

Derleme

COVID-19 : Global Bir Çaba Olarak Yeni Hastalığı Anlamak

COVID-19: Understanding a New Disease through Global Efforts

Arzu Akçay*, Kubilay Kınnoğlu, Ayşe Özgün Şahin

Öz: Amaç: Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan, yeni tip bir Korona virus olan SARS-CoV2'nin etkeni olduğu hastalık (COVID-19), tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemi ile insanlık tarihine damgasını vurmuş görünmektedir.

Korona virus ailesinin en yeni üyesi olan SARS-CoV-2 gerek viral patogenezi, gerekse doku düzeyinde gösterdiği değişiklikler açısından özellikle SARS-CoV ile benzerlik gösterse de yepyeni bir hastalık tablosu ortaya koymaktadır. Virüsün sahip olduğu patojeniteyi kavrayabilmenin ilk koşulu virüsün hareket ettiği ve hasar verdiği yolları takip etmekten geçer. Basit bir ateş ve öksürük olarak başlayan bir durum, şok, multiorgan yetmezliği ve hatta en beklenmedik vakalarda ölüme sebep olabilir. Böylesine bulaşıcı, ölümcül ve genele yayılmış bir zorluk ile karşılaşıldığı takdirde, eldeki bütü imkanlar en iyi şekilde değerlendirilmelidir. COVID-19 isimli hastalığın durumunda ise bu çabalar birikmiş bir hale gelerek, evrensel bir şekle bürünmüştür. COVID-19 hastalığının patogenezinin anlaşılmasında, tıbbi ve bilimsel toplulukların otopsi disiplinin önemini hatırlamaları gerekmektedir. Az sayıda gerçekleştirilmiş olmalarına rağmen, COVID-19 otopsipleri, literature oldukça önemli bilgiler kazandırmışlardır. Hastalığın, bağışıklık sisteminin ve patojenin anlaşılmasında otopsinin rolü göz ardı edilmemeli, tam tersine, daha çok geliştirilmeli ve el üstünde tutulmalıdır. Aynı düşünüş tarzı, gerek COVID-19 gerekse gelecekteki pandemiler perspektifinde oturtulmalıdır

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Pandemi, Patogenez, Otopsi

Abstract: Objective: COVID-19, the disease caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 which was first reported in Wuhan, China in December 2019, is seen to have left its mark in the history with a global pandemic. As a novel member of the coronavirus family, SARS-CoV-2 represents a new kind of sickness in regard to viral pathogenesis and tissue changes. To comprehend the pathogenicity of the virus totally, one has to follow the pathways which a virus travels and inflicts damage through. What starts out as a simple fever and coughing carries the potential to lead to shock, multi – organ failure and death even in the most unsuspected of cases. When faced with a challenge as contagious, deadly and widespread as this, one should put all the efforts that they have in order to overcome this obstacle. In the case of COVID-19 this cumulative effort has shaped itself into a globalized form. In an attempt to see the wider picture as to the whole pathogenesis of COVID-19, the medical and scientific society should recall the importance of a fundamental discipline, namely, autopsy. Even though, conducted in small numbers at the time, autopsies of COVID-19 cases have provided the literature with many important information. The role of autopsy in understanding disease, the immune system and pathogenesis is one that should not be disregarded and conversely, should be further developed and praised. The same ideology would apply to COVID-19 and any further pandemics to come.

Keywords: COVID-19, Pandemic, Pathogenesis, Autopsy

DOI: 10.17986/blm.2020.v25i.1409

Doç. Dr. Arzu Akçay: Patoloji Uzmanı, Adli Tıp PhD,

Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, Morg İhtisas Dairesi, Patoloji, İstanbul

E.posta: arzuakcay12@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8343-1153>

Uz. Dr. Kubilay Kınnoğlu: Adli Tıp Uzmanı

Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, 2. Adli Tıp İhtisas Kurulu, İstanbul

Eposta: dr.kubilaykinoglu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-559x>

Uz. Dr. Ayşe Özgün Şahin: Patoloji Uzmanı

Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, Morg İhtisas Dairesi, İstanbul

Eposta: aozgunsahin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6149-8397>

Bildirimler:

* Sorumlu Yazar

Finansal Destek.

