Hodgkin lenfoma ve mezotelyoma)

G. Kollajen damar hastalıkları.

H. İdiopatik veya immün aracılı perikardit (106, 107).

Perikardiyal hastalık ayrıca, inflamatuvar barsak hastalığı ve ailesel Akdeniz ateşi dahil olmak üzere diğer sistemik bozuklukların bir bileşeni olabilir. Kararsız hemodinamiği ve perikardiyal efüzyonu olan hastalarda aort diseksiyonu veya sol ventrikül serbest duvar rüptürü de düşünülmelidir. Yukarıda listelenen perikardiyal hastalık etiyolojilerinin çoğu, hem “kuru” perikardite (yani, minimal efüzyonlu veya hiç efüzyonsuz perikardiyal inflamasyona) hem de inflamasyonlu veya inflamasyonsuz perikardiyal efüzyon hastalığına neden olabilir.

2.2.6.3. Klinik Özellikler

Akut perikardit, altta yatan etiyolojiye bağlı olarak çeşitli spesifik olmayan belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir. Enfeksiyöz bir etiyolojiye sahip hastalar, ateş ve

lökositoz gibi sistemik enfeksiyon belirti ve semptomları ile başvurabilir. Özellikle viral etiyolojilerden önce “grip benzeri” solunum veya mide-bağırsak semptomları görülebilir. Bilinen bir otoimmün bozukluğu veya malignitesi olan hastalar, altta yatan hastalığa özgü belirti veya semptomlar gösterebilir.(102, 105) Akut perikarditin ana klinik belirtileri şunlardır.

1. Göğüs ağrısı: Akut perikarditli hastaların büyük çoğunluğu göğüs ağrısı ile başvurur (vakaların > % 95'i).(105) Perikarditin göğüs ağrısı her zaman miyokardiyal iskemi, pulmoner emboli, aort diseksiyonu, gastroözofageal reflü hastalığı ve kas-iskelet ağrısı gibi göğüs ağrısının diğer yaygın ve/veya yaşamı tehdit eden nedenlerinden ayırt edilmelidir.

Akut perikarditten kaynaklanan göğüs ağrısı tipik olarak oldukça ani başlar ve ön göğüste ortaya çıkar. Miyokardiyal iskemiye bağlı ağrıdan farklı olarak, perikardite bağlı göğüs ağrısı çoğunlukla keskin ve plöretiktir, inspirasyon veya öksürme ile şiddetlenir.(102) En ayırt edici özelliklerinden biri, hasta oturduğunda ve öne doğru eğildiğinde yoğunluğunun azalma eğilimi göstermesidir. Göğüs ağrısının trapezius çıkıntısına yayılmasının da perikardit için oldukça spesifik olduğu kabul edilmiştir. Bazı hastalarda donuk, baskıcı ağrı olabilir; bu gibi durumlarda perikarditi diğer göğüs ağrısı nedenlerinden ayırmak daha zordur.

Enfeksiyonun neden olduğu akut perikardit vakalarında göğüs ağrısı olması muhtemeldir, ancak üremik perikardit veya romatolojik bir bozuklukla ilişkili perikardit hastalarında çok az olabilir veya hiç olmayabilir, ancak bazı hastalarda plöretik göğüs ağrısı ve perikardit ilk semptom olabilir.

2. Perikardiyal sürtünme sesi: Fizik muayenede perikardiyal sürtünme sesinin varlığı, akut perikardit için oldukça spesifiktir. Kalbin perikardiyal kesesi içindeki maksimal hareketi sırasında, perikardın iki iltihaplı tabakası arasındaki sürtünmeden ortaya çıkan sesdir. Klasik olarak, perikardiyal sürtünme sesi, yüzeysel bir cızırtı veya gıcırdama kalitesiyle üç fazlıdır. Perikardiyal sürtünme sesleri genellikle aralıklıdır, şiddeti artma ve azalma eğilimi gösterir ve en iyi stetoskopun diyaframı kullanılarak duyulur. Klasik perikardiyal sürtünme sesi, atriyal sistol, ventriküler sistol ve erken ventriküler diyastolün hızlı dolum fazına karşılık gelen üç fazdan oluşur. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda atriyal sistol yoktur ve bu nedenle iki fazlı bir sürtünme olacaktır. Ek olarak, belirsiz nedenlerle, bazı sürtünmeler kalp döngüsünün yalnızca bir

(bir bileşen) veya iki fazında (iki bileşen) mevcuttur.(106) Perikardiyal sürtünmesi olan 100 hastada oskültasyon ve fonokardiyografinin gözden geçirildiği bir derlemede, sürtünme hastaların yüzde 52'sinde trifazik, yüzde 33'ünde bifazik ve yüzde 15'inde monofazik olmuştur.(106) Perikardiyal sürtünmeler lokalize veya yaygın olabilir, ancak genellikle sol sternal sınırda en şiddetlidir.(106) Sürtünmenin yoğunluğu, diyaframa sıkı bir baskı uygulandıktan sonra, solunumun askıya alınması sırasında ve hasta öne doğru eğilirken veya dirsekleri ve dizleri üzerinde dururken sıklıkla artar. Bu son manevra, visseral ve paryetal perikard arasındaki teması artırmak için tasarlanmıştır, ancak hasta için zor olması nedeniyle pratikte nadiren kullanılır. Sürtünme seslerinin yoğunluğu değişkenlik gösterir ve birkaç saat içinde gelip gidebilir; bu nedenle, bir sürtünmenin saptanması için hassasiyet değişkendir ve büyük ölçüde oskültasyonun sıklığına bağlıdır. Perikardiyal efüzyonu olmayan hastalarda perikardiyal sürtünme seslerini duymak daha kolay olabilir, ancak bu bulgu evrensel değildir ve iyi belgelenmemiştir. Akut perikarditli 100 hastadan oluşan bir raporda, efüzyon olmaksızın 40 hastanın 34'ünde (%85) perikardiyal sürtünme mevcuttu.(107) Bu yaygınlık, başka bir seride rapor edilen yüzde 35'lik sürtünme sürtünmesinden önemli ölçüde daha yüksektir.(105)

Oskültasyon sırasında solunumun askıya alınması, perikardiyal sürtünme sürtünmesinin plöroperikardiyal veya plevral sürtünmeden ayırt edilmesini sağlar. Bir plöroperikardiyal sürtünme, iltihaplı plevra ile parietal perikard arasındaki sürtünmeden kaynaklanırken, plevral sürtünme, iltihaplı visseral ve parietal plevra arasındaki sürtünmenin sonucudur. Bu nedenle, plöroperikardiyal ve plevral sürtünmeler yalnızca solunumun inspiratuar fazında duyulabilir.

2.2.6.4. Perikarditte Elektrokardiyogram

Akut perikarditli hastalarda EKG değişikliklerinin dört tipik aşaması şunları içerir:

- Evre 1: İlk saatlerden günlere kadar görülen bu evre aVR ve V1'de karşılıklı ST çökmesi ile birlikte yaygın ST yükselmesi (tipik olarak yukarı doğru içbükey) ile karakterize edilir. Ayrıca, aVR'de PR segmentinin yükselmesi ve diğer ekstremitte derivasyonlarında ve sol göğüs derivasyonlarında, özellikle V5 ve V6'da PR segmentinin çökmesiyle yansıtılan, sıklıkla atriyal bir yaralanma akımı vardır.

Bu nedenle, PR ve ST segmentleri tipik olarak zıt yönlerde değişir. Oldukça spesifik olmasına rağmen daha az duyarlı olan PR segment sapması sıklıkla gözden kaçır. Akut perikarditte hem PR hem de ST segment değişikliklerini ölçerken karşılaştırma için temel olarak TP segmenti önerilir.

- Evre 2: Tipik olarak ilk haftada görülür. ST ve PR segmentlerinin normalleşmesi ile karakterizedir.

- Evre 3: Genellikle ST segmentleri izoelektrik hale geldikten sonra yaygın T dalgası inversiyonlarının gelişimi ile karakterize edilir. Tipik olarak subakut fazda görülür ve süresi iyi belgelenmemiştir ve muhtemelen oldukça değişkendir.

- Evre 4: EKG'nin normalleşmesi ile temsil edilir. Kendi kendini sınırlayan vakalarda doğrudan evre 1'den itibaren veya tıbbi tedaviye hızlı yanıt ile ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, perikardit her zaman bu tipik EKG değişikliklerine neden olmaz. Birçok hasta birinci evreyi geçmeden normale döner. Ayrıca, akut perikarditli hastaların %40'a varan oranında atipik EKG değişiklikleri görülür.(105) Ek olarak, miyokard tutulumu olmayan akut perikarditli hastaların küçük bir kısmında ST segment normalizasyonundan önce lokalize ST elevasyonu ve T dalgası inversiyonu meydana gelir. Bu değişiklikler, akut koroner sendromlu hastalarda görülen EKG değişikliklerini taklid edebilir. Akut perikarditli hastalarda EKG'deki değişiklikler, parietal perikardın kendisi elektriksel olarak inert olduğundan, epikardiyumun iltihaplanmasına işaret eder. Bununla birlikte, perikarditin bazı nedenleri, epikardiyumda önemli bir inflamasyona yol açmaz ve bu nedenle EKG'yi değiştirmeyebilir. Bunun bir örneği, belirgin fibrin birikiminin olduğu ancak epikardiyal inflamasyonun çok az olduğu veya hiç olmadığı üremik perikardittir. Sonuç olarak, EKG sıklıkla perikardit ile ilişkili değişikliklerin hiçbirini göstermez.(108) Akut perikarditte EKG değişikliklerinin zamansal gelişimi bir hastadan diğerine oldukça değişkendir. Tedavi EKG ilerlemesini hızlandırabilir veya değiştirebilir.

