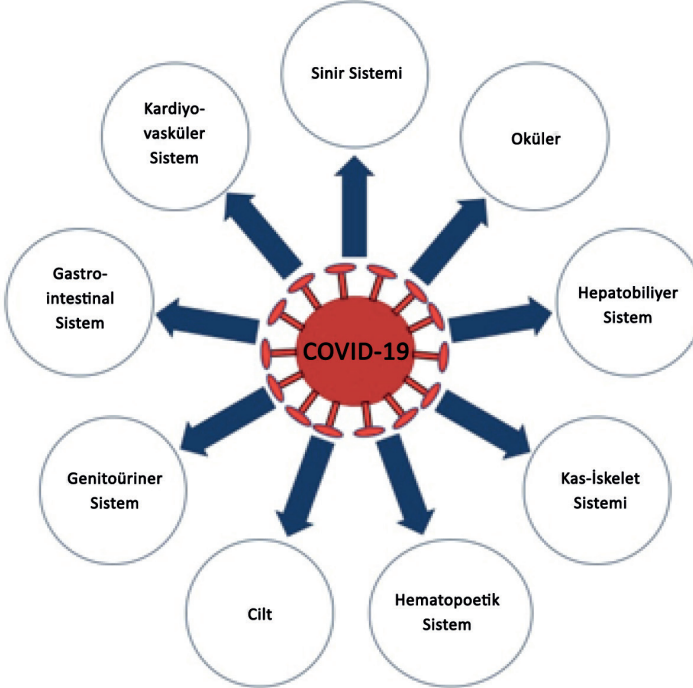


## COVID-19'UN SİSTEMİK ETKİLERİ

Sevinç Sarınc Ulaşlı

Aralık 2019'da Çin, Wuhan'da ortaya çıkan korona virüs hastalığı (COVID-19) dünya geneline hızlıca yayılım gösterdiği için 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edildi (1). Virus 2003 yılında görülen ağır akut solunum yolu yetmezliği coronavirus (SARS-CoV) ile benzer klinik bulgular gösterdiği ve aynı reseptörü kullandığı için SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi (2). İlk klinik çalışmalarda COVID-19 hastalarının çoğunluğunda ateş, öksürük, yorgunluk, nefes darlığı gibi ön planda solunum sistemini ilgilendiren klinik bulgular görülürken ilerleyen dönemlerde hastalığın ekstrapulmoner tutulumları hakkında kanıtlar ortaya çıktı (Şekil 1). Bu raporlarda SARS-CoV-2'nin hastalık seyrinde veya viral enfeksiyonun kendisinin diğer organ tutulumlarına ve multiorgan yetmezliğine neden olduğu gösterildi. Bu bölümde COVID-19'un sistemik etkileri güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır.



Şekil 1. COVID-19 ve sistemik tutulumlar.

## Hematolojik Komplikasyonlar

Lenfopeni hastaların 1/3'ünde görülmektedir. Lenfopeni referans belirteç gibi gözüğe de hafif ve ağır hastalık arasında lenfosit sayısında farklılık gözlenmeyebilir. Ağır hastalık tablosunda daha yüksek total beyaz küre sayısı izlenebilir (3,4). Nötrofil yoğun bakım ihtiyacını öngörmektedir. Hemogloblin düzeyleri COVID-19'dan etkilenmemektedir. Genel olarak hafif trombositopeni hastaların 1/3'ünde görülür (4). Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) nadir bir komplikasyondur.

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda D-dimer düzeyleri daha yüksektir. Ağır hastalık durumunda daha yüksek protrombin zamanı ve D-dimer düzeylerinin olması DIC veya daha yüksek inflamatuvar bir durumun olduğuna işaret etmektedir. Litjos ve arkadaşlarının çalışmasında %69 oranında tromboembolik olayların izlendiği hatta terapötik antikoagulan tedavi alan hastalarda ise %56 oranında tromboembolik olayların görüldüğü belirtilmiştir (5). Dolaşımdaki sitokinlerin artması, ferritin, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeylerinin yükselmesi de yine hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir.

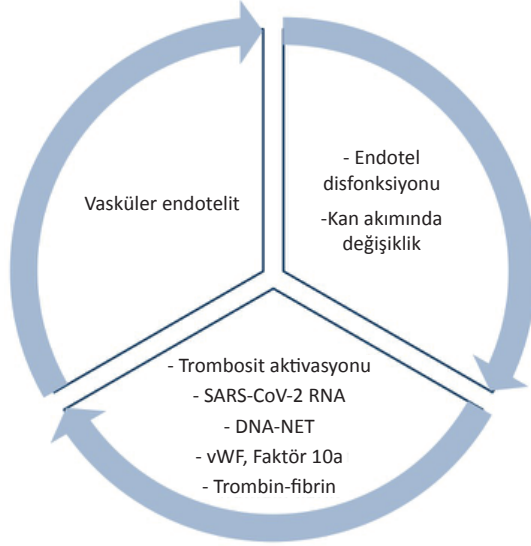
### Hiperkoagülabilité:

COVID-19 hastalarındaki koagülopati artmış mortalite ile ilişkilidir (6). Ağır COVID-19 hastalarının çoğunluğunda DIC veya trombotik mikroanjyopati gibi ağır enfeksiyonlarla ilişkili sistemik koagülasyon anormallikleri görülmektedir.

COVID-19'da görülen hiperkoagülabilitenin patogenezi tam olarak anlaşılamaştır. COVID-19 ile ilişkili koagülopatinin düşük düzeyde DIC ve lokalize pulmoner trombotik mikroanjyopatinin kombinasyonu olduğu düşünülmektedir. Ağır COVID-19 enfeksiyonunda tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökinler (IL) (IL-1 ve IL-6) gibi proinflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış görülmektedir (7). IL-6'nın mononükleer hücrelerdeki doku faktörünün ekspresyonunu başlatarak koagülasyonu aktive ettiği ve trombin oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 ise endojen antikoagulan yolları baskılayan mediatörlerdir. Koagülasyon kaskadı ve trombositlerin fazla aktivasyonu trombositopeni ve yüksek D-dimer düzeyine neden olmaktadır. Viral enfeksiyonlar sistemik inflamatuvar yanıt ve prokoagülan ve antikoagulan dengenin bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Endotel disfonksiyonu, von Willebrand faktör yükselmesi, Toll like reseptör aktivasyonu ve doku faktörü yolağı aktivasyonu gibi çoklu patojenik mekanizmalar mevcuttur (8).