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir mali destek kullanımı bildirmemişlerdir.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Etik Beyan

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yazılmış olup, mevcut literatür taranarak yapıldığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

Teşekkür

Metnin biçimlendirilmesinde ve İngilizce olarak çevrilmesinde katkıda bulunmuş olan Sarp Emre TURAN'a emekleri için şahsi teşekkürlerimizi sunarız.

p-ISSN: 1300-865X

e-ISSN: 2149-4533

Giriş

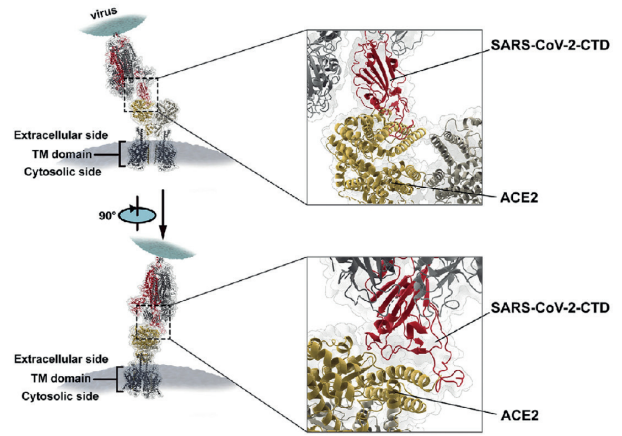
Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve yeni tip bir Korona virus olan SARS-CoV-2'nin etkeni olduğu COVID-19 tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemi ile insanlık tarihine damgasını vurmuştur.

Korona virusler, insan ve vertebralıların, üst ve alt solunum yolları ile gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, karaciğer ve böbrek hücrelerinde tutuluma neden olabilen zoonotik kökene sahip çok sayıda virüsten oluşmaktadır (1-4). Bugün ve gelecekte, oluşturduğumuz insan dominant ekosistem, göçler, artan insan hareketliliği ve insan- hayvan temasında artışın, çeşitli virüslere ait enfeksiyonlar açısından önemli risk faktörleri olma-ya devam edeceği unutulmamalıdır. Çoğu yüz hatta bin yıllar önce muhtemelen benzer salgınlar oluşturmuş olan koronaviruslar, artık insan organizması ile uyumlanmış, sıklıkla hafif, mevsimsel enfeksiyonlara neden olmaktadır (1,2,4). Ancak bu aile içinde yer alan yeni tip koronavirusların oluşturduğu, severe acute respiratory syndrome -SARS-Cov (2002-2003) ve Middle east respiratory syndrome MERS-Cov (2012) epidemileri ve yaşamakta olduğumuz büyük SARS-CoV-2 pandemisi yeni korona virüsler olarak adlandırdığımız bu üyelerin ağır global sağlık riskleri oluşturabileceğini göstermiştir (2). SARS-CoV-2 ailenin diğer üyesi SARS-CoV ile benzer şekilde hücre yüzeylerindeki Anjiotensin Çevirici Enzim II'ye (ACE II) spike proteinin reseptör bağlayıcı bölgesi ile tutunmakta ve membran füzyonu ile hücrelere girmektedir. Dolayısıyla, ACE II eksprese eden tüm hücreler SARS-CoV-2'nin hedef hücreleridir (5-7). Ailenin en yeni üyesi olan SARS-CoV-2 gerek viral patogenezi, gerekse doku düzeyinde gösterdiği değişiklikler açısından SARS-CoV ile benzerlikler gösterse de yepyeni bir hastalık tablosu ortaya koymaktadır. Hastaların etkin tedavisi yanında acil ilaç ve aşı geliştirilmesi çalışmaları açısından, COVID-19'un anlaşılması global bir çaba halini almıştır.

Viral Patogenez

Virus enfeksiyonları, viral partiküllerin, hücre yüzeyindeki özelleşmiş reseptörlere bağlanmaları ile başlar. Bu nedenle reseptör tanınması, virüsün doku ve hücre seçimi açısından kritik basamağı oluşturmaktadır (8).

Coronaviridae ailesine ait, tek zincirli, pozitif yüklü (+ssRNA) bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 memeli hücreleri yüzeylerinde bulunan ACE-II'yi tanıyarak membran füzyonu ile hücre içine girmektedir. Transmembrane protease serin II (TMPRSS2) ve Cathepsin L ve B (CTSL/B) virüsün hücreye girişini kolaylaştıran mediatörler olarak bildirilmiştir (6-9). Diğer bir koronavirus olan SARS-Cov'un da ACE II aracılığı ile hücreleri enfekte ettiği



Resim 1. SARS-CoV2, spike proteininin reseptör bağlama bölgesi ile ACE II integral membran proteinine bağlanarak, hücre membranından difüze olmaktadır (8).

bilinmektedir (10). Ancak, SARS-CoV ve SARS-CoV-2, spike proteinleri açısından önemli antijenik farklılıklar göstermektedir. SARS-CoV-2'nin spike proteininin ek-todomaininde görülen farklı aminoasit dizilimleri, bu virüsün ACE-II ile SARS-CoV'a oranla 10-20 kat daha güçlü bağlanabildiğini ortaya koymuştur. Yüksek reseptör bağlama kapasitesinin, virüsün hedef hücrelere girişini kolaylaştırdığı ve SARS COV'a oranla çok daha hızlı insan- insan bulaşı sağladığı düşünülmektedir (8, 9).