Perikarditte EKG değişikliklerinin süresi ayrıca nedenine ve ilişkili miyokardiyal hasarın boyutuna da bağlıdır.(109). Kalıcı aritmiler, posttorakotomi ortamı dışında akut perikarditte nadirdir. Bu, yalnızca yedi aritminin tanımlandığı ardışık 100 hastanın gözden geçirilmesinde gösterilmiştir; aritmilerin tümü atriyal aritmiler olup tümü altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda ortaya çıkanlardır.(110) Miyoperikardit ve komplike olmayan akut perikardit hastalarını karşılaştıran ayrı bir raporda, kardiyak aritmiler

miyoperikardit hastalarında daha yaygın bulunmuştur.(103) Bu nedenle, atriyal veya ventriküler aritmilerin varlığı, eşlik eden miyokarditi veya ilgisiz bir kalp hastalığını düşündürür.

Akut miyokard enfarktüsünden ayırım: Hem akut perikardit hem de akut miyokard enfarktüsü (MI) göğüs ağrısı ve kardiyak biyobelirteçlerde yükselmeler ile kendini gösterebilse de, akut perikarditte EKG değişiklikleri akut ST yükselmeli MI'dekinden (STEMI) çeşitli şekillerde farklılık gösterir.(22)

Morfoloji: Akut perikarditte ST segmenti yükselmesi, QRS kompleksinin sonu (depolarizasyonun sona ermesi) ile ST segmentinin başlangıcı (ventriküler repolarizasyonun başlangıcı) arasındaki bağlantıyı temsil eden J noktasında başlar, nadiren 5 mm'yi aşar ve genellikle normal içbükeyliğini korur.(22)

STEMI'de (ST-segment yükselmesinin de J noktasında başladığı) benzer paternler oluşabilse de, bir STEMI hastasındaki tipik bulgu konveks (kubbe şeklinde) ST yükselmesidir (5 mm'den yüksek).

STEMI'deki ST-segment yükselmeleri, karakteristik olarak enfarktüsün lokalize vasküler alanına karşılık gelen anatomik derivasyon gruplarıyla sınırlıdır (anteroseptal ve anterior derivasyonlar V1 ila V4; lateral derivasyonlar I, aVL, V5 ve V6; inferior derivasyonlar II, III ve aVF) . Perikard kalbi sarar ve bu nedenle ST değişiklikleri daha geneldir ve tipik olarak çoğu derivasyonda mevcuttur.

Eşzaman

lı ST ve T dalgası değişiklikleri (ST segmenti yükselmesi ve T dalgası inversiyonları)genellikle akut STEMI'de birlikte bulunurken, perikarditte aynı anda meydana gelmez. Ayrıca, perikarditte etkilenen derivasyonlarda repolarizasyon anormalliklerinin gelişimi STEMI'ye göre sıklıkla daha yavaş ve daha asenkron olarak gerçekleşir.

PR segmenti: Eş zamanlı atriyal yaralanma akımına bağlı olarak diğer derivasyonlarda PR depresyonu ile aVR'de PR yükselmesi akut perikarditte sıklıkla görülür, ancak akut STEMI'de nadiren görülür. Bu EKG özellikleri dışında Hiperakut T dalgaları , yeni patolojik Q dalgaları ve QT uzamasının tümü akut perikarditli hastalarda nadirdir, ancak akut MI'da sık görülür.

Erken repolarizasyon varyantından farklılaşma: Erken repolarizasyon varyantı EKG paterni, sağlıklı genç erişkinlerin yaklaşık yüzde 20'sinde mevcut olabilir ve sıklıkla akut perikardit ile karıştırılır.(111)

Erken repolarizasyon varyantı, ST segmentinin başlangıcındaki J noktasının ST yükselmesi ile karakterize edilir. Sonuç olarak, normal konfigürasyonunu koruyan ST segmentinin kendisinde yükselme vardır. Erken repolarizasyon varyantında, diğer derivasyonlar da dahil olabilse de, ST elevasyonu en sık ön ve yan göğüs derivasyonlarında (V3 ila V6) mevcuttur. Aşağıdaki EKG özellikleri, akut perikarditi erken repolarizasyon varyantından ayırmada yardımcı olabilir.

a. Akut perikardit vakalarının çoğunda hem ekstremitelerde hem de prekordiyal derivasyonlarda ST yükselmeleri meydana gelir (bir çalışmada 48'in 47'si), oysa erken repolarizasyon varyantı olan deneklerin yaklaşık yarısında ekstremitelerde derivasyonlarında ST sapması yoktur.(110)

b. Erken repolarizasyon varyantında hiçbir görülmendiğinden, PR sapması ve ST ve T değişikliklerinin evrimi, güçlü bir şekilde perikardit lehinedir.

c. ST elevasyonunun V6'daki T dalgası amplitüdüne oranının 0.24'ten büyük olması akut perikarditin varlığını destekler.(112)

2.2.6.5. Ekokardiografi

Perikardiyal efüzyon şüphesi olan tüm hastalarda ekokardiyografi efüzyonun yerini ve boyutunu belirlemek için gereklidir.(113) Ekokardiyografi öncelikle kolay bir değerlendirme yoluyla patofizyolojik değişiklikler hakkında bilgi sağlar. Çoğu perikardiyal efüzyonlar homojen görüntü veriyorken, karmaşık veya kanlı bir efüzyonda daha heterojen görünüm olur.(114) Bu durumlarda, efüzyonu epikardiyal yağdan ayırma zor olabilir. Tipik olarak, epikardiyal yağ daha hiperekoiktir ve kalp döngüsü sırasında miyokardla birlikte hareket ediyor. Bazen, plevral efüzyonu perikardiyal efüzyondan ayırmak zor olabilir. Bu zaman inen torasik aortanın parasternal uzun eksen görünümü yararlı bir yer işareti görevi görür. Perikardiyal efüzyon ön tarafta aort ile miyokardın arasında yer alırken, plevral efüzyon aortanın arkasında kalır.(115) Ekokardiyografi ile perikardiyal efüzyon sadece sistol sırasında görülürse fizyolojiktir. Perikardiyal efüzyon tüm kalp döngüsü boyunca mevcut olduğu zaman patolojik olup, diyastol sonundaki boyut, tipik sınıflandırma ile boyutun tahmin

edilmesine yardımcı olabilir. Efüzyon boyutu şu şekilde sınıflandırılır: küçük <10 mm, orta 10–20mm, büyük 20–25 mm ve çok büyük >25 mm.(116) Ancak, tek boyutlar toplam hacmi yanlış gösterebilir. Komplike olmayan perikardiyal efüzyonlu hastaların çoğunda, ekokardiyografi tanı için yeterli olup CT veya MRI ile daha ileri görüntüleme nadiren gereklidir.

Normal perikardda kompliyans sınırlıdır ve hatta az miktarda ilave sıvı perikardiyal basınçta keskin bir artışa neden olur. Bu artış diyastolik dolumu bozar ve kalp debisi düşerek, perikardiyal tamponad ile sonuçlanır. Tersine, kronik perikardiyal efüzyonlarda sıvının yavaş birikmesi perikardın esnemesi için zaman sağlar, ancak sonunda perikard daha az uyumlu hale gelir ve küçük bir artış hacim olarak da tamponad ile sonuçlanabilir. Bu hemodinamik değişiklikler, kardiyak tamponad kliniğini oluşturur.(117) Hastanın azalan strok hacmini kalp atımlarının artması telafi eder. Ayrıca juguler venöz basınç genellikle yükselir.(118, 119) Son olarak, sistolik kan basıncında en az 10 mmHg’lik bir inspiratuar düşüş olarak tanımlanan “pulsus paradoksus” önemli bir tanısal bulgudur. Ancak bazı durumlarda bu bulgu yok veya zayıflamış olabilir. Aynı şekilde, bir pulsus paradoksus kardiyak tamponad dışındaki durumlarda da bulunabilir.

Kardiyak tamponaddan şüphelenildiğinde acil ekokardiyografi yapılır.(120) Kalp odacıklarının çökmesi, perikardiyal basıncın aşıldığını gösteren önemli bir işarettir. Öncelikle sağ taraflı odacıklarda çökme çok önemlidir. Kalp döngüsünün üçte birinden fazlası için sağ atrium (RA) inversiyonunun özgüllüğü neredeyse %100’dür.(121) Bu üstün özelliği göz önüne alındığında bulgu en iyi M modu ile takdir edilir. Ayrıca sağ ventrikülün erken diyastolik kollapsı yüksek özgüllük (~%90) ancak düşük hassasiyet (~%60) taşıdığı için tamponad tanısını desteklemek için ek olarak kullanılabilir.(122, 123) Tamponad için diğer bir hassas bulgu vena cava inferiordur(VCI). IVC çapı>2,1 cm olarak tanımlanır ve inspirasyonla %50’den fazla azalma (124, 125) olması gerekiyor. Ancak, bu bulgunun özgüllüğü çok sayıda diğer nedenden dolayı düşüktür. Lakin bu bulgunun yüksek negatif tahmin değeri mevcuttur. Normal IVC’li bireylerde tamponad olması pek olası değildir.