Trombositler inflamasyonda ve hücre yüzey reseptörleri ve patojenler (patojen paterni tanıma reseptörleri) veya immün sistem türevleri (immünglobulin Fc reseptörleri ve kompleman reseptörleri) arasındaki ilişki üzerinden enfeksiyöz ajanın tanınmasına aracılık ederler. Makrofaj, monosit, endotel hücreleri, trombositler ve lenfositler viral enfeksiyonların prokoagülan etkisinde önemli rol oynamaktadır.

Virchow tiradında bulunan pıhtı oluşumuna katkıda bulunan faktörler ağır COVID-19 enfeksiyonuna uyarlanabilir (Şekil 2).



**Şekil 2.** COVID-19 ilişkili koagülopati: Endotel hücre inflamasyonu ve disfonksiyonu, anormal kan akımı ve aktive trombositler, yüksek konsantrasyonda von Willebrand Faktör, hücre dışı serbest DNA, histonlar ve SARS-CoV-2 RNA, faktör 10a aktivasyonuna, trombin jenerasyonu ve fibrin oluşumuna neden olur.

*Endotel hasarı:* SARS-CoV-2 virüsünün endotel hücrelerine direk invazyon yaptığı ve hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir. Ağır COVID-19'lu hastalarda akut respiratuvar distress sendromu ve organ yetmezliği patogenezinde endotel hasarının önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (9). Endotel hasarının diğer nedenleri intravasküler kataterler ve akut sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan sitokinler (IL-6) ve diğer akut faz reaktanları gibi mediatörlerdir. Kompleman aracılı endotel hasarının katkısı da bildirilmektedir.

*Staz:* COVID-19'dan bağımsız olarak hastaneye veya yoğun bakıma yatan tüm hastalarda immobilizasyona bağlı staz görülmektedir.

*Hiperkoagülabilité:* Ağır COVID-19'lu hastalarda faktör VIII ve fibrinojen artışı, protrombotik mikropartiküllerin dolaşımında bulunması, nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NET) ve hiperviskosite bildirilmektedir (10, 11).

COVID-19 pandemisindeki ilk sonuçlara baktığımızda enfekte olan hastaların %36,2'sinde trombositopeni görülmekte, %46,4'ünde ise D-dimer düzeyleri artmaktadır. Özellikle bu oranlar ağır COVID-19 hastalığında daha da yüksektir (%57,7 ve %59,6) (4).

Artmış D-dimer düzeyi ve uzamış protrombin zamanı kötü prognoz ile ilişkilidir. Tang ve arkadaşları tarafından kaybedilen 21 hastanın 15'inde (toplam kohortun %8'i) DIC geliştiği gösterilmiştir (6).

Bir diğer çalışmada ise yoğun bakıma alınan hastalarda (2,4 mg/L, IQR 0,6–14,4) yoğun bakıma ihtiyacı olmayanlara göre (0,5 mg/L, 0,3–0,8) daha yüksek median D-dimer

konsantrasyonları bulunmuştur (7). Retrospektif diğer bir çalışmada ise başvuru esnasında D-dimer düzeyi 1 mg/L üzerinde olan hastalarda ölüm riskinin 18 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (95% CI 2,6–128,6; p=0,0033) (12).

Lippi ve arkadaşları tarafından yayınlanan metaanalizde düşük trombosit düzeyi ağır hastalıkta raporlanmıştır (13). Ağır COVID-19 hastalarında 28 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin araştırıldığı yakın zamandaki bir çalışmada ise son 7 günde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin başlanmış olması ile mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir (14). Ayrıca yüksek D-dimer, uzamış protrombin zamanı ve ileri yaşın artmış mortalite ile, yüksek trombosit düzeyinin ise düşük mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. D-dimer düzeyi üst sınırın 6 katı ve üzerinde olan hastalarda (Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) alan grup: %32,8; DMAH almayan grup: %52,4, P = 0,017) ve sepsisin indüklediği koagülopati skoru  $\geq 4$  olan hastalarda (DMAH alan grup: %40; DMAH almayan grup: %64,2; p=0,029) antikoagülan tedavinin kullanılması mortalitenin düşmesini sağlamıştır (14).

Klinik gözlem olarak venöz tromboemboli riskinin COVID-19 hastalarında artmış olması hiperkoagülabilité durumunun bu hastalarda olduğunu düşündürmektedir. Bu durum tromboinflamasyon veya COVID-19-ilişkili koagülopati olarak isimlendirilmektedir (15). Bu durum DIC'ten bağımsızdır ancak ağır hastalarda DIC'te bildirilmektedir. COVID-19 ile ilişkili hiperkoagülopatinin DIC benzeri bir duruma neden olduğu düşünülüyse de bazı önemli klinik bulgular DIC'ten farklılık göstermektedir. COVID-19'da tromboz izlenirken dekompanse DIC'te kanama izlenir. DIC ve COVID-19 ilişkili koagülopati arasındaki laboratuvar farklılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir (10).

**Tablo 1.** Dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik mikroanjyopati ve COVID-19 ilişkili koagülopati laboratuvar bulguları.

	DIC	Mikroanjyopati	COVID-19
PT	↑ ↑	↔	↑ ↑
PTT	↑ ↑	↔	↑
Fibrinogen	↓	↔	↑ ↑
FYÜ	↑ ↑	↔	↑ ↑
D-dimer	↑	↔	↑ ↑ veya ↑ +
Trombosit sayısı	↓ ↓	↓	↑ veya ↔
Periferik yayma + +	+ +	+	+
VWF	↑ ↑	↔	↑ ↑
ADAMTS 13		↓	↔
AT	↓	↓	↑
AKA	↔	↔	↑ +
PC	↓	↔	↑ +

+ : üst sınırın  $\geq 6$  kat; ++: fragmente eritrosit içeren periferik yayma; PT: protrombin zamanı; APTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı; FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri; VWF: von Willebrand Faktör; ADAMTS-13: Disintegrin ve metalloproteinaz, trombospondin tip 1 ile; AT: antitrombin; AKA: antikardiolipin antikor; PC: protein C.

Altta yatan hastalığın tedavisi, tromboz için antikoagülan tedavi, kanama için he-mostazın sağlanması gibi temel öneriler hastalığın yönetiminde kullanılmaktadır. Yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık 1/3'ünde profilaktik dozda antikoagülan tedavi almalarına rağmen venöz tromboemboli (VTE) görülmektedir. Hastaneye yatırılan 3334 hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmada yapılan mutivaryant analizde venöz tromboemboli için risk faktörleri, ileri yaş, erkek cinsiyet, hispanik ırk, koroner arter hastalığı, daha önceden geçirilmiş miyokart enfarktüsü ve hastaneye başvuru sırasında D-dimer düzeyinin yüksekliği (>500 ng/mL) olarak belirlenmiştir (16). Ayrıca VTE gelişmesi yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur [düzeltilmiş hazard oranı (HR): 1,37; %95 CI: 1,02-1,86].

Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hasta serilerinde profilaktik dozda antikoagülan tedaviye rağmen %20 ila %43 arasında değişen oranlarda VTE görülmüştür (16-18). Serviste takip edilen hastalarda VTE oranı (%3-21) yoğun bakımdaki hastalara göre daha düşüktür (16,19,20).

Santral sinir sistemini de etkileyen arteryel tromboz konusunda da veriler mevcuttur. Çok merkezli 3334 hastanın alındığı çalışmada %1,6 oranında inme ve %8,9 oranında miyokart enfarktüsü bildirilmiştir (16). Arteryel tromboz için çalışmada belirtilen risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, hispanik ırk, koroner arter hastalığı hikayesi ve başvuru esnasında D-dimer >230 ng/mL olmasıdır. Arteryel trombotik olaylar yüksek mortalite ile ilişkilidir (düzeltilmiş HR: 1,99; 95% CI: 1,65-2,40) (16). Otopsi çalışmalarında mekanizması tam olarak bilinmese de akciğerde mikrovasküler tromboz da gösterilmiştir (15,21). Hastalardaki ağır ve sıradışı başvurular göz önüne alındığında, COVID-19'lu tüm hastaların tromboz ve kanama açısından yakın takibi gerekmektedir.

### Nörolojik Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonlar hastaneye yatan hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir (22). Nörolojik tutulum sistemik hastalığın komplikasyonları, direk viral enfeksiyonun etkileri, para veya post enfeksiyöz sinir sistemi ve vasküler yapıların inflamasyonunun kombinasyonuna bağlı olarak görülebilmektedir (23). Bu komplikasyonlar başağrısı, baş dönmesi, bilinç değişikliği, koku ve tat bozuklukları, halsizlik, inme ve nöbet olarak sıralanabilir. Özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda daha hafif hastalığı olanlara göre daha fazla komplikasyon görülmektedir (22,23). Aslında bu komplikasyonların COVID-19'a özgü olup olmadığı konusunda kesin veriler yoktur. Daha önce nörolojik hastalığı bulunan hastalar ensefalopati ve bilinç değişiklikleri için yüksek risk taşımaktadır.

### Koku ve Tat Bozuklukları:

COVID-19'un Avrupa'da yayılımı sırasında hastaların koku ve tat kaybı yaşadıkları fark edildi. Viral enfeksiyonlar sırasında nazal mukozada inflamasyon ve rinore ile birlikte ortaya çıkan koku disfonksiyonu kulak burun boğaz kliniğinde yeni bir bulgu olmamakla beraber COVID-19 ile ilişkili olfaktuar disfonksiyon rinore ile ilişkili bulunmamıştır. Avrupadan yayınlanan bir seride COVID-19 hastalarında koku kaybı %80'nin üzerinde bildiril-

miştir (24). Bu semptomlar nazal konjesyon veya burun akıntısı olmadan COVID-19'un ilk tutulumu olabilir ancak çok nadiren tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkar. Kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Manyetik rezonans görüntülemesinde tek veya iki olfaktör bulbusta sinyal anormallikleri tanımlanmıştır. Bu bulgular hastalığın düzelmesi ile beraber kaybolmaktadır (25). İki hastanın otopsi bulgularında olfaktör trakt üzerinde inflamatuvar infiltrasyon ve aksonal hasar tespit edilmiştir. Ancak direk viral hasarın bu duruma neden olduğu tespit edilememiştir (26). Uzun dönem prognoz ile ilgili olan veriler mevcut değildir. Diğer COVID-19 semptomları düzeldikten sonra 8 gün içerisinde olfaktör fonksiyonların %44 hastada düzeldiği bir seride gösterilmiştir (24).

### Ensefalopati:

Ensefalopati saatler günler içerisinde değişen kişilik, davranış, kavrama ve bilinç (deliryum ve koma dahil) değişiklikleri ile seyreden beyindeki patobiyolojik süreci tanımlamaktadır. Ensefalopati COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda sık görülmektedir. Bir seride ARDS gelişen 58 COVID-19 hastasının 2/3'ünde ensefalopati bildirilmiştir (27).

Görüntülemelerde ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde beyin inflamasyonunu düşündürecek bulgu saptanmamıştır. COVID-19 ve ensefalopatisi olan hastalarda beyin inflamasyonu kanıtlanamadığından ağır COVID-19 hastalarındaki hipoksemi, organ yetmezliğine bağlı gelişen metabolik bozukluklar, toksinler ve ilaçlar olmak üzere etiyoloji multifaktöryel olarak değerlendirilmektedir. Nöropatolojik vaka serilerinde akut hipoksik iskemik hasar gösterilmiştir (28). Yüksek seviyedeki proinflamatuvar sitokinler konfüzyon ve bilinç değişikliğine neden olabilir (29). Sedasyon gerektirecek düzeyde deliryum ve ajitasyon olabileceği gibi uykuya eğilim ve bilinç düzeyinde bozulma ensefalopatisi olan hastalarda görülebilmektedir (22).

Kortikospinal trakt bulguları siktir, nöbet toksik metabolik ensefalopatide olduğu gibi COVID-19 ilişkili ensefalopatide de tanımlanmıştır (30).

BOS analizi diğer santral sinir sistemi enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı için yapılmalıdır. İki vaka serisinde tüm COVID-19 hastalarının BOS SARS-CoV-2 reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) sonuçları negatif gelmiştir (27).

Hastalığın yönetimi diğer nedenlere bağlı gelişen ensefalopatide olduğu gibi altta yatan hastalığın tedavisidir. Glukokortikoidlerin ensefalopati tedavisinde yeri yoktur. Diğer yoğun bakım hastalarında olduğu gibi akut hastalık düzeldikten sonra bile nörolojik bulgular kalabilir.

### Serebrovasküler Hastalık:

COVID-19 seyrinde inme relatif olarak daha nadir görülmektedir (31). Tüm dünyadaki farklı ülke ve merkezlerde COVID-19 ile ilişkili inme insidansı hastaneye yatırılan hastalar arasında %0,4-2,7 arasında seyrederken intrakraniyal kanama insidansı ise %0,3-0,9 arasında bulunmuştur (22,32-35). COVID-19 ağırlığına bağlı olarak inme riski değişiklik göstermektedir. İlk serilerde hafif hastalık durumunda inme riski %1'in altında iken, yoğun bakımda bu risk %6'ya kadar çıkmaktaydı (22).