Tip 1 ve tip 2 pnömositler, endotel hücreleri, makrofajlar, barsak enterositleri, korneal epitel hücreleri, kardiomyosit ve perisitik hücreler ile olfaktor sustentaküler hücreler ve renal epitel hücreleri, yaygın ACE II ekspresyonu gösteren hücrelerdir. Virüs bu hücrelerde replike olmaktadır (6). Solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal ve ürogenital sistem COVID-19'dan etkilenen başlıca organ sistemleri olarak ön plana çıkmaktadır.

COVID-19 ve Akut Respiratuar Yetmezlik Sendromu

Damlacık yolu ile insandan insana bulaşan SARS-CoV-2, ACE II glikoproteini taşıyan tip I ve tip II pnömositler ile makrofaj ve endotel hücrelerini yaygın olarak enfekte edebilmektedir. SARS-CoV-2 pozitifliği kanıtlanmış hastalar klinik ve radyolojik olarak akciğer bulguları göstermektedir. Pnömoni, ateş ve öksürük ile birlikte SARS-CoV-2 enfeksiyonunda en sık görülen klinik tablodur. COVID-19 pnömonisi nedeni ile hastanede tedavi gören olguların %20-30'u mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır. SARS-CoV-2'nin oluşturduğu viral interstisyel pnömoni sıklıkla ARDS gelişimi ile komplike olmaktadır. Bu durum, daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında görülen hastalık tablosu ile

benzerdir (11). Richardson ve ark.hastane tedavisi gören 2634 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, %14,2 hastanın yoğun bakım tedavisine ihtiyaç gösterdiğini %12,2 hastada invaziv mekanik ventilasyon gerektiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada tedavi edilen hastaların %21'i kaybedilmiştir (11, 12). SARS-CoV-2 tarafından oluşturulan alveolar epitel ve endotel hasarı, abartılı bir inflamatuvar yanıtı uyularak, akciğere sınırlı bir patoloji olmaktan çok sistemik bir hastalık olan ARDS'ye neden olmaktadır. Histopatolojik olarak ARDS, Akut akciğer zararı/ difüz alveol epitel zararı (ALI/DAD) ile kendini göstermektedir. Dolayısı ile COVID-19 hastalarının akciğerlerinde viral pnömoninin oluşturduğu, interstisyel ve peribronkial mononükleer infiltrasyona, ALI/DAD'a ait alveolar ve septal ödem, alveol boşluklarında fibrin eksudasyonu ve hyalen membran oluşumu, nekrotik debris, interstisyel kapiller lümenlerinde mikrotrombüs oluşumu ve hastalığın evresine göre değişen oranlarda fibroblastik yanıt ve alveolar epitel proliferasyonu eşlik etmelidir (13). Salgının başlangıcından itibaren az sayıda da olsa, kor biyopsiler, sınırlı ya da tam otopsiler ile histopatolojik veri sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak,otopsi yapan hekimlerin güvenliği nedeni ile COVID-19 salgınında otopsi sayıları, tüm dünyada sınırlı kalmıştır. İlk veriler, Tian ve ark. (14) tarafından daha sonra SARS-CoV 2 enfeksiyonu saptanan, akciğer kanserli iki hastada, lobektomi materyalinde, ALI/DAD bulgularının saptanması ile elde edilmiştir. Carsana ve ark. (15) 38 COVID-19 otopsisini içeren serilerinde, akciğer değişikliklerinin ALI/DAD ile uyumlu olduğunu ve yaygın mikrovasküler tromboz saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ultrastrüktürel olarak alveol epitel hücrelerinde SARS-CoV 2 partikülleri varlığı da gösterilebilmiştir. Varga ve ark. (16) iki COVID-19 otopsi olgusunda akciğere ek olarak, kalp, böbrek ve barsaklarda mononükleer hücreyel infiltrasyonu ve buna ek olarak, damar endoteli ve glomerül kapiller endotelinde elektron mikroskopik olarak, virüs partiküllerini göstermişlerdir.İmmunhistokimyasal olarak endotel hücrelerinde apoptotik cisimlerin varlığını saptamışlardır. Bu yolla endolitis nedenli muhtemel endotelial disfonksiyonun hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Barton ve ark. (17) iki COVID-19 tam otopsisini değerlendirdikleri çalışmalarında (ki bu çalışma ilk tam otopsi çalışmasıdır), nazofarengeal sürüntüde daha önce PCR ile verifiye edilen olgulardan yalnızca birinde ALI/DAD bulguları ve viral pnömoniyeye ait değişiklikler saptadıklarını bildirmişlerdir. Diğer olguda ise ölüm nedeni olarak aspirasyon pnömonisi saptanmıştır. Bu çalışma, COVID-19 hastalığına ilişkin önemli bir gerçek ile yüzleşmemize neden olmuştur. COVID-19 nedeni ile ölüm ve COVID-19 varlığında ölüm aynı anlama