İnspirasyon sırasında PWD (Puls Wave Doppler-Nabız Dalgası Dopleri) ile, mitral kapak akışında >%30 azalma (tepe E dalgası) ve triküspit kapak akışında >%60 artış tamponad için spesifik bulgular olabilir.(16, 29) Ayrıca perikardiyal tamponadın

değerlendirilmesinde ekokardiyografi vazgeçilmez olmaya devam etse de tanı tek başına ekokardiyografi ile yapılmaz ve entegrasyonu klinik ve diğer hemodinamik veriler gereklidir. Geniş efüzyonlu ancak tamponadsız hastalarda, perikardiyosentez, tanısal amaçlar için nadiren gerekli olabilir. Son olarak, büyük efüzyonlar tamponata ilerleyebilir, ancak genellikle efüzyonun boyutu güvenli perikardiyosentezi kolaylaştırana kadar yakından takip edilmelidir.

Post-viral perikarditler bazen de konstriktif perikarditle (KP) sonuçlanabilir. Gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, vakaların %1'inden daha azında KP görülür.(119) Konstriktif fizyolojinin ekokardiyografik değerlendirilmesi sırasında, PWD (nabız dalgası Doppler) ile septal hareketin ayrıntılı bir değerlendirmesi, mitral akım, inferior vena kava ve hepatik damarlar, Doku Doppler ile medial ve lateral duvar, mitral annulus değerlendirilir.(115) M-modu özellikle septal hareket anormalliklerinin değerlendirilmesinde, en iyi zamansal çözünürlüğü sağlar. KP'de mitral giriş üzerinde PWD ile E/A oranı 0,8'den fazla olarak ölçülür.(126)

Strain (gerilim) eko görüntülemenin KP ve Restriktif Kardiyomiopati arasındaki farkı tesbitlemede yararlı olduğu bildirilmiştir. KP'de boyuna gerilim (longitudinal strain) anormallikleri, öncelikle sağ ventrikülün (RV) ve sol ventrikülün (LV) serbest duvar alanlarında görünmektedir. Perikardiyal kalınlığa bitişik duvarla ise ters orantılıdır.(123) Çevresel gerilim (circumferential strain) ise, bunun tersi Restriktif Kardiyomiopatide meydana gelmektedir.(124)

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmamıza, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesine 2019 Şubat -2021 Mart ayı aralığında COVID-19 nedeniyle yatan 104 erişkin hasta(49 erkek,55 kadın hasta) alındı. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. COVID-19 nedeniyle yatan tüm hastalara teşhis koymak amacıyla rutin olarak Real Time-PCR testi yapılmıştı. Hastalığın klinik öneminin ve seyrinin takibi amacıyla tüm hastalara kontrastsız göğüs tomografisi ve akciğer grafisi çekilmişti. Ayrıca tüm hastaların kandaki hemotolojik ve biyokimyasal parametrelerine bakılmış ve elektrokardiyografileri çekilmiş, ekokardiyografik incelemeleri yapılmıştı.

3.1. Gerçek Zamanlı (Real TİMR)-PCR Testi

COVID-19 şüphesiyle hastanemize başvuran hastalardan burun ve boğazdan ucu pamuklu ince bir çubuk vasıtasıyla sürüntü örnekleri alınmaktadır. Doğru zamanda ve doğru bir şekilde sağlık görevlisi tarafından alınan örnek özel bir kaba konulmakta ve bu örnek laboratuvarında test kartuşuna aktarılmaktadır. Bu aşamadan sonra örnek otomatik olarak filtre edilmektedir. Daha sonra ultrasonik dalgalarla virüsün DNA'sı salınmakta, bu aşamada PCR ajanlarıyla DNA molekülleri karışmaktadır. Sonrasında reaksiyon tüpünde gerçek zamanlı çoğalma ve tanımlama yapıldıktan sonra sonuç aşamasına gelmektedir.

PCR; 94°C-98°C aralığında gerçekleştirilen denatürasyon yani yüksek ısıya maruz kalan DNA'nın iki zincirinin ayrılması, 37 °C-65 °C aralığında gerçekleştirilen tavlama yani sentetik oligonükleotidlerin hedef DNA'ya bağlanması (hibridizasyon) ve 72 °C'de gerçekleştirilen uzama aşamaları olmak üzere 3 aşamadan meydana gelir. Test bu aşamaların belirli bir döngüde ve sayıda tekrarlanması ile gerçekleştirilmektedir. Gerçek zamanlı PCR sonucu yaklaşık 1-3 saat içinde gerçekleştirilebilir.

3.2. Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler

COVID-19 nedeniyle hastanemizde yatan hastalarının hepsinden rutin olarak periferik veninden kan örnekleri alınarak sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, kreatinin, BUN, ALT, AST, BNP, CRP, sedimentasyon, fibrinogen, D-dimer, CKMB, troponin, feritin, demir, tam kan sayımı çalışılmıştır.

3.3. Elektrokardiyografi

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan tüm hastaların elektrokardiyografi (EKG) kayıtları alınmıştır. EKG'ler, SCHİLLER AT-102 plus cihazı kullanılarak 10mm/Mv, 25mm/s hızda kayd edilmiştir. Çalışmaya alınan 104 hastanın dosyasında EKG kayıtlarından tüm hastaların PR mesafesi, QRS mesafesi, QT mesafesi, ST segment değişimi, T dalga değişimi olanlar uygun olarak kaydedilmiştir.

3.4. Ekokardiyografi

Çalışmaya alınmış olan tüm hastaların transtorasik ekokardiyografik incelenmeleri GE marka VİVİD E95 ve VİVİD T9 model cihaz ve 3.5 Mhz probe kullanılarak yapılmıştır. Hastaların ekokardiyografik incelenmesinde uzun aksen, kısa aksen, apikal 4 boşluk, M-mode kesitlerinden sol ventrikül sistol ve diastol sonu ölçümleri, aort kökü, sol atrium ölçümü, duvar kalınlıkları ölçümleri alınmakta ve kalp kapakçıkları değerlendirilmektedir. Ekokardiyografi cihazı tarafından modifiye Simpson yöntemine göre otomatik olarak hastanın ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanmaktadır.

3.5. Akciğer Grafisi

Çalışmaya alınmış olan tüm hastaların hem yatış hem de taburculuk sırasında PAAG çekilmiştir. Tüm hastalarda kardiyotorasik oran(K/T), infiltrat,plevral effuzyon bulguları incelendi.Yatış ve taburculuk sırasındaki bulgular karşılaştırıldı.

3.6. Toraks Tomografi

COVID-19 tanısıyla hastanemize yatırılan hastaların hepsine kontrastız toraks tomografi çekilmiştir. Çalışmaya aldığımız hastaların toraks tomografileri incelenerek infiltrasyon, plevral effuzyon, atelektazi, pnömotoraks, bronşektazi, fibrotik değişiklikler, pulmoner emboli, budanmış ağaç belirtisi gibi bulguların olması açısından taranmıştır. Taburcu olurken tekrar çekilen toraks tomografi bulguları ile yatışta çekilen tomografi bulguları karşılaştırılmıştır.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında ki-kare testine başvuruldu. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Yatış ve taburculuk ile ilgili parametreler arasındaki farklılığın incelenmesinde Wilcoxon rankt testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 tanısı konulmuş 104 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $58,0 \pm 15,7$ yıl iken; 49 (% 47,1)'u erkek, 55 (% 52,9)'i kadın idi.

Ek hastalık varlığı hastalarda en sık sırasıyla hastaların; 56 (% 53,8)'sında HT, 46 (% 44,2)'sında KAH, 15 (% 14,4)'inde DM, 9 (% 8,7)'unda KOAH, 7 (% 6,7)'sinde ise KY varlığı tespit edildi.

Sigara kullanımı 18 (% 17,3) hastada, alkol kullanımı ise 14 (% 13,5) hastada saptandı.

En sık gözlenen şikayet ise sırasıyla hastaların 33 (% 40,2)'ünde nefes darlığı, 21 (% 25,6)'inde halsizlik, 15 (% 18,3)'inde göğüs ağrısı, 7 (% 8,5)'sinde boğaz ağrısı, 5 (% 6,1)'inde başağrısı ağrısı, 1 (% 1,2) hastada ise ateş şeklinde olduğu belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yaş	58,0±15,7	61,5 (19-85)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	49	47,1
Kadın	55	52,9
Eşlik eden hastalıklar		
HT	56	53,8
DM	15	14,4
KOAH	9	8,7
KAH	46	44,2
KY	7	6,7
Sigara	18	17,3
Alkol	14	13,5
Başvuru şikayeti		
Ateş	1	1,2
Boğaz ağrısı	7	8,5
Göğüs ağrısı	15	18,3
Halsizlik	21	25,6
Baş ağrısı	5	6,1
Nefes darlığı	33	40,2

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetis Melitus, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastaları, KAH: Koroner Arter Hastaları, KY: Kalp Yetmezliği

Hastaların yatış sırasındaki vital bulguları incelendiğinde ortalama sistolik kan basıncının $116,4 \pm 10,9$ mmHg; diyastolik kan basıncının $72,7 \pm 7,3$ mmHg; nabız sayısının $76,9 \pm 8,8$ vuru/dakika; vücut ısısının ise $36,8 \pm 0,4^\circ\text{C}$ olduğu tespit edildi.