COVID-19 semptomlarının başlangıcından 1-3 hafta sonra inme görülebildiği gibi küçük bir hasta grubunda hastaneye inme ile başvuran COVID-19 hastaları da bildirilmiştir (36,37).

İskemik inme COVID-19 sürecinde en sık raporlanan inme türüdür. Yakın zamanda İngiltere'den yayınlanan bir çalışmada da serebrovasküler hastalık geçiren COVID-19 hastalarının %74'ünde iskemik inme saptanmıştır (38). İskemik inme kriptojenik veya büyük damar trombozu/tıkanıklığı, kardiyojenik emboli veya arteriyel diseksiyona bağlı görülebilir. Serebral venöz sinus trombozu, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama da bildirilmiştir (39,40). İnmenin mekanizması SARS-CoV-2 virüsün patofizyolojik özelliğine özgü olmayıp, varolan risk faktörlerinin üzerine binen inflamasyonun spesifik olmayan etkileri ve koagülasyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Elimizdeki kısıtlı veriler COVID-19 ile ilişkili iskemik inmenin özellikle yaşlı ve vasküler risk faktörleri olan hastalarda ortaya çıktığını göstermektedir. Bu hastalarda geleneksel inme mekanizmaları tanımlanmıştır. Ancak geleneksel risk faktörleri olmayan büyük damar oklüzif inme geçiren genç hastaların raporlanmış olması ve kriptojenik inme yüzdelerinin bazı serilerde yüksek olması COVID-19'un atipik veya yeni bir mekanizma ile inmeye neden olduğunu düşündürmektedir (31,41).

COVID-19 hastalarında agresif trombozların iskemik inmeye neden olmaları ve COVID-19 olmayan inme hastalarına göre mekanik trombektomi sonrasında erken reoklüzyonun artmış oranda görülmesi COVID-19 ile hiperkoagülabilitate ilişkisini ortaya koymaktadır (42). Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonuna (ECMO) alınan COVID-19 hastalarında intrakranial kanama ve hava embolisine bağlı beyin iskemisi riski artmaktadır (43). Sitokin fırtınası yaşayan hastalarda da trombofilinin daha fazla görülmesi nedeniyle inme ve diğer trombotik olayların riski artmaktadır (12).

Direk vasküler tutulum, SARS-CoV-2'nin direk serebral damarları enfekte ettiği konusundaki kanıtlar sınırlıdır. Otopsi çalışmalarında SARS-CoV-2 virüsünün direk endotel invazyonu yaptığı ve akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve ince bağırsak endotelitine neden olduğu konusunda potansiyel kanıtlar sunulsa da endotelde elektron mikroskopisinde izlenen viral parçacıkların normal yapıyı veya artefaktı temsil ettiği gözlenmiştir (44-46). SARS-CoV-2 myokarditi veya genel kritik hastalığa bağlı kardiyak hasar veya disfonksiyon gibi COVID-19 ile ilişkili kardiyak olaylar embolik inmeye neden olabilir. COVID-19 ilişkili immede mortalite ve inme ilişkili engellilik COVID-19 olmayan hastalara göre daha yüksektir.

### **Guillain-Barré Sendromu:**

Guillain-Barré Sendromu (GBS) COVID-19'un nadir komplikasyonlarından biridir. Kuzey İtalya'daki 3 hastaneye 1 ayda başvuran 1200 COVID-19 hastasının 5'inde GBS tespit edilmiştir (47). GBS ve COVID-19'u olan hastaların çoğu 1-4 gün arasında ortaya çıkan progresif asendan kol bacak güçsüzlüğü ile başvurmaktadır. Diğer viral hastalıklarda olduğu gibi viral hastalığın başlangıcı ile kas güçsüzlüğü gelişmesi arasında 5 ila 10 gün bulunmaktadır. Semptomların bu zamanlaması nedeni ile hastaların çoğunda postenfeksiyöz komplikasyondan daha çok paraenfeksiyöz komplikasyon olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Tipik GBS'den farklı olarak hastaların daha hızlı progresyon gösterdiği ve kötü seyrettiği

vaka raporlarında bildirilmiştir. Bir seride 5 hastanın 3'ünde mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştur (47). Ancak bu solunum yetmezliğinin GBS'den mi yoksa COVID-19 ilişkili akciğer hastalığından mı kaynaklandığını ayırt etmek mümkün gözükmemektedir. COVID-19 hastalarında tanımlanan GBS varyantları Miller Fisher sendromu, multiple kraniyal nöropatiler, fasiyal dipleji, unilateral fasiyal paralizi ve oftalmoparezidir (48-51). Kritik hastalık nöropatisi ve miyopati COVID-19 hastalarında görülebilmektedir. Ama bu komplikasyonlar paraenfeksiyöz GBS'den farklı olarak hastalığın daha ileri döneminde ortaya çıkmaktadır.

### **Diğer Nörolojik Tutulumlar:**

Meningoensefalit, akut dissemine ensefalomyelit ve akut hemorajik nekrotizan ensefalopati, miyoklonus, posterior reversibl ensefalopati sendromu ve rabdomiyoliz literatürde vaka raporları olarak COVID-19'lu hastalarda tanımlanmıştır.

### **Kardiyovasküler Komplikasyonlar**

COVID-19'dan en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grubun bilinen kardiyovasküler hastalığı olan ileri yaş grubu olduğu görülmektedir. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu, kardiyovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyerek, hayatı tehdit eden kardiyak patolojilerin (akut koroner sendrom, miyokart hasarı, miyokardit, venöz tromboemboli, aritmi, vb.) tabloya eklenmesine neden olmaktadır. COVID-19 için araştırma ve geliştirme aşamasında olan ilaçlar çeşitli kardiyovasküler yan etkilere sahiptir.