gelmemektedir. Sahip olduğumuz bilgi birikimi, SARS-CoV-2 adını verdiğimiz virusun, ACE II taşıyan epitel ve endotel hücrelerini enfekte ederek oluşturduğu zarar ile abartılı bir sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) oluşturduğu ve bu yolla multi organ yetmezliği-şok ile ölüme neden olduğunu göstermektedir (18). Ağır COVID-19 hastalarında CRP, Ferritin, D-Dimer düzeyleri yüksektir, ayrıca nötrofil/lenfosit oranları da nötrofil lehine değişmiştir. Lenfopeni dikkati çeken bir bulgudur. Bu hastaların sitokin ve kemokin profilleri Sitokin Salınım Sendromu / Makrofaj Aktivasyon Sendromunda görülenler ile benzerlik göstermektedir. IL-6,IL-7,TNF ve CCL2,CCL3 CCL10 ve IL2R alfa'nın artmış üretimi,mononükleer fagosit kompartmanının kontrolsüz aktivasyonunun, COVID-19 ilişkili hiperinflamasyonun nedeni olabileceği hipotezini doğrumuştur (19). Virüslere karşı gelişen doğal immün yanıt, immün sistem hücreleri yüzeyinde bulunan özelleşmiş patern tanıma reseptörlerinin, eksojen patojen (PAMP) hasar paternlerinin tanınması ile başlar. Başlıca patern tanıma reseptörleri transmembran özellik gösteren Toll-benzeri reseptörler (TLRs), sitozolik (PRRs) ve nükleotid bağlı oligomerizasyon domain benzeri reseptörlerdir (NLRs)(20). Hasar yanıtının düzenlenmesi ve rezolüsyonunda makrofajlar merkezi bir role sahiptir. Alveol boşluklarında normal şartlarda, M1 fenotipi gösteren yerleşik alveolar makrofajlar bulunur. İnflamasyon süreci başladığında, dolaşımdan M2 fenotipinde makrofaj ve nötrofil göçü gerçekleşir(18, 20, 21). Makrofaj, monosit ve nötrofiller proteazlar, reaktif oksijen türevleri, eikosanoidler, fosfolipidler ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunda görev alırlar(20). Oluşan abartılı sitokin yanıtı ve göç eden inflamatuvar hücreler, epitel ve endotel hasarını daha da derinleştirir (20, 22). İnflamatuvar yanıt ile birlikte koagülasyon sisteminin aktivasyonu ARDS patofizyolojisinin önemli bir komponentidir. Endotel hasarı, subendotelial kollajenin açığa çıkmasına ve endotel hücreleri yüzeyinde doku faktörü (TF) ve Von Willebrand Faktör (VWF) ekspresyonuna yol açar. Bu yolla koagülasyon sistemi de aktive olmuş olur. TF, protrombinin trombine ve sonrasında fibrinojenin fibrine dönüşmesine neden olarak, yaygın mikrotrombüs oluşumuna zemin hazırlar (23, 24). Endotel hasarının yokluğunda ise koagülasyonun aktivasyonu TF eksprese eden aktive monositlerin endotel hücrelerince tanınması üzerinden gerçekleşmektedir.Abartılı bir makrofaj yanıtı ve eşlik eden koagülasyon sistemi aktivasyonu, COVID-19 ilişkili hiperinflamasyonun nedeni olabilir. Bu durum muhtemelen, bozulmuş bir doku tamiri ve fibrozis sürecini de beraberinde getirme potansiyeli taşıyabilir(19). İnterferonlar, antiviral etkileri iyi bilinen sitokinlerdir.