Hastaların taburcu olmaları sırasında vital bulguları incelendiğinde ise sistolik kan basıncının $116,2 \pm 10,5$ mmHg; diyastolik kan basıncının $72,9 \pm 7,3$ mmHg; nabız sayısının $74,4 \pm 7,3$ vuru/dakika; vücut ise $36,7 \pm 0,1^\circ\text{C}$ olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki vital bulgularının incelenmesi

	Ort $\pm$ Ss	Med (Min-Maks)
Yatış sırasında		
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$116,4 \pm 10,9$	120,0 (100,0-140,0)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	$72,7 \pm 7,3$	70,0 (60,0-99,0)
Nabız (vuru/dk)	$76,9 \pm 8,8$	77,0 (49,0-100,0)
Ateş ($^\circ\text{C}$)	$36,8 \pm 0,4$	36,7 (36,6-39)
Hasta taburcu olurken		
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$116,2 \pm 10,5$	120,0 (100,0-140,0)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	$72,9 \pm 7,3$	71,5 (60,0-97,0)
Nabız (vuru/dk)	$74,4 \pm 7,3$	75,0 (55,0-97,0)
Ateş ($^\circ\text{C}$)	$36,7 \pm 0,1$	36,7 (36-36,8)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların yatış sırasında ve taburcu oldukları sırasındaki EKG bulguları Tablo 3'de karşılaştırılmıştır. Hastaların yatış EKG ölçümü ortalamaları incelendiğinde sırasıyla; PR $171,9 \pm 29,9$ msn; QRS $100,1 \pm 21,6$ msn; QT ise $385,7 \pm 40,7$ msn olduğu tespit edildi.

Yatış sırasında T dalgaları hastaların 93 (% 89,4)'ünde pozitif, 11 (% 10,6) hastada ise negatif idi.

Hastaların taburculuk sırasındaki EKG ölçümü ortalamalarına bakıldığında sırasıyla; PR $171,5 \pm 22,5$ msn; QRS $99,0 \pm 19,9$ msn; QT ise $387,9 \pm 39,9$ msn idi.

Taburculuk sırasındaki T dalgaları ise hastaların 93 (% 89,4)'ünde pozitif, 11 (% 10,6) idi.

Ritim bozukluğu hastaların 17 (% 16,3)'sinde mevcuttu. Ritim bozukluğu tespit edilen hastalarda en sık sırasıyla 7 (% 41,2)'sinde AF, 5 (% 29,4)'inde sağ dal bloku, 4 (% 23,5)'ünde ventriküler erken vuru, 1 (% 5,9) hastada ise pacemaker bulgularına rastlanıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki EKG bulgularının incelenmesi

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yatış sırasında		
PR mesafesi (msn)	171,9±29,9	174,0 (114,0-358,0)
QRS mesafesi (msn)	100,1±21,6	96,0 (76,0-200,0)
QT mesafesi (msn)	385,7±40,7	397,0 (277,0-560,0)
T Dalga (n(%))		
Negatif	11	10,6
Pozitif	93	89,4
Taburculuk sırasında		
PR mesafesi (msn)	171,5±22,5	172,5 (120,0-230,0)
QRS mesafesi (msn)	99,0±19,9	96 (28,0-186,0)
QT mesafesi (msn)	387,9±39,9	397 (279,0-548,0)
T Dalga (n(%))		
Negatif	11	10,6
Pozitif	93	89,4
Ritim bozukluğu (n(%))		
Var	17	16,3
Yok	87	83,7
Ritm bozukluğu (n(%))		
AF	7	41,2
Pacemaker	1	5,9
Sağ dal bloku	5	29,4
Ventrikuler ekstrasistol	4	23,5

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 6’da hastaların yatış ve taburculuk ekokardiyografi bulguları verilmiştir. Hastaların yatış sırasındaki ekokardiyografi bulgularının ortalamaları incelendiğinde sırasıyla EF 61,3±8,3%; SVDSC 45,9±4,9 mm; SVSSC 31,1±8,1 mm; sol atriyum 36,7±6,6 mm; sağ atriyum 31,4±4,1 mm; sağ ventrikul 28,0±3,9 mm; PABS 29,7±11,3 mmHg; perikard kalınlığı 5,74±2,9 mm; perikardial sıvı miktarı ise 4 hastada(%3.9) mevcut olup miktarı 6,14±2,7 mm idi.

Hastaların kalp kapakları değerlendirilirken 12 (% 11,5)’sinde protez mitral kapak, 22 (% 21,2)’sinde hafif mitral yetmezlik; 12 (% 11,5)’sinde orta derecede aort yetmezliği, 3 (% 2,9)’ünde protez aortkapak; 16 (% 15,4)’sında hafif, 6 (% 5,8)’sında orta 2 (% 1,9)’sinde ise ileri trikuspid yetmezliği saptandı.

Taburculuk sırasındaki ekokardiyografik bulgularının ortalamalarına bakıldığında sırasıyla EF 61,7±8,1%; SVDSC 45,9±4,6 mm; SVSSC 29,1±5,7 mm; sol atriyum 36,4±6,6 mm; sağ atriyum 31,3±4,1 mm; sağ ventrikul 27,8±3,7 mm; PABS 30,7±11,2 mmHg; perikard kalınlığı 5,4±0,8 mm; perikardiyal sıvı miktarı ise yine de 4 hstada (%3.9) mevcut olup miktarı 3,2±1,1 mm idi.

Sadece 1 (% 1,0) hastada kalıcı pacemaker mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki eko bulguların incelenmesi

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yatış sırasında		
EF (%)	61,3±8,3	64,5 (25-75)
SVDSÇ (mm)	45,9±4,9	45 (36-68)
SVSSÇ (mm)	31,1±8,1	28 (18-54)
Sol atriyum (mm)	36,7±6,6	36 (25-65)
Sağ atriyum (mm)	31,4±4,1	31 (24-48)
Sağ ventrikul (mm)	28,0±3,9	28 (20-40)
PABS (mmHg)	29,7±11,3	25 (15-85)
Perikard kalınlığı (mm)	5,74±2,9	6 (3-35)
Perikardial sıvı miktarı (mm)	6,14±2,7	5 (4-11)
Mitral kapak		
Hafif mitral yetmezlik	22	21,2
Protez mitral kapak	12	11,5
Aortal kapak		
Orta derecede aort yetmezliği	12	11,5
Protez aort kapak	3	2,9
Trikuspit kapak		
Hafif trikuspit yetmezliği	16	15,4
Orta trikuspit yetmezliği	6	5,8
İleri trikuspit yetmezliği	2	1,9
Taburculuk sırasında		
EF (%)	61,7±8,1	64 (25-74)
SVDSÇ (mm)	45,9±4,6	45 (37-67)
SVSSÇ (mm)	29,1±5,7	28 (2-53)
Sol atriyum (mm)	36,4±6,6	35 (26-64)
Sağ atriyum (mm)	31,3±4,1	31 (24-49)
Sağ ventrikul (mm)	27,8±3,7	28 (18-40)
PABS (mmHg)	30,7±11,2	28 (18-85)
Perikard kalınlığı (mm)	5,4±0,8	6 (3-7)
Perikardial sıvı miktarı (mm)	3,2±1,1	3 (2-5)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların yatış sırasındaki ve taburcu olurken radyolojik tanı bulguları Tablo 7’de verilmiştir.

Yatış sırasında PAAG’deki K/T oranı $0,56\pm0,02$ idi.

Hastalardan 52 (% 50,0)’sinde PAAG infiltrat; 7 (% 6,7)’sinde ise PAAG plevral efuzyon bulgularına rastlanıldı.

Yatış sırasındaki BT bulgularına bakıldığında sırasıyla hastaların 51 (% 49,0)’inde infiltrat; 8 (% 7,7)’inde plevral efuzyon; 16 (% 15,4)’sında ise ateletez bulgusu tespit edilirken; BT pnömotoraks bulgularına rastlanılmadı.

Taburculuk sırasındaki PAAG’de K/T oranı $0,56\pm0,02$ olduğu tespit edildi.

Hastalardan 17 (% 16,3)’sinde PAAG infiltrat; 9 (% 8,7)’unda ise PAAG plevral efuzyon bulgularına rastlanıldı.

Taburculuk sırasındaki BT bulgularına bakıldığında sırasıyla hastaların 19 (% 18,3)'unda infiltrat; 8 (% 7,7)'inde plevral efuzyon; 15 (% 14,4)'inde ise atelektez bulgusu tespit edilirken; BT pnömotoraks bulgularına rastlanılmadı.

BT bulgularında hastalardan 3 (% 2,9)'ünde bronşektazi, 22 (% 21,2)'sinde fibrotik değişiklik bulgularına rastlanılırken; pulmoner emboli ve budanmış ağaç belirtisi bulguları hastalarda gözlenmedi.