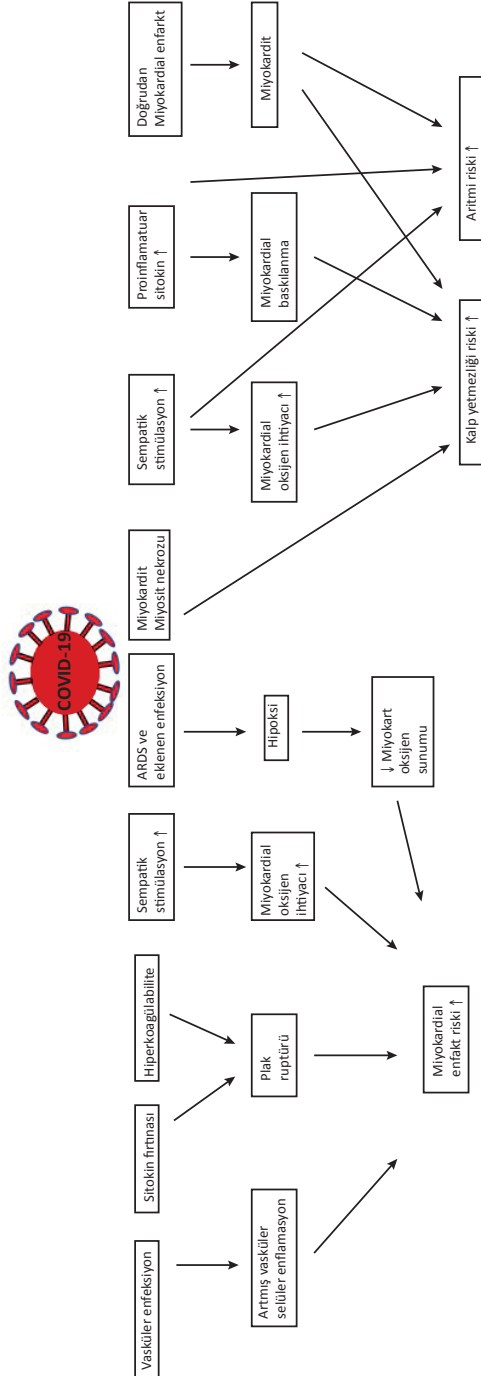
SARS-CoV-2, akciğer tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere, miyokart, vasküler endotel hücresi, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne kolayca bağlanabilmekte ve bu hücrelerde doğrudan sitotoksik etkiye neden olabilmektedir. Yine artmış sempatik uyarı, enflamasyona ikincil meydana gelen sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi virüsün kardiyovasküler sistemi dolaylı yollardan da etkilemesine neden olmaktadır (52). COVID-19'un kardiyovasküler sistem tutulumları toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir.

### **Miyokart Hasarı:**

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda miyokart hasarı sıklığı %7 ila %28 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır (53-55).

Miyokart hasarı gelişimiyle ilgili olarak, doğrudan viral toksisite, sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi nedeniyle var olan plakların yırtılması, stres (takotsubo), artmış sempatik uyarılmaya bağlı miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve ARDS'ye bağlı oluşan hipoksi nedeniyle meydana gelen azalmış miyokardiyal oksijen sunumu sorumlu mekanizmalar olarak gösterilmiştir (52). ARDS'ye ikincil hipoksinin neden olduğu azalmış miyokardiyal oksijen sunumu, artmış sempatik uyarıya ikincil artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı, sitotoksik etkiyle oluşan miyokardit ve miyokardiyal hasar, enflamasyonu tetikleyici sitokinlere bağlı miyokardiyal baskılanma ve doğrudan miyokart enfeksiyonuyla ilişkili miyokardit, artmış kalp işlev bozukluğu ile ilişkili patofizyolojik mekanizmalar olarak belirtilmiştir (Şekil 3).





**Şekil 3.** COVID-19 enfeksiyonunda kardiyovasküler sistemin tutulumundaki patofizyolojik mekanizmalar.

Tüm veriler göz önünde bulundurulduğunda, kardiyak hasar gelişen COVID-19 vakalarının ne kadarının direkt viral enfeksiyonla ne kadarının indirekt sistemik toksisite ile oluştuğu halen net değildir. Ayrıca ACE-2-ilişkili sinyal yollarının da COVID-19 ilişkili kardiyak hasarda rolü olup olmadığı da bilinmemektedir.

COVID-19 nedeniyle solunum sıkıntısı yaşayan ve acil servise başvuran hastalarda gerek eşlik eden miyokart tutulumu gerekse mikrovasküler hasar nedeniyle EKG değişikliği (ST yükselmesi, özgül olmayan ST-T segment değişiklikleri), kardiyak biyobelirteçlerde yükselme (troponin ve natriüretik peptit düzeyleri) görülmektedir. Gou ve arkadaşları, COVID-19 tanısı ile yatan 187 hastayı geriye dönük olarak incelediklerinde, 52 hastada (%27,8) kardiyak troponin düzeyi artışı ile karakterize miyokart hasarı geliştiğini görmüşlerdir (56). Hastane içi mortalite, altta yatan kardiyovasküler sistem hastalığı olan ve troponin düzeyi artan hastalarda en yüksek iken (%69,4), altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan ve troponin düzeyi normal olan hastalarda en düşük düzeydedir (%7,62) (56). Bu konuda yayınlanan tüm çalışmalar kardiyak hasarın yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve ölüm oranlarının yüksek olması ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (56).

Çin’de yapılan çalışmalarda, yatan hastalarda yapılan seri troponin düzeyi takiplerine göre akut kardiyak hasarın, hastalığın başlangıcından ortalama 15 gün sonra ve çoğunlukla ARDS geliştikten sonra ortaya çıktığı görülmüştür (53). Buna karşılık, ARDS gelişmeden kardiyak hasarın görüldüğü vakalar da mevcuttur (12).

Ayrıca, COVID-19 sonrası miyokardite bağlı sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalan olası olgular bildirilmiştir. Ancak SARS-CoV-2 nedeni ile oluşan viral miyokardit miyokart histolojisi ve viral genom analizi ile tüm vakalarda net olarak doğrulanamamıştır. SARS-CoV-2 miyokardit ile ilişkili bilinen kardiyotropik bir virüs değildir. Miyokart hasarı ve COVID-19 arasındaki ilişkinin karakterize edilebilmesi için kardiyak dokunun histopatolojik olarak incelendiği ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Biyopsi ile gösterilen miyokardit troponin yüksekliği olmadan da ortaya çıkabilir, COVID-19 nedeni ile kaybedilen hastaların otopsi incelemeleri troponin düzeylerinden bağımsız olarak SARS-CoV-2’nin yeni viral miyokardit etkeni olup olmadığını gösterecektir.

Tedavi edilebilen miyokardit şüphesi, açıklanamayan ağır biventriküler disfonksiyon, açıklanamayan kardiyojenik şok veya normal koroner arter ile beraber hayatı tehdit eden açıklanamayan aritmi varlığı gibi seçilmiş uygun vakalarda miyokarditin endomiokardiyal biyopsi ile değerlendirilmesi etiyojolojiye yönelik tedavinin verilmesi açısından uygun olabilir.