TipI (IFN alfa/beta), TipII (IFN gamma), Tip III (IFN delta) olmak üzere üç ana interferon ailesi tanımlanmıştır. Yeni sentezlenen interferonlar enfekte hücreden salındıktan sonra, reseptörlerine bağlanarak JAK/STAT yolağını aktive etmektedir(25). Bu yolla interferon ile uyarılan genlerin (ISG) aktive olması sağlanır Bu genler, antiviral efektör ve moleküllerin sentezi yanında interferonların pozitif ya da negatif regülasyonunu da sağlar (4). ACE II geni de bir ISG dir (26). Gecikmiş ya da bozuk bir interferon yanıtı, virüsün sınırlanmasını güçleştireceği gibi, doku zararını da arttırabilir (19).

Kardiyovasküler Sistem ve COVID-19

SARS-CoV-2'nin hücre yüzeylerinde bulunan ACE II'yi tanıyarak memeli hücrelerini enfekte etmesi, pnömositlerin yanı sıra kardiyak miyosit ve perisit tutulumunu da olanaklı hale getirmektedir. Altta yatan hastalık varlığında COVID-19'da ağır hastalık ve ölüm riski yüksektir. Huang ve ark (11) hastanede tedavi ettikleri 41 olguluk serilerinde hastaların %15'inde hipertansiyon, %15'inde kalp hastalıkları ve %20'sinde diabetes mellitus saptandığını bildirmişlerdir. Richardson ve ark.'nın (12) takip ve tedavi ettikleri 5700 vakalık serilerinde ise %56,6'sında hipertansiyon, %41,7'sinde obezite ve %33,8'inde diabetes mellitus başlıca komorbid nedenler olarak saptanmıştır. Komorbidite nedenleri benzer olmakla birlikte, toplumlara göre sıklıklarının belirgin farklılıklar gösterdiği açıktır. Komorbidite varlığına ek olarak, yaş, sistemik inflamasyon, hiperkoagülabilite ve immobilizasyon, COVID-19 hastalığında kardiyak komplikasyonlar açısından önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. COVID-19 hastalığında aritmi, miyokardit, miyokard infarktüsü ve tromboembolizm karşılaşılabilecek önemli kardiyovasküler patolojilerdir (27). COVID-19 hastalarının ateş, öksürük , halsizlik gibi semptomların yanı sıra göğüs ağrısı, disritmi ve akut sol ventrikül yetmezliği bulguları ile hastaneye başvurdıkları bildirilmektedir (28-30). SARS-CoV-2 olgularında en sık görülen kardiyak komplikasyon aritmilerdir. Wang ve ark. (30) hastanede tedavi edilen COVID-19 olgularında aritmi sıklığını %16.7 olarak belirtirken, yoğun bakım hastalarında bu oran %44.4 olarak bildirilmiştir. SARS CoV, MERS CoV ve İnfluenza konusundaki bilgilerimiz bu hastalıklarda da aritmilerin sık görüldüğü yönündedir (31-34). Yu CM ve ark. (35) SARS olgularında %72 oranında sinüs taşikardisi, %14,9 oranında sinüs bradikardisi saptamışlardır. Ağır COVID-19 pnömonilerinde oluşan hipoksemi ve iskemi miyokardın elektriksel aktivitesini bozarak aritmi patogenezinde yer alabilir. Artan sitokin salınımı, miyosit zararı ve elektrolit dengesizliği, aritmi nedeni olabilmektedir. Kardiyak ileti sisteminde doğrudan viral tutulum ve

lenfosit aracılı zararın da aritmi nedeni olabileceği düşünülmektedir (36, 37).

Ulusal Sağlık Komisyonu (NHC) COVID-19 nedeniyle kaybedilen hastaların %11.8'inde hastane takipleri sırasında yüksek Troponin-I düzeyleri saptanan miyokard zararı bulunduğunu bildirmektedir (38). Tn düzeylerinde yükselme ile ortaya çıkan miyokard zararının hastane tedavisi gören olgularda %7-17 arasında değiştiği, yoğun bakım tedavisi gören hastalarda ise %22-31 aralığına yükseldiği bildirilmiştir (11,29,30). Bu hastalarda viral yük çalışmaları ve klinik bulgular daha çok miyokardit varlığına işaret etmektedir. Ancak, miyokardit histopatolojik olarak yalnızca bir olguda kanıtlanabilmiştir. Tam otopsi çalışması sonucu saptanan fulminant miyokardit olarak bildirilmiştir (39). Yapılan sınırlı ve tam COVID-19 otopsilerinin büyük bölümünde miyokardit saptanamamıştır (39-41).Covid-19 hastalığı seyrinde saptanan miyokard zararının patogenezinin anlaşılması otopsi çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç göstermektedir.