Tablo 7. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki bulguları

Yatış		
PAAG K/T Oranı ((Ort±Ss)(Med(Min-Maks)))	0,56±0,02	0,56 (0,5-0,7)
PAAG infiltras (n(%))	52,0	50,0
PAAG plevral efuzyon (n(%))	7,0	6,7
BT infiltrat (n(%))	51,0	49,0
BT plevral efuzyon (n(%))	8,0	7,7
BT atelektaz (n(%))	16,0	15,4
BT pnömotoraks (n(%))	-	-
Taburculuk		
PAAG K/T Oranı ((Ort±Ss)(Med(Min-Maks)))	0,56±0,02	0,56 (0,5-0,7)
PAAG infiltras (n(%))	17,0	16,3
PAAG plevral efuzyon (n(%))	9,0	8,7
BT infiltrat (n(%))	19,0	18,3
BT plevral efuzyon (n(%))	8,0	7,7
BT atelektaz (n(%))	15,0	14,4
BT pnömotoraks (n(%))	-	-
BT		
Bronşektazi	3,0	2,9
Fibrotik değişiklik	22,0	21,2
Pulmoner emboli	-	-
Budanmış ağaç belir	-	-

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 8'de hastaların yatış ve taburculuk laboratuvar bulguları verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki laboratuvar bulguları

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yatış		
Hgb	12,5±2,6	12,7 (3,9-17,8)
Wbc	8,3±3,9	7,8 (1,3-24,9)
Ba	0,31±0,6	0,1 (0-4,7)
Ne	18,4±25,1	5,5 (0-89,7)
Ly	16,3±61,3	2,6 (0,6-600)
Mo	3,67±6,4	0,7 (0-45)
Eo	4,76±39,8	0,2 (0-400)
Rbc	4,43±0,9	4,,5 (1,2-6,5)
Plt	240,7±96,5	226 (2-617)
Sodyum	139,9±18,9	139 (125-317)
Potasyum	4,35±0,6	4,3 (3,2-6,3)
Klor	100,5±14,3	102 (4,3-113)

Tablo 8'in devamı

Ca	21,9±110,7	9,21 (0,2-877)
Mg	2,06±1,0	1,92 (0,7-9,8)
Kreatinin	1,25±1,4	0,82 (0,4-9)
BUN	21,9±17,9	17 (2,3-96)
ALT	29,1±25,6	19,5 (1-129)
AST	35,2±64,6	22 (11-451)
BNP	3174,5±7732,7	302 (25-27071)
CRP	52,0±128,4	10,5 (0,3-886)
Sedim	28,5±20,9	28 (2-79)
Fibrinogen	408,0±196,8	396,8 (8-824)
D-dimer	25,1±100,3	0,76 (0,2-489)
CKMB	2,76±3,1	1,35 (0,2-12,4)
Troponin	14,7±29,4	4,08 (0-128,4)
Feritin	350,1±721,2	71,9 (5,1-4900)
Demir	85,6±65,9	76 (1,9-371)
Taburculuk		
Hgb	12,7±2,2	13,1 (5,5-16,8)
Wbc	7,29±3,4	6,75 (1,3-21,9)
Ba	0,25±0,4	0,1 (0-1,5)
Ne	17,6±24,9	4,65 (0-88,5)
Ly	9,34±14,2	2,25 (0-90)
Mo	12,95±72,2	0,7 (0-550)
Eo	2,6±19,7	0,2 (0-200)
Rbc	4,48±0,8	4,58 (2,4-6,5)
Plt	246,3±104,7	228 (16-726)
Sodyum	138,6±3,9	139 (129-147)
Potasyum	4,31±0,5	4,3 (3,1-6,1)
Klor	102,5±3,9	102 (93-114)
Ca	21,2±106,2	9,3 (0,7-941)
Mg	2,87±7,5	1,99 (0,7-64)
Kreatinin	1,23±1,4	0,85 (0,3-10,1)
BUN	37,5±162,2	15,95 (3,7-1621)
ALT	25,7±20,3	20 (1-105)
AST	25,6±19,8	21 (8-126)
BNP	2008,6±4425,5	414 (86-12038)
CRP	22,6±45,7	5,79 (1-244)
Sedim	22,1±17,0	17 (2-76)
Fibrinogen	407,6±137,2	367 (205,9-701)
D-dimer	2,85±4,4	0,73 (0,2-20,2)
CKMB	2,90±4,7	1,5 (0,3-27,5)
Troponin	33,9±122,2	4,16 (0-712,7)
Feritin	237,1±335,5	72,7 (1,7-1359)
Demir	96,6±78,3	79 (8-344)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Hastaların taburculuk nabız ve ateş değerleri, yatış değerlerine göre daha düşük idi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Sistolik ve diyastolik kan basıncını yatış ve taburculuk değerleri arasında ise anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Vital bulgularının yatış ve taburculuk bulguları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

	Yatış	Taburculuk	P
Sistolik kan basıncı(mmHg)	116,4±10,9	116,2±10,5	0,567
Diastolik kan basıncı(mmHg)	72,7±7,3	72,9±7,3	0,615
Nabız(vuru/dk)	76,9±8,8	74,4±7,3	<0,001**
Ateş(C)	36,8±0,4	36,7±0,1	<0,001**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Wilcoxon rank test

Hastaların taburculuk sırasındaki PR mesafesi ve QRS mesafesinin yatış değerlerine göre düşük (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$); taburculuk QT değerinin ise yatış QT değerine göre daha yüksek idi ($p<0,001$; Tablo 10).

Tablo 10. EKG bulgularının yatış ve taburculuk bulguları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

	Yatış	Taburculuk	P
PR mesafesi(mm)	171,9±29,9	171,5±22,5	0,002**
QRS mesafesi(mm)	100,1±21,6	99,0±19,9	<0,001**
QT mesafesi(mm)	385,7±40,7	387,9±39,9	<0,001**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Wilcoxon rank test

Hastaların taburculuk sırasındaki EF ve PABS değerlerinin, yatış sırasındaki değerlerine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. (sırasıyla $p=0,033$; $p<0,001$); Hastaların 4(3.9%)'unda perkardiyal sıvı gelişmiş, perikardial sıvı miktarının ise taburculuk sırasındaki değerlerinde yatış sırasındaki değerlerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,042$). Tablo 11'de yer alan diğer parametreler ile yatış ve taburculuk değerleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$; Tablo 11).

Tablo 11. Ekokardiografi bulgularının yatış ve taburculuk bulguları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

	Yatış	Taburculuk	P
EF(%)	61,3±8,3	61,7±8,1	0,033*
SVDSC(mm)	45,9±4,9	45,9±4,6	0,571
SVSSC(mm)	31,1±8,1	29,1±5,7	0,763
Sol atriyum(mm)	36,7±6,6	36,4±6,6	0,054
Sağ atriyum(mm)	31,4±4,1	31,3±4,1	0,128
Sağ ventrikul(mm)	28,0±3,9	27,8±3,7	0,057
PABS(mmHg)	29,7±11,3	30,7±11,2	<0,001**
Perikardial sıvı miktarı(mm)	6,14±2,7	3,2±1,1	0,042*

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Wilcoxon rank test

Hastaların taburcu olurken PAAG K/T oranı, yatış sırasındaki PAAG K/T oranına göre daha yüksek idi ($p=0,012$).

Hastaların beyaz kan hücreleri, lenfosit, AST, BNP, CRP, Sedim, Fibrinogen ve D-dimer taburculuk değerlerinin, yatış değerlerine göre daha düşük idi (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,004$; $p=0,001$; $p=0,028$; $p=0,004$; $p=0,003$; $p=0,020$; $p=0,033$). Tablo 12’de yer alan diğer laboratuvar bulgularının yatış ve taburculuk değerleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Hastaların yatış ve taburculuk sırasındaki hemotolojik ve biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

	Yatış Ort±Ss	Taburculuk Ort±Ss	P
Hgb	12,5±2,6	12,7±2,2	0,130
Wbc	8,3±3,9	7,29±3,4	<0,001**
Ba	0,31±0,6	0,25±0,4	0,997
Ne	18,4±25,1	17,6±24,9	0,064
Ly	16,3±61,3	9,34±14,2	0,004**
Mo	3,67±6,4	12,95±72,2	0,962
Eo	4,76±39,8	2,6±19,7	0,055
Rbc	4,43±0,9	4,48±0,8	0,367
Plt	240,7±96,5	246,3±104,7	0,339
Sodyum	139,9±18,9	138,6±3,9	0,151
Potasyum	4,35±0,6	4,31±0,5	0,874
Klor	100,5±14,3	102,5±3,9	0,711
Ca	21,9±110,7	21,2±106,2	0,118
Mg	2,06±1,0	2,87±7,5	0,392
Kreatinin	1,25±1,4	1,23±1,4	0,853
BUN	21,9±17,9	37,5±162,2	0,868
ALT	29,1±25,6	25,7±20,3	0,145
AST	35,2±64,6	25,6±19,8	0,001**
BNP	3174,5±7732,7	2008,6±4425,5	0,028*
CRP	52,0±128,4	22,6±45,7	0,004**
Sedim	28,5±20,9	22,1±17,0	0,003**
Fibrinogen	408,0±196,8	407,6±137,2	0,020*
D-dimer	25,1±100,3	2,85±4,4	0,033*
CKMB	2,76±3,1	2,90±4,7	0,750
Troponin	14,7±29,4	33,9±122,2	0,561
Feritin	350,1±721,2	237,1±335,5	0,190
Demir	85,6±65,9	96,6±78,3	0,821

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Wilcoxon rank test

5. TARTIŞMA

COVID-19, SARS-CoV-2 adlı yeni bir koronavirüsün neden olduğu bulaşıcı bir solunum hastalığıdır. İlk olarak 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıktı ve daha sonra hızla dünya geneline yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 30 Ocak 2020'de COVID-19'u "acil bir halk sağlığı sorunu" olarak tanımladı ve 11 Mart 2020'de de bir pandemi olarak ilan etti. Pandemi sürecinde, birçok ülke sıkı tedbirler almış, okullar ve işletmeler kapatılmış, seyahat yasakları getirilmiş ve maske takma, sosyal mesafe ve el yıkama gibi koruyucu önlemler önerilmiştir (132, 133).