### **Kalp Yetmezliği:**

COVID-19 hastalarında kalp yetmezliği insidansı konusundaki veriler kısıtlıdır. Retrospektif bir çalışmada hastaneye yatırılan 779 COVID-19 hastasında kalp yetmezliği kaybedilen hastaların %49’unda düzelen hastaların ise %3’ünde saptanmıştır (12). Yine Wuhan’da hastaneye yatırılan 138 hasta değerlendirildiğinde kaybedilen hastaların %52’sinde, düzelen hastaların ise %12’sinde kalp yetmezliği görülmüştür (3).

Bazı serilerde hastaneye yatan COVID-19 hastalarında kalp yetmezliği insidansı belirtilmese de natriüretik peptidlerin [beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal proBNP (NT-proBNP)] yüksekliği kardiyak hasarın göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

COVID-19 hastalarında kalp yetmezliği akut hastalık nedeni ile daha önceden bilinen veya henüz tanı konulmamış kardiyak hastalığın alevlenmesi veya akut miyokart hasarı nedeni ile ortaya çıkabilir. Kalp yetmezliği, kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalıklar hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında yüksek oranda görülmektedir. Wuhan'da hastaneye yatırılan 191 hastanın %30'unda hipertansiyon, %19'unda diyabet, %8'inde ise koroner arter hastalığı komorbiditeler olarak raporlanmıştır. Ayrıca COVID-19 vakalarının %23'ünün kalp yetmezliği ile komplike olduğu ve hayatını kaybeden hastalarda bu oranın %52'ye yükseldiği bildirilmiştir (12). Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu akut dekompanasyona yol açabilir.

Miyokart hasarı COVID-19 hastalarında troponin yükselmesi, global veya bölgesel sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, açıklanamayan aritmi veya EKG değişiklikleri gibi durumların bir veya daha fazlası geliştiğinde düşünülmelidir.

COVID-19 ve kalp yetmezliği olan hastalara veya asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalara standart tedavi verilmelidir. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) ejejksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliği olan COVID-19 hastalarında kullanımı standart endikasyonlarla belirlenmektedir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörlerinin ACE2 düzeylerini yükselttiği ve bu nedenle ACE2'yi reseptör olarak kullanan SARS-CoV-2'ye duyarlılığı artırdığı konusunda spekülasyonlar bulunmaktadır. Ancak bu ilaçlar ile tedavinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik seyrini kötüleştirdiği konusunda kanıt bulunmamaktadır.

### **Aritmiler ve İleti Sistemi Bozuklukları:**

Hipoksi ve elektrolit bozukluklarının akut aritmilere neden olduğu ve ağır COVID-19'un akut döneminde sıkça bildirildiği görülmektedir. COVID-19'un asemptomatik, hafif hastalık, ağır hastalık ve iyileşen hastalardaki aritmi gelişmesine katkısı bilinmemektedir (57). Hubei'deki üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına başvuran 137 hastanın %7,3'ünde ilk semptom olarak çarpıntı raporlanmıştır (58). Wuhan şehrinde hastaneye yatırılan COVID-19 enfeksiyonu olan 138 hastanın %17'sinde aritmi bildirilirken yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların ise %44'ünde aritmi saptanmıştır (3). Çok merkezli New York kohortundaki 4.250 COVID-19'lu hastanın başvuru esnasında, 260 (%6,1)'inde QTc >500 milisaniye olarak bulunmuştur (59). New York'ta yapılan 393 hastanın alındığı iki merkezli retrospektif vaka serisinde mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda ventriküler aritmi sıklığı %17,7 iken mekanik ventilasyon desteği gerekmeyenlerde bu oran %1,9 idi (60). Çin'de takip edilen 187 hastanın hastaneye yattıkları dönemde 11'inde (%5,9) ventriküler taşikardi (VT) saptanmıştır (56).

İtalya'daki Lombardi bölgesinde COVID-19 pandemisinin ilk 40 gününde bir önceki senenin aynı dönemi ile karşılaştırıldığında hastane dışındaki kardiyak arrest oranında yaklaşık %60 artış saptanmıştır (61). Bu durumun COVID-19 enfeksiyonunun kendisi, pandemi stresi veya kardiyak semptomları olan hastaların tıbbi yardımı almaları konu-

sundaki gecikmelerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Miyokart hasarı veya iskemisi gibi diğer kardiyovasküler komplikasyonlar gelişen hastalar aritmi ile başvurabilir. Hipoksi, septik veya kardiyojenik şok, elektrolit bozuklukları görülen hastalarda aritmi görülebilir. QT uzamasına neden olan ilaçları kullanan hastalarda polimorfik ventriküler taşikardi gelişebilir. Ateş yüksekliği Brugada sendromu ve uzun QT sendromu gibi kanalo-patisi olan hastaları ortaya çıkarabilir.

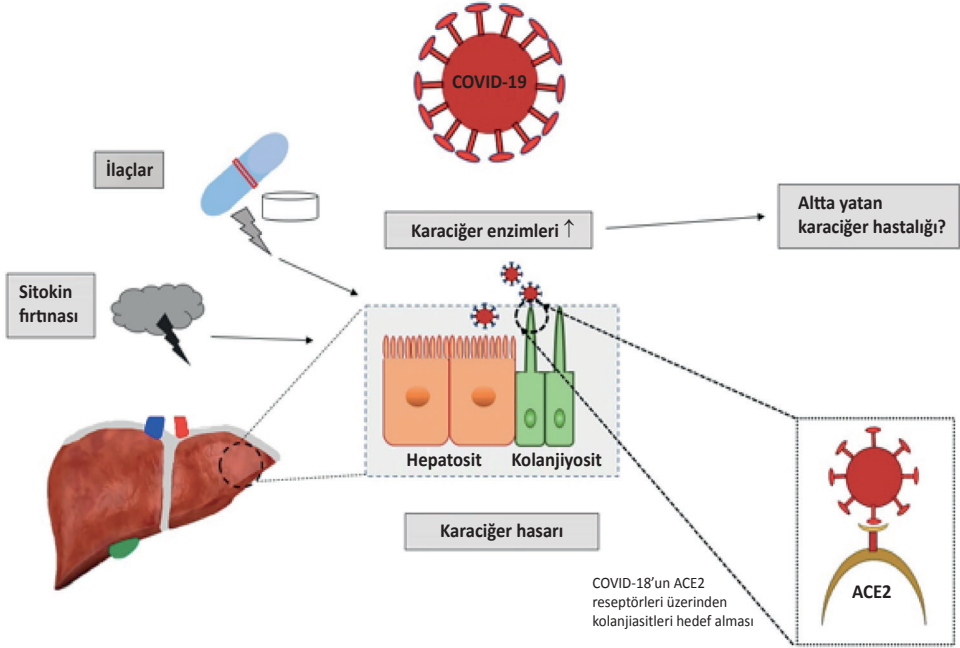
COVID-19 şüphesi ile başvuran tüm hastalara bazal QRS-T morfolojinin değerlendirilmesi ve QT mesafesinin hesaplanması için EKG çekilmelidir. Kardiyak aritmi, miyokart iskemisi veya diğer standart endikasyonların olmadığı durumlarda sürekli EKG takibi önerilmemektedir.