Miyosit zararı, doğrudan kardiyomiyositin virüs ile enfekte olması ve/ya da gelişen immun yanıtın sonucu olabileceği gibi endotel ve perisit tutumuna bağlı mikrovasküler zararın yarattığı iskeminin sonucu da olabilir. SARS-CoV-2 hücre yüzeyinde ACE II ye bağlanarak, AngII nin Ang 1-7 ye parçalanması engellemektedir. Artan Ang II, sitokin salınımını arttırarak sitokin aracılı miyosit zararı nedeni olabilir (42).

COVID-19 hastalarında kalp yetmezliği oldukça sık görülmektedir. Yapılan çalışmalar, hastaların %23-24 'ünün akut kalp yetmezliği bulgularıyla hastaneye başvurduğunu bildirmektedir (29, 43). Ayrıca, Zhou ve ark. (29) kalp yetmezliği bulgularına sahip hastalarda mortalitenin yüksek olduğunu saptamışlardır. Kalp yetmezliğinin virüs nedenli inflamasyona bağlı olarak mı geliştiği, yoksa allta yatan mevcut yetmezliği mi dekompanse olduğu yanıtlanması gereken önemli bir sorudur. Dolayısı ile bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (44). Pulmoner hipertansiyon sonucu, sağ ventrikül yetmezliği gelişebileceği de unutulmamalıdır (45).

Tn yükselmesine neden olan bir diğer patoloji olan akut koroner sendrom, miyokardite benzer şekilde EKG'de ST segmenti ve T dalgası anormalliklerine neden olmaktadır. Bu durum, iki patolojinin klinik ayırımı güçleştirmektedir (46-48). Sistemik inflamasyon nedeni ile metabolik ihtiyacın artışı da zeminde koroner arter hastalığı bulunan bireylerde akut miyokard infarktüsü nedeni olabilir (49,50). Abartılı sitokin salınımı, aterosklerotik plakların rüptürüne de yol açabilmektedir (51,52). SARS-CoV-2'nin endotel ve perisit zararına neden olabilmesi, endotel disfonksiyonu yaratarak akut miyokard infarktüsü nedeni olabilir (53,54). Dolayısıyla COVID-19

hastalığında da akut miyokard infarktüsü beklenen bir patolojidir.

Sitokinlerin neden olduğu endotel zararı ve mikrovasküler zarar, bazı hastalarda damar geçirgenliğinde artışa, vasospazm ve kardiyak perfüzyon azalmasına neden olabilir (55) Mikrovasküler zarar mekanizması, özellikle çocuk yaştaki COVID-19 hastalarında gözlenen, küçük orta çaplı damar tutulumu ile seyreden Kawasaki hastalığı ile COVID-19 arasındaki bağlantıyı açıklayabilmektedir (56-58). Ayrıca, bazı COVID-19 hastalarında tespit edilen akut renal hasarın da, glomerul kapiller yumağında mikroanojyopatik değişiklikler sonucu meydana geldiği öne sürülmüştür (16,29,59).

COVID-19 olgularında tromboembolik komplikasyonlar giderek artmaktadır. Hiperinflamasyona eşlik eden hiperkoagülabilitate, yatan hastaların ileri yaşlarda oluşu, uzun yoğun bakım yatışına bağlı immobilizasyon tromboz ve embolizasyon riskini arttırmaktadır (60, 61).

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Kardiyovasküler Komplikasyonları

COVID-19 tedavisinde antihipertansif, antiaritmik, antikoagülan ilaçlar başta olmak üzere çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. Ayrıca pek çok antiviral (Remdesivir, ribavirin, Lopinavir/ritonavir), antimalarial (Klorokin, hidroksiklorokin) ilaçlar ile antibiyotikler (Azitromisin), kortikosteroidler ve biyolojik ilaçlar (tocilizumab) tedavide yer almaktadır.

Klorokin (CQ) ve Hidroksiklorokin (HCQ) hücre içi PH 'ını bozarak elektrolit imbalansına ve QT intervalinde uzamaya neden olmaktadır (62,63). HCQ'nun "funny current ion channels" olarak bilinen hiperpolarizasyon ile aktive olan iyon kanalları ve L-tip Ca²⁺ kanalları üzerinde etki göstererek aksiyon potansiyelinde uzamaya neden olduğu düşünülmektedir (64). Ayrıca antiaritmik ilaçlar ile etkileşime girdikleri de bilinmektedir.