COVID-19'un akut dönemde en sık görülen semptomlar solunumsal semptomlar olsada, bu semptomların yanı sıra akut, subakut ve uzun dönemde kardiyak etkilenmeler de görülebilmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalarda sık görülen kardiyak sorunlar arasında miyokardit, perikardit, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, yaşamı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm yer almaktadır. COVID-19 enfeksiyonunu geçirenlerde koroner arter anevrizması, aort anevrizması, hızlanmış ateroskleroz, hayatı tehdit eden pulmoner embolizm dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıklar da ortaya çıkabilir (134-136). Çalışmamızın öncelikli amacı COVID 19 hastalığı olan hastalarda perikardit gelişimi sıklığını belirlemektir.

Perikarditin de COVID-19'un kardiyak komplikasyonlarından biri olduğunu belirten çok az sayıda makale yayımlanmıştır (155-158). Bu konu COVID-19 aşılardan sonra bazı perikardit vakalarının gelişmesi üzerine daha çok popüler hale gelmiştir. Daha önceleri hastalık ve perikardit ilişkili çalışmalar üzerinde durulurken, ilerleyen yıllarda çalışmalar daha çok aşı ve perikardit ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır (159-162). Günümüzdeki bilgiler ışığında COVID-19 ve perikardit ilişkisi hakkında net fikir birliğine varmak zordur. Çalışmamızın esas amacı bu ilişkinin değerlendirilmesiydi. Finlandiya'da tüm kardiyovasküler hastaların yer aldığı geniş bir kayıttaki (n=670409) COVID-19 bağlı akut perikardit vakası 3,3 vaka/100.000 kişi oranında (95,96) tespit edildi. Bizim çalışmada da %3.9 olarak ortaya çıktı. Literatürde COVID-19 bağlı perikardit vakası 50 yaş altı genç erkeklerde daha sık görülür ve cinsiyet oranı yaklaşık 2:1 şeklindedir (64,95,118). Bizim perikarditli hastalarımızın 3'ü erkek 1'isi kadın hastaydı.

Çalışmamızda, COVID 19 nedeniyle hastaneye yatan erişkin hastaların yaş ortalaması $58,0 \pm 15,7$ idi ve literatürdeki pandeminin erken dönemde yapılmış çalışma sonuçlarıyla benzerdir (137-139). Pandeminin erken dönemlerinde hastalığın net olarak bilinmemesi, tedavi yönetim algoritmasının yetersizliği, aşılı henüz bulunmamış olması ve ülkemizde yayınlanan ilk kılavuzlarda 55 yaş üzeri her hastaya yatış önerilmesi gibi nedenlerden dolayı yatan hastaların yaş ortalamaları düşüktü.

COVID-19 hakkında yayımlanmış makalelerde kliniklerde veya yoğun bakımda yatan hastalarda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu bildirilmektedir (140-142). Çalışmamızda ise erkek hasta oranı kadınlardan daha az olmakla beraber (%47.1 erkek/%52.9 kadın) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Yatış ve taburculuk öncesi nabız ortalamalarımız karşılaştırdığımızda beklendiği gibi taburculukta kalp hızı ortalamamız daha düşüktü ($p < 0,001$). Yatış sırasında ortalama nabız $76,9 \pm 8,8$, taburculuk sırasında ise $74,4 \pm 7,3$ olmuştur. Tüm solunumsal hastalıklarda ve ateşle gidebilen hastalıklarda erken dönemde nabız yükselmesi beklenen bir durumdur (143, 144). Tedavi sonrası enfeksiyon ve ateşin kontrolü ile nabız sayısı daha aşağı düzeylere inmektedir.

Çalışmamıza alınan tüm hastaların yatış anında ve taburculuktan önce EKG' si çekilmiş ve bulgular kaydedilmişti. Hastaların taburculuk sırasındaki PR mesafesi ve QRS süresi yatış değerlerine göre düşük (sırasıyla $p = 0,002$; $p < 0,001$); Yatış sırasında ortalama PR mesafesi $171,9 \pm 29,9$ QRS süresi ise $100,1 \pm 21,6$, taburculuk önceki ortalama PR mesafesi $171,5 \pm 22,5$, QRS süresi ise $99,0 \pm 19,9$ olmuştur. Taburculuk QT değerinin ise yatış QT değerine göre daha yüksek idi. Yatış sırasındaki QT değeri $385,7 \pm 40,7$, taburculuk öncesi ortalama QT değeri ise $387,9 \pm 39,9$ olmuştur. Hastalığın ilk dönemlerinde hidroksiklorokin tedavisinin ayaktan ve yatan hastaların hemen hemen hepsine başlanması önerilmekteydi (145-148). Klorokin veya hidroksiklorokin QT mesafesinde uzama yaptığı uzun zamandır bilinen bir durumdur (149, 150). Azitromisin ile beraber kullanımının da sinerjistik etki ile QT uzamasını arttırdığı belirtilmektedir (151). Çalışmamız özellikle salgının erken dönemindeki hastaları içermesi ve hastaların bu tedavileri alması muhtemelen QT'deki daha yüksek değere açmıştır.

Pandeminin erken dönemlerinde kullanılan bazı ilaçların (azitromisin, hidroksiklorokin vb.) kardiyak aritmilere neden olduğunu bildiren çalışmalar

mevcuttur.(125) İlerleyen yıllarda bu tedavi rejimlerinin terk edilmiş olmasıyla ilaca bağlı aritmi sıklığı da azalmıştır.

Çalışmamızda hastaların EKO bulguları incelendiğinde4 hastada (%3.9) perikardial efuzyon saptandı. Perikardial sıvı miktarının taburculuk sırasındaki değerlerinin yatış sırasındaki değerlerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,042$). Yatış sırasında perikardial sıvı miktarı $6,14\pm2,7$, taburculuk öncesi ise $3,2\pm1,1$ olmuştur. Bulgularımızın hastalığın akut döneminde perikard efüzyonuna neden olabileceğini ve hastalığının kendisinin tedavi edilmesi ve rutin perikardit tedavisinin uygulanması sonucu perikard efüzyonunun gerilediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların kardiyak fonksiyonlarını ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinde yatış anında ejeksiyon fraksiyonu ortalaması taburculuktan bir miktar daha düşük bulunmuştur. ($p<0,001$). Yatış sırasında ortalama EF değeri $61,3\pm8,3$, taburculuk öncesi EF değeri ise $61,7\pm8,1$ olmuştur. Muhtemelen bu sonuç akut dönemdeki hipoksemik durumdan dolayı myokardiyal etkilenme nedeniyle EF'nin minimal da olsa daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca hipotansif durumlar, sitokin artışları, akciğer parankimindeki infiltrasyonlar, akut dönemde mikroemboliler de bu duruma neden olmuş olabilir. COVID-19'un akut ve subakut dönemde myokardiyal hasar yaptığı ile alakalı bazı çalışmalar mevcuttur. J. Alvarez Garcia ve arkadaşlarının (152) yaptığı retrospektif bir çalışmada, COVID-19 geçiren hastaların %0,6'sında yeni bir kalp yetmezliği tablosu geliştiği. Yeni kalp yetmezliği gelişen hastaların %22'sinde ise kalp yetmezliği için bilinen herhangi bir kardiyak hastalık veya risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Kawakami ve arkadaşlarının (153) yaptığı çalışmada, COVID-19 nedeniyle ölen hastaların kardiyak biyopsilerinde, hastaların %4,5'unda patolojik olarak myokardit bulguları tespit edilmiştir. Hastalığı geçirip iyileşen 100 hastada kardiyak MR çekilerek yapılan bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hastaların ejeksiyon fraksiyonları daha düşük, sol ventrikül hacmi, myokardiyal interstisyel fibrozis miktarı ve myokardiyal ödem ise daha yüksek bulunmuştur. George Joy ve arkadaşlarının (154) COVID-19 geçiren sağlık çalışanları üzerinde yaptığı bir çalışmada ise, tanıdan 6 ay sonra hastalardan yeniden kardiyak MR çekilmiş ve NT-pro-BNP düzeyleri gönderilmiş. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MR'da ve biyomarker düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki bir diğer ileri derecede istatistiksel anlamı bulgumuz da hastaların taburculuk sırasındaki PABS değerlerinin, yatış sırasındaki değerlerine göre daha yüksek olmasıydı ($p<0,001$). Yatış sırasındaki ortalama PABS değeri $29,7\pm11,3$, taburculuk öncesi PABS değeri ise $30,7\pm11,2$ olmuştur. Hastalığın neden olduğu pulmoner hasar ve ARDS tablosu birkaç farklı mekanizma ile sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Bunları başlıca; hipoksiye bağlı artmış pulmoner vasküler direnç, mikromboliler, miyokard etkilenimi, sepsise bağlı düşük ön yük olarak söylenebilir (78). Orta-şiddetli COVID-19 olan hastalarda ortaya çıkan hipoksi ve hiperkapni, pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner rezistansın artışına neden olarak sağ ventrikülün artmış art yüke karşı çalışmasına neden olmaktadır. Zaman içerisinde sağ ventrikül fonksiyonları bozulmakta, bozulan sağ ventrikül fonksiyonları kimi zaman sepsise bağlı vazodilatasyon sonucu oluşan hipotansiyona katkıda bulunarak, kimi zaman ise kendi başına hipotansiyona neden olarak mevcut kliniği kötüleştirmektedir

Daha önceki coronavirüs salgılarından farklı olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunda daha yüksek oranda venöz tromboemboli ve arteriyel tromboz riski bulunmaktadır (163, 164). Bu nedenle bu hasta grubunda uzun dönemde Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) açısından da takip gerektiği önerilmektedir. İtalya’da yapılan bir çalışmada; pandemi servislerindeden taburcu olan 200 hasta ile PAH açısından çalışma gerçekleştirilmiş. Bu hastalara transtorasik ekokardiyografi yapılarak değerlendirilmiş. PAH gelişimi açısından incelenen hastalarda sPAB>35 olan hastalar PAH olarak kabul edilmiştir. Hastaların 24’ünde sPAB’ın 35 mH’nin üzerinde olduğu görülmüştür (165). Akut, subakut ve kronik dönemde pulmoner arter basıncında artış olması hakkında bir çok hipotez üretilmiştir. Mevcut bilgiler ışığında bu konuyla alakalı net bir görüş bulunmamaktadır ve bu konuda daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın amaçlarından biri de kan değerlerinin incelenmesiydi. Bazı kan parametrelerinin hastalıktaki düzeyleri ve prognoz arasındaki ilişki açısından çok sayıda makale yayımlanmıştır. Özellikle düşük lenfosit düzeyinin, aneminin, yüksek d-dimer, CRP ve ferritin düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (166-169). Artmış hiperkoagulopati durumu D-dimer düzeylerini arttırmaktadır. Akut faz reaktanları olan ferritin ve CRP düzeyleri de hastalığın şiddetli döneminde yükselmekte iyileşme döneminde giderek düşmektedir. Çalışmamızda

hastaların beyaz küre (WBC), lenfosit, AST, BNP, CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve D-dimer taburculuk değerleri, yatış değerlerine göre daha düşüktü ve bu bulgularımız literatürle uyumluydu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,004$; ; $p=0,001$; $p=0,028$; $p=0,004$; $p=0,003$; $p=0,020$; $p=0,033$).

Naghme Ziaie ve arkadaşları (170) COVID yoğun bakımda yatan 52 hastada N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) düzeyi incelenmiş, hastaların hepsinde yüksek olduğu görülmüştür. Ekokardiyografik olarak hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gelişip gelişmediği araştırılmış ve NT-ProBNP düzeyi ile diyastolojik disfonksiyon derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Daha önce bahsettiğimiz nedenlerden dolayı hastalığın aktif ve şiddetli döneminde BNP düzeyleri yükselebilir. Çalışmamızda hastaların yatıştaki BNP düzeyleri taburculuktaki değerlere göre anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$) ve bu bulgularımız daha önceki çalışmalara paralellik göstermekteydi (171, 172).

Sonuç olarak, çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda perikardit gelişme sıklığı %3.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca bulguların, COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların hastalığın erken döneminde ejeksiyon fraksiyonu bir miktar azalmış olduğu, bu azalmanın tedavi sonrası taburculuk sırasında toparlandığı, hastaların PABs değerinde yükselme olduğu tespit edilmiş olup, COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda peikard effuzyonu, kalp yetmezliği ve pumoner hipertansiyon açısından dikkatle izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Perikard tutulumu COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan hastaların %3,9'unda mevcuttu.
2. PR mesafesi ve QRS mesafesi taburculukta daha düşük, QT mesafesi ise taburculukta daha yüksek bulundu.
3. Aritmi 17 (% 16,3) hastada gözlemlendi.
4. Ekokardiyografik EF değeri taburculukta daha yüksekti.
5. PABS değeri 78 (% 75,0) hastada taburculukta daha yüksek bulundu.
6. Toplam kalp tutulumu sıklığı 75 (% 72,1) hastada gözlemlendi.
7. D-dimer yatış sırasında hastaların % 10,6'sında yüksek bulundu. Yatışta yüksek olan D-dimer taburculuk sırasında daha düşük düzeyde idi.
8. Troponin yatışta hastaların % 31,7'sinde yüksekti. Yatışta yüksek olan troponin taburculukta daha düşük düzeyde idi.
9. Ferritin yatışta hastaların % 18,3'ünde yüksekti. Yatışta yüksek olan ferritin taburculukta daha düşük düzeyde idi.
10. Fibrinojen yatışta olan hastaların % 28,8'inde yüksekti.
11. CRP yatışta olan hastaların % 53,8'inde yüksekti.
12. Toplam akciğer tutulumu sıklığı 66 (% 63,5) hastada tespit edildi.
13. Toraks BT tetkiklerde hastaların % 2,9'unda bronşektazi, % 21,2'sinde fibroz değişiklikler , % 7,7'sinde plevral effuzyon mevcuttu.

7. KISITLIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır:

1. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Bu nedenle ancak eldeki veriler incelenebilmiştir.
2. Çalışmamız tek merkezlidir ve az sayıda hasta sayısı ile gerçekleştirilmiştir. Daha büyük örneklem grubuyla yapılacak çalışmalar daha anlamlı sonuçlar verebilir.



KAYNAKLAR

1. Organization WH. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
2. **Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al.** Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020.
3. **Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al.** Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International journal of infectious diseases*. 2020;92:214-7.
4. **Amanat F, Krammer F.** SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*. 2020;52(4):583-9.
5. **Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E.** COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clinical microbiology and infection*. 2020;26(6):729-34.
6. **Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al.** The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*. 2020;5(4):536-44.
7. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020.
8. **Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al.** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*. 2020;395(10224):565-74.
9. **Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C.** Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Advances in virus research*. 2018;100:163-88.
10. **Commission GOoNH.** General office of national administration of traditional Chinese medicine. Diagnostic and treatment protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. 2020:1-13.
11. **Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, et al.** Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *BioRxiv*. 2020:2020.01. 24.919183.
12. **Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, et al.** Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *Journal of general virology*. 2005;86(5):1423-34.
13. **Fehr AR, Perlman S.** Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: methods and protocols*. 2015:1-23.
14. **Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.** Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-7.
15. **Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR.** Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(14):5871-6.
16. **Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S.** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2020;10(2):102-8.
17. **Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al.** Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.

18. **Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al.** Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*. **2020**;220:1-13.
19. **Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al.** New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomedicine & pharmacotherapy*. **2020**;127:110195.
20. **Yip M, Leung H, Li P, Cheung C, Dutry I, Li D, et al.** Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Medical Journal*. **2016**.
21. **Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al.** SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular and Molecular Immunology*. **2020**:1.
22. **Chu H, Zhou J, Wong BH-Y, Li C, Chan JF-W, Cheng Z-S, et al.** Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *The Journal of infectious diseases*. **2016**;213(6):904-14.
23. **Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al.** Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. **2020**;92(4):424-32.
24. **Snijder EJ, Van Der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, Van Der Meulen J, Koerten HK, et al.** Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *Journal of virology*. **2006**;80(12):5927-40.
25. **Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al.** IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *The Journal of clinical investigation*. **2019**;129(9):3625-39.
26. **Cecere TE, Todd SM, LeRoith T.** Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses*. **2012**;4(5):833-46.
27. **Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al.** The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical immunology*. **2020**;214:108393.
28. **Ying T, Du L, Ju TW, Prabakaran P, Lau CC, Lu L, et al.** Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. *Journal of virology*. **2014**;88(14):7796-805.
29. **Houser KV, Gretebeck L, Ying T, Wang Y, Vogel L, Lamirande EW, et al.** Prophylaxis with a Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)-specific human monoclonal antibody protects rabbits from MERS-CoV infection. *The Journal of infectious diseases*. **2016**;213(10):1557-61.
30. **van Doremalen N, Falzarano D, Ying T, de Wit E, Bushmaker T, Feldmann F, et al.** Efficacy of antibody-based therapies against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in common marmosets. *Antiviral research*. **2017**;143:30-7.
31. **Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al.** Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases*. **2020**;71(16):2027-34.
32. **Chen W, Xu Z, Mu J, Yang L, Gan H, Mu F, et al.** Antibody response and viraemia during the course of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *Journal of medical microbiology*. **2004**;53(5):435-8.
33. **Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al.** Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *MedRxiv*. **2020**:2020.03. 24.20042382.
34. **Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al.** Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell host & microbe*. **2020**;27(6):992-1000. e3.

35. **Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S.** Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. Open access rheumatology: research and reviews. **2018**;117-28.
36. **Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al.** Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. **2020**;12(4):372.
37. **Wang S-F, Tseng S-P, Yen C-H, Yang J-Y, Tsao C-H, Shen C-W, et al.** Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. Biochemical and biophysical research communications. **2014**;451(2):208-14.
38. **Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, et al.** Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. The Journal of Immunology. **2008**;181(9):6337-48.
39. **Yin S, Huang M, Li D, Tang N.** Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. Journal of thrombosis and thrombolysis. **2021**;51:1107-10.
40. **Sun W, Wang B-L, Liu B-L, Zhao F-C, Shi Z-C, Guo W-S, et al.** Osteonecrosis in patients after severe acute respiratory syndrome (SARS): possible role of anticardiolipin antibodies. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. **2010**;16(2):61-3.
41. **Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE.** The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thrombosis research. **2019**;181:77-83.
42. **Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al.** Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. **2020**;18(6):1517.
43. **Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q.** Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. Journal of medical virology. **2020**;92(6):568-76.
44. **Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R.** Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]. **2022**.
45. **Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al.** Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. MedRxiv. **2020**.
46. **McIntosh K, Hirsch M, Bloom A.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. Lancet Infect Dis. **2020**;1:2019-20.
47. **Sutton D, Fuchs K, D'alton M, Goffman D.** Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. New England Journal of Medicine. **2020**.
48. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. **2020**;395(10223):497-506.
49. **Control CfD, Prevention.** People who are at higher risk for severe illness, Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups> ...; **2020**.
50. **Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y.** Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. Aging (albany NY). **2020**;12(7):6049.
51. **Onder G, Rezza G, Brusaferro S.** Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. Jama. **2020**;323(18):1775-6.
52. **Graham M, Ballard SA, Pasricha S, Lin B, Hoang T, Stinear T, et al.** Use of emerging testing technologies and approaches for SARS-CoV-2: review of literature and global experience in an Australian context. Pathology. **2021**;53(6):689-99.

53. **Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A.** Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *Jama.* **2020**;323(22):2249-51.
54. **Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, et al.** Challenges in laboratory diagnosis of the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses.* **2020**;12(6):582.
55. **Sheridan C.** Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol.* **2020**;38(5):515-8.
56. **Cardullo RA, Agrawal S, Flores C, Zamecnik PC, Wolf DE.** Detection of nucleic acid hybridization by nonradiative fluorescence resonance energy transfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* **1988**;85(23):8790-4.
57. **Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX.** Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosensors and bioelectronics.* **2020**;165:112454.
58. **Lee CY-P, Lin RT, Renia L, Ng LF.** Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. *Frontiers in immunology.* **2020**;11:879.
59. **Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al.** Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Frontiers in molecular biosciences.* **2020**;7:157.
60. **Xiao AT, Gao C, Zhang S.** Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *Journal of Infection.* **2020**;81(1):147-78.
61. **Lee N, Chan P, Ip M, Wong E, Ho J, Ho C, et al.** Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. *Journal of clinical virology.* **2006**;35(2):179-84.
62. **Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen TH, Chromikova V, McMahon M, et al.** A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature medicine.* **2020**;26(7):1033-6.
63. **Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al.** Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family medicine and community health.* **2020**;8(2).
64. **Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al.** Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama.* **2020**;323(20):2052-9.
65. **Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al.** Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease **2019** in New York City: prospective cohort study. *bmj.* **2020**;369.
66. **Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al.** Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine.* **2020**;382(24):2372-4.
67. **Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B.** C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease.* **2020**;14:1753466620937175.
68. **Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R.** The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* **2020**;24:1-4.
69. **Ufuk F, Savaş R.** Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turkish journal of medical sciences.* **2020**;50(4):664-78.
70. **Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al.** Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine.* **2020**;8(4):420-2.

71. **Erturk SM.** CT of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a reference standard is needed. *American Journal of Roentgenology.* **2020**;215(1):W20-W.
72. **Kang Z, Li X, Zhou S.** Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019. *European Radiology.* **2020**;30(8):4356-7.
73. **Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al.** Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* **2020**;296(2):E115-E7.
74. **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* **2020**;395(10229):1054-62.
75. **Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J.** Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* **2020**;296(2):E41-E5.
76. **Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B.** Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European radiology.* **2020**;30:4381-9.
77. **Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH.** Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiological Society of North America*; **2020**. p. E113-E4.
78. **Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al.** Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* **2020**;295(3):685-91.
79. **Wang Y-Y, Jin Y-H, Ren X-Q, Li Y-R, Zhang X-C, Zeng X-T, et al.** Updating the diagnostic criteria of COVID-19 “suspected case” and “confirmed case” is necessary. *Military Medical Research.* **2020**;7(1):1-3.
80. **Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J.** Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* **2008**;246(3):697-722.
81. **Wong K, Antonio GE, Hui DS, Lee N, Yuen EH, Wu A, et al.** Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology.* **2003**;228(2):395-400.
82. **Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al.** Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* **2020**;295(3):715-21.
83. **World Health Organization R.** Country & technical guidance-Coronavirus disease (COVID-19). Geneva, Switzerland; **2020**.
84. **Nair A, Rodrigues J, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, et al.** A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clinical Radiology.* **2020**;75(5):329-34.
85. **Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al.** Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* **2020**;2(2):e200047.
86. **Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al.** The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine.* **2020**;172(9):577-82.
87. **Bansal M.** Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* **2020**;14(3):247-50.
88. **Wu Z, McGoogan JM.** Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama.* **2020**;323(13):1239-42.

89. **Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, Di Tano G, Moschini L, Robba D, et al.** Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open heart.* **2020**;7(2):e001428.
90. **Vetta F, Vetta G, Marinaccio L.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a vicious circle. *J Cardiol Cardiovasc Res.* **2020**;1(2):1-12.
91. **Vallance P, Collier J, Bhagat K.** Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *The Lancet.* **1997**;349(9062):1391-2.
92. **Chapman AR, Shah AS, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al.** Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation.* **2018**;137(12):1236-45.
93. **Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al.** Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *bmj.* **2021**;372.
94. **Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al.** COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart rhythm.* **2020**;17(9):1439-44.
95. **Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, et al.** Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *European journal of heart failure.* **2017**;19(5):627-34.
96. **Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al.** Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease **2019** (COVID-19). *JAMA cardiology.* **2020**;5(11):1265-73.
97. **Eiros R, Barreiro-Perez M, Martin-Garcia A, Almeida J, Villacorta E, Pérez-Pons A, et al.** Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in healthcare workers. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* **2022**;75(9):734-46.
98. **Channappanavar R, Perlman S,** editors. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*; **2017**: Springer.
99. **Khan IH, Zahra SA, Zaim S, Harky A.** At the heart of COVID-19. *Journal of cardiac surgery.* **2020**;35(6):1287-94.
100. **Wu Q, Chen T, Zhang H.** Recovery from the coronavirus disease-**2019** (COVID-19) in two patients with coexisted (HIV) infection. *Journal of medical virology.* **2020**;92(11):2325.
101. **Kytö V, Sipilä J, Rautava P.** Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation.* **2014**;130(18):1601-6.
102. **Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, et al.** Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology.* **2020**;75(1):76-92.
103. **Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Chinaglia A, Ierna S, Demarie D, et al.** Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart.* **2008**;94(4):498-501.
104. **Imazio M, Gaita F, LeWinter M.** Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *Jama.* **2015**;314(14):1498-506.
105. **Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G, et al.** Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* **2004**;43(6):1042-6.
106. **Spodick DH.** Infection and infarction. Acute viral (and other) infection in the onset, pathogenesis, and mimicry of acute myocardial infarction. *The American journal of medicine.* **1986**;81(4):661-8.

107. **Zayas R, Anguita M, Torres F, Gime D, Bergillos F, Ciudad M, et al.** Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. *The American journal of cardiology*. **1995**;75(5):378-82.
108. **Rostand SG, Rutsky EA.** Pericarditis in end-stage renal disease. *Cardiology clinics*. **1990**;8(4):701-8.
109. **Surawicz B.** Electrocardiography in clinical practice. *JAMA*. **1986**;256(23):3291-2.
110. **Spodick DH.** Arrhythmias during acute pericarditis: a prospective study of 100 consecutive cases. *Jama*. **1976**;235(1):39-41.
111. **Patton KK, Ellinor PT, Ezekowitz M, Kowey P, Lubitz SA, Perez M, et al.** Electrocardiographic early repolarization: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. **2016**;133(15):1520-9.
112. **Ginzton LE, Laks MM.** The differential diagnosis of acute pericarditis from the normal variant: new electrocardiographic criteria. *Circulation*. **1982**;65(5):1004-9.
113. **Ha J-W, Oh JK, Schaff HV, Ling LH, Higano ST, Mahoney DW, et al.** Impact of left ventricular function on immediate and long-term outcomes after pericardiectomy in constrictive pericarditis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. **2008**;136(5):1136-41.
114. **Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK, Schaff HV, Mulvagh SL, Oh JK.** Transient constrictive pericarditis: causes and natural history. *Journal of the American College of Cardiology*. **2004**;43(2):271-5.
115. **Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, Bogaert J, et al.** ESC guidelines for the diagnosis and treatment of pericardial diseases 2015. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Giornale italiano di cardiologia* (2006). **2015**;16(12):702-38.
116. **Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF.** Tuberculous pericarditis. *Circulation*. **2005**;112(23):3608-16.
117. **Yetkin U, Kestelli M, Yilik L, Ergunes K, Kanlioglu N, Emrehan B, et al.** Recent surgical experience in chronic constrictive pericarditis. *Texas Heart Institute Journal*. **2003**;30(1).
118. **Lin Y, Zhou M, Xiao J, Wang B, Wang Z.** Treating constrictive pericarditis in a Chinese single-center study: a five-year experience. *The Annals of thoracic surgery*. **2012**;94(4):1235-40.
119. **Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Belli R, Trincheri R, et al.** Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation*. **2011**;124(11):1270-5.
120. **Coylewright M, Welch TD, Nishimura RA.** Mechanism of septal bounce in constrictive pericarditis: a simultaneous cardiac catheterisation and echocardiographic study. *Heart*. **2013**;99(18):1376-.
121. **Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, Anavekar NS, Wiste HJ, Lahr BD, et al.** Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. **2014**;7(3):526-34.
122. **Oh JK, Hatle LK, Seward JB, Danielson GK, Schaff HV, Reeder GS, et al.** Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. **1994**;23(1):154-62.
123. **Kusunose K, Dahiya A, Popović ZB, Motoki H, Alraies MC, Zurick AO, et al.** Biventricular mechanics in constrictive pericarditis comparison with restrictive cardiomyopathy and impact of pericardiectomy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. **2013**;6(3):399-406.

124. **Sengupta PP, Huang Y-M, Bansal M, Ashrafi A, Fisher M, Shameer K, et al.** Cognitive machine-learning algorithm for cardiac imaging: a pilot study for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. **2016**;9(6):e004330.
125. **Nishimura R.** Constrictive pericarditis in the modern era: a diagnostic dilemma. *Heart*. **2001**;86(6):619-23.
126. **Boonyaratavej S, Oh JK, Tajik AJ, Appleton CP, Seward JB.** Comparison of mitral inflow and superior vena cava Doppler velocities in chronic obstructive pulmonary disease and constrictive pericarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. **1998**;32(7):2043-8.