COVID-19 hastalarında en sık görülen aritmi sinüs taşikardisidir ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve monomorfik veya polimorfik VT patolojik aritmiler olarak görülmektedir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında görülen aritmiler rutin tedavi yöntemleri ile takip edilmelidir.

### Hepatobilier Komplikasyonlar

Karaciğerin optimal fonksiyon görmesi detoksifikasyon ve metabolizmanın sağlanması ile COVID-19 tedavisinde kullanılan mevcut tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi için önemlidir. COVID-19 hastalarındaki karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukların klinik olarak değerlendirilmesi altta yatan patolojinin aydınlatılması gerekmektedir. COVID-19 hastalığının ağırlığı, daha öncesinde varolan karaciğer hastalığı ve ileri yaş karaciğer hasarı için risk oluşturmaktadır (62). SARS-CoV-2, ACE2 pozitif kolanjiyositlere direk bağlanır ve karaciğer hasarına neden olabilir.

Kolanjiyositler rejenerasyon, adaptif immün yanıt mekanizmaları gibi birçok karaciğer fizyolojisinde rol oynamaktadır. Kolanjiyosit fonksiyonlarının bozulması hepatobilyer hasara neden olur. COVID-19 vaka serilerinde kolestatik belirteçlerin yükseldiği hatta gamma glutamil transferazın (GGT) COVID-19'lu hastaların %54'ünde yükseldiği rapor edilmiştir (63,64). İlacın neden olduğu karaciğer hasarı COVID-19 hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide kullanılan hepatotoksik olabilecek antiviral ilaçlar yakın takip gerektirir. Lopinavir ve ritonavirin ağır COVID-19 hastalarında alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve total bilirubin düzeylerini yükselttiği randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (65). İmmün sistemin aktive olması ve sitokin fırtınası immün aracılı karaciğer hasarına katkıda bulunur (Şekil 4). Sitokin fırtınasının erken dönemde kontrol altına alınması hastalık progresyonunu önlemek için önemlidir.



**Şekil 4.** COVID-19 enfeksiyonunda karaciğer hasarının patofizyolojisi.

### Gastrointestinal Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında iştah kaybı ve diyare hastaların yaklaşık %78,6'sında olmak üzere en sık raporlanan semptomlardır. Daha nadiren kusma ve karın ağrısı görülebilir (66). Bazı hastalarda sadece gastrointestinal semptomlar olabilir. Özellikle ağır COVID-19'da hastalığın ağırlaşması ile birlikte gastrointestinal semptomların da arttığı gözlemlenmiştir. COVID-19 virüsü enterik epitelden ACE2 ve transmembran serin proteaz 2 üzerinden giriş yapmaktadır, gastrointestinal duvar geçirgenliği arttığı için ishal sık görülmektedir, ancak gastrointestinal semptomların tam mekanizması bilinmemektedir (67).

Hastaların yaklaşık yarısında gaytada virüs tespit edilebilir ve yaklaşık 4 hafta kadar bu pozitiflik devam edebilir. Dışkıda uzun süre viral RNA'nın pozitif bulunması, gastrointestinal sistemde virüs barındıran hücrelerin çok sayıda dökülmesi ve bu dökülmenin klinik semptomlar bittikten sonra da devam etmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (68).

Fekal oral bulaşın varlığı ve iyileşme sürecinde de bu riskin devam etmesi konusundaki tartışmalar ortak tuvalet kullanılmaması gerekliliğini, endoskopi ünitesinde çalışan ekibin yüksek riskli olduğunu ve gerekli önlemlerin alınması gerektiğini göstermiştir.

### Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları

Miyalji, COVID-19 enfeksiyonunda sık başvuru semptomudur. Hastaların %36'sında hastalık süreci boyunca kas ağrısı görülmektedir (69). Kreatinin kinaz (CK) düzeyleri %14-33 hastada yüksek saptanmıştır (70).

COVID-19 tanısı konulan olgularda kas ağrısı akciğer radyolojik bulguları olan hastalarda ve ağır hastalıkta daha sık görülmektedir dolayısıyla hastalığın şiddeti için önemli bir tahmin edici faktördür (70). COVID-19'un neden olduğu proinflatuvar moleküller kas iskelet sisteminde harabiyete neden olur. COVID-19 hastalarında rabdomyoliz saptanan olgu sunumları bildirilmiştir (71). COVID-19'un tedavisinde kullanılan kortikosteroidler kas iskelet sistemini olumsuz etkiler. Kortikosteroidlerin kas ve kemikler üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, kortikosteroid tedavisi gören hastalar kas-iskelet sistemi semptomları açısından izlenmelidir. Ayrıca iyileşen hastaların kas-iskelet sistemi sağlığı üzerine odaklanan kohort çalışmaları, bu yıkıcı hastalığın uzun dönem sonuçlarının daha net belirlenmesinde önemli katkı sağlayacaktır.

### Kütanöz Komplikasyonlar

Literatürde bildirilen COVID-19'un kütanöz bulgularının prevalansı değişkenlik göstermektedir (72). En sık raporlanan cilt bulgusu şişlik benzeri lezyonlardır (%40,2). Diğer bulgular makulopapüler lezyonlar (%22,7), ürtikeryal lezyonlar (8,9), veziküler lezyonlar (%6,4), livedoid ve nekrotik lezyonlar (%2,8) olarak raporlanmıştır. Ağrı ve yanma en az 185 hastada bildirilirken, kaşıntı 256 vakada raporlanmıştır (73). Günümüze kadar COVID-19'un kütanöz bulguları ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon bildirilmemiştir.