Lopinavir/Ritonavir de QT ve PR intervalini uzatarak kardiyak yan etkilere neden oldukları bilinmektedir (65). Ayrıca bu ilacın antikoagulanlarla etkileşime girdikleri de bilinmektedir (66). SARS-COV-2'nin ACE II reseptörleri ile açık ilişkisi nedeniyle uzun süredir ACE inhibitörleri kullanan kişilerde ACE II reseptörlerinin up regüle olmasının virüsün patojenitesini artırabileceği görüşü bildirilmektedir (67).

Santral Sinir Sistemi ve COVID-19

Viral enfeksiyonların sinir sisteminde oluşturduğu yapısal ve fonksiyonel hasar nedeniyle ensefalit, toksik ensefalopati ve demyelinizan hastalıklar gibi ciddi santral sinir sistemi hastalıklarına yol açabileceği bilinmektedir (68). SARS-CoV-2, diğer yeni koronavirüsler olan

SARS-CoV ve MERS-CoV ile oluşturdukları hastalık açısından benzer özellikler göstermektedir (69, 70).

COVID-19 hastalarında klinikte baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, tat/koku almada azalma ya da kayıp gibi hafif belirtilerin yanında, epileptik nöbetler, bilinç bozuklukları, akut serebrovasküler hastalık gibi acil müdahale gerektiren ağır nörolojik bulguların da saptanmış olması SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ve MERS-CoV'a benzer şekilde santral sinir sistemini etkilediğini düşündürmüştür. Mao ve ark. (71) moleküler verifikasyonu yapılmış, akut respiratuar distres bulguları olan 214 COVID-19 hastasından 78'inde (%36,4); santral (%24,8), periferik (%8,9) ve iskelet sistemi (%10,7) semptomları ile seyreden nörolojik bulguların varlığını saptamış, ağır COVID-19 pnömonisi bulunan 88 (%41,1) olgudan 40'ında (%45,5) nörolojik semptomların eşlik ettiğine dikkat çekmiştir. Chen ve ark. (72) COVID-19 pnömonisi tanısı alan 99 hastanın %9'unda konfüzyon ve %8'inde baş ağrısı semptomları bildirmişlerdir. Li ve ark. (73) akut ensefalit belirtileri gösteren 183 çocuk hastanın 22'inde (%12) anti-Cov IgM pozitifliği saptamışlardır.

SARS CoV-2'nin geçmişte epidemilere yol açmış bu virüsler (SARS-CoV, MERS) ile benzer nörolojik semptomlara yol açması benzer nörotropik mekanizmaların kullanılabilirliğini de düşündürmüştür (74,75). Santral sinir sistemindeki glial hücreler ve nöronlar yüzeyindeki ACE II SARS-CoV-2'nin hedefi olabileceğinden, virüsün hem doğrudan viral etki hem de konağın immün cevabı üzerinden dolaylı olarak nörolojik hasara yol açabileceği düşünülmektedir (76).

SARS-CoV2'nin Nöroinvazyon Mekanizmaları

Direk Viral Etkiler

SARS-CoV-2'nin hematojen yayılım (viremi) ve transsinaptik yollarla boyunca (nöronal retrograd) yayılım olmak üzere iki temel mekanizma ile nöronal dokulara ulaştığı ve doğrudan viral hasara sebep olduğu düşünülmektedir.

Hematojen yayılım sırasında dolaşımdaki virüsün interlökinler başta olmak üzere sitokin salınımını tetiklemesi nedeniyle kan-beyin bariyerinde geçirgenliği arttırdığı ve bu yolla doğrudan nöronal hasara yol açtığı düşünülmektedir. Geçmişte SARS-CoV çalışmalarında hastaların serebrospinal sıvısında viral partiküllerin varlığının gösterilmiş olması SARS-CoV2'nin benzer şekilde kan-beyin bariyerini geçebildiğini düşündürmüştür (76,77). Nitekim Zhou ark. (78) 56 yaşındaki olguda serebrospinal sıvıda SARS-CoV 2 saptamıştır. Moriguchi ve ark. (79) bilinç bozukluğu ve konvülsiyon belirtileri

gösteren, nazofarengeal sürüntüsü negatif olan 24 yaşındaki hastada serebrospinal sıvıda SARS-CoV-2 pozitifliği saptamışlardır. Duong ve ark. (80) 41 yaşındaki kadın hastada respiratuar bulgular eşlik etmeksizin izole meningoensefalit bulguları tanımlamışlardır. Virüsün mikrosirkülasyondaki yavaş dolaşımı, kapiller endotel hücrelerindeki ACEII bağlanmasını kolaylaştırmakta ve viral partiküllerin endotel hasarı yapmasıyla, erken dönemde henüz nöronal hasar gerçekleşmeden endotelyal rüptür ile serebral kanamaya sebep olabileceği de düşünülmektedir (77).

Transsinaptik yayılımın, başlıca etmoid kemikteki kribriform plaka aracılığıyla olfaktor sinir üzerinden olduğu ve bu yayılımın hastalardaki koku almada azalma (hiposmi) ya da koku kaybı (anosmi) bulgularını desteklediği düşünülmektedir. Ayrıca nöronal hücrelerde ACE II varlığı nedeniyle viral replikasyon döngüsünün hızla başlamasıyla birlikte, erken dönemde belirgin inflamasyon olmadan demyelinizasyon ile virüsün nöronal hasara yol açabileceği düşünülmektedir (77). Geçmişteki deneysel hayvan çalışmalarında insan CoV'un intranasal inokülasyonu ile olfaktor epiteldeki bipolar hücreler aracılığıyla virüsün beyin sapındaki dorsal nükleuslara ve piriform korteksteki olfaktor nükleuslara dek ilerlediği tespit edilmiştir (81,82). Gu ve ark. (74) 8 SARS otopsisinde korteks ve hipotalamusta nöronal histopatolojik değişiklikler tanımlamışlardır. 2000'li yılların başında SARS hastalarında yapılan incelemelerde talamus ve beyin sapında viral partiküllerin varlığı gösterilmiştir. Bazı koronavirüslerin beyin sapındaki medüller kardiyorespiratuar merkeze transsinaptik yol ile yayılma eğilimi gösterdiği bilinmektedir. Dolayısıyla COVID-19 hastalarındaki akut solunum yetmezliğini anlamada, önlemede ve tedavi aşamasında nöroinvazyon olasılığı akılda bulundurulmalıdır (83). COVID-19 otopsipleri, nöroinvazyon özelliklerini anlamada kilit role sahiptir. Nöronal retrograd transportun akciğer dokusundan vagal sinir uzantıları aracılığıyla ve gastrointestinal enterik sinir sistemindeki sempatik nöron uzantıları aracılığıyla da gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Ayrıca uzun vadede virüsün direk nöronal hasarı nörodejeneratif hastalık riskini de beraberinde getirmektedir (84,85).

Konak Bağımlı Dolaylı Viral Etkiler

Virüsün dolaylı etkileri hipoksik hasar, immün hasar, ACE II ilişkili hasar ve diğer mekanizmalar olarak sınıflandırılabilir konak bağımlı hasar mekanizmalarını oluşturmaktadır.

COVID-19 hastalarında gelişen ağır hipoksemi, beyinde anaerobik metabolizma üzerinden asit birikimini arttırmakta ve sonuç olarak serebral vazodilatasyon, ödem, serebral kan akışında bozulma sebebiyle hastalarda baş ağrısı nedeni olabilmektedir. Bu durumun devamlılık göstermesi kafa içi basınç artışı ile akut iskemik inme gibi nörolojik belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir (86).

Virüse karşı sistemik sitokin yanıtı ve virüsün santral sinir sisteminde mikroglia ve astrositleri uyarmasıyla bu hücrelerden salınan lokal sitokinlerin etkisiyle beyin dokusunda inflamasyon ve hasara yol açabileceği düşünülmektedir (76,87). Poyiadji ve ark. (88) nazofarengeal sürüntü ile konfirme edilmiş bir COVID-19 hastasında radyolojik görüntülemelerde akut hemorajik nekrotizan ensefalopati bulguları saptamışlardır. Diğer viral enfeksiyonlarda da nadir olarak saptanan akut nekrotizan ensefalopatinin beyindeki sitokin fırtınasına bağlı kan beyin bariyerinde bozulma ile gerçekleştiği düşünülmektedir.

ACE II ilişkili zarar mekanizmasında virüs, Ang II düzeyini arttırmaktadır. Santral sinir sisteminde ve çizgili kas dokuda kan basıncı regülasyonu ve anti-aterosklerotik mekanizmalar açısından önemli olan düzenleyici mekanizmaların hasarına bağlı olarak, hipertansiyon riski ile serebral kanama olasılığını dolaylı şekilde arttırdığı düşünülmektedir