### Genitoüriner Komplikasyonlar

Akut böbrek yetmezliği COVID-19 hastalarında başvuru esnasında sık görülen bir durum değildir (74). Akut böbrek hasarı insidansı %15 olarak belirtilmiştir ve mortalite oranı %60-90 gibi yüksek değerlerdedir (12,75). Renal hasara diğer sistemik faktörlere ek olarak immünopatolojik yanıt ve direk viral hasar neden olabilir. Renal tutulumun olması kötü prognoz ile ilişkilidir. COVID-19 virüsü renal dokuda ve idrarda gösterilmiştir (76). ACE2 reseptörlerinin Leydig hücrelerinde ve seminifer tübüllerde de bulunması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonunun sonucu olarak testiküler hasarın ortaya çıkabileceği konusundaki öngörüler yakın zamanda yayınlanan postmortem bir seride gösterilmiştir (77,78). Kaybedilen 12 COVID-19 hastasının testis dokularının incelemesinde kontrol grubuna göre anlamlı seminifer tübül hasar, azalmış Leydig hücreleri ve hafif lenfositik inflamasyon tespit edilirken vakaların çoğunluğunda (%90) testis dokusunda PCR ile SARS-CoV-2 virüsü gösterilememiştir (78).

### Oküler Komplikasyonlar

COVID-19'un oküler tutulum yapması dikkat çekicidir. ACE-2'nin insan retina, vaskularize retinal pigment epitel koroid dokusu ve konjonktiva epitelinde de tespit edildiği göz önüne alındığında virüsün oküler tropizmi anlaşılabilir. ACE2 ve transmembran serin

proteaz 2'nin ekspresyonu konjunktivada böbrek ve akciğerden daha azdır. Bu ekspresyon kadın cinsiyette daha az görülmektedir.

Konjonktivit bazen ilk başvuru kliniği olabilir. Konjonktival konjesyon ve kemozis gibi oküler tutulumlar daha ağır pnömonisi veya sistemik tutulumları olan hastalarda daha yüksek oranlarda rapor edilmiştir (79). SARS-CoV-2'nin oküler yayılımı konusunda belirsizlikler mevcuttur (80,81). Gözyaşı ile yayılımı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Oküler tutulumu olmayan hastalarda gösterilen pozitif konjonktival sürüntü örnekleri asemptomatik hastalarda viral atılımın olduğunu düşündürmektedir. Ancak nazofarengeal sekresyonlardaki virüsün üst solunum yolu sisteminden göze nazolakrimal kanal ile ulaşması direk oküler doku invazyonuna neden olur ve oküler sekresyonlarda virüsün saptanması nazofarengeal sekresyonlardaki kontaminasyona bağlı görülebilir (82).

Retinal görüntüleme COVID-19 ilişkili mikroanjiopati ve tromboembolik olayları saptamada yardımcı olabilir. Retinal damarların kalibrasyonundaki değişiklikler veya retina veya optik sinirdeki yapısal değişiklikler oküler ve sistemik tutulumlarla ilişkili olabilir.

## KAYNAKLAR

1. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020; 395:949-50.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-9.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
5. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1743-6.
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844-7.
7. 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. *Lancet* 2020; 395:497-506.
8. Giannis D, Ziovas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127:104362.
9. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:389-91.
10. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50:54-67.
11. Ranucci M, Ballotta A, Dedda UD, Bayshnikova E, Poli MD, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1747-51.

12. 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. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
13. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506:145-8.
14. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1094-9.
15. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1559-61.
16. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; e2013372.
17. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145-7.
18. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089-98.
19. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1995-2002.
20. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50:211-6.
21. 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. *Transl Res* 2020; 220:1-13.
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77:1-9.
23. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; S1474-4422(20)30221-0.
24. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:2251-61.
25. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, Naeini AS, Haseli S. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2-Induced Anosmia: The First Report. *Acad Radiol* 2020; 27:892-3.
26. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reiman RR, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 396(10245):166.
27. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382:2268-70.
28. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19 -associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology* 2020; 202040.
29. Korolnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol* 2020; 88:1-11.



30. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 65:47-53.
31. Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:889-91.
32. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Grory BM, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020; 51:2002-11.
33. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29:104984.
34. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol* 2020; e202730.
35. Hernández-Fernández F, Valencia HS, Barbella-Aponte RA, Collado-Jimenez R, Ayo-Martín O, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020;awaa239.
36. Cantador E, Núñez A, Sobrino P, Espejo V, Fabia L, Vela L, et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 1-5.
37. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke* 2020; 15:361-4.
38. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study [published correction appears in *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul 14;:]. *Lancet Psychiatry* 2020; S2215-0366(20)30287-X.
39. Reddy ST, Garg T, Shah C, Nascimento FA, Imran R, Kan P, et al. Cerebrovascular Disease in Patients with COVID-19: A Review of the Literature and Case Series. *Case Rep Neurol* 2020; 12:199-209.
40. Hanafi R, Roger PA, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, et al. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 10.3174/ajnr.A6651.
41. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020; 191:148-50.
42. Escalard S, Maier B, Redjem H, Delvoeye F, Hebert S, Smajda S, et al. Treatment of Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion With COVID-19: Experience From Paris. *Stroke* 2020; 51:2540-3.
43. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39:529-39.
44. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:120-8.
45. Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet* 2020; 395(10238):e99.
46. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation* 2020; 142:342-53.
47. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19:383-4.

48. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020; 95:221-3.
49. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci* 2020; 77:230-2.
50. Goh Y, Beh DLL, Makmur A, Somani J, Chan ACY. Pearls and Oysters: Facial nerve palsy as a neurological manifestation of Covid-19 infection. *Neurology* 2020;10.1212/WNL.0000000000009863.
51. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020; 94:959-69.
52. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020; 10.1001/jamacardio.2020.1286.
53. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5:802-10.
54. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63:390-1.
55. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141:1648-55.
56. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5:1-8.
57. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:e823-31.
58. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133:1025-31.
59. 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 [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. *JAMA* 2020; 323:2052-9.
60. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382:2372-4.
61. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020; 383:496-8.
62. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8:509-19.
63. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:1561-6.
64. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428-30.
65. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-99.
66. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:766-73.
67. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020; 158:1518-9.

68. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:434-5.
69. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92:577-83.
70. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* 2020; 94:81-7.
71. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1618-20.
72. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e212-3.
73. Jia JL, Kamceva M, Rao SA, Linos E. Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:687-90.
74. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97:829-38.
75. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-13.
76. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323:1843-4.
77. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv* 2020. Doi:10.1101/2020.02.12.20022418.
78. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus* 2020; 6:1124-9.
79. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138:575-8.
80. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol* 2020; 104:748-51.
81. Lu CW, Liu X-F, Jia Z-F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020; 395:e39.
82. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28:726-34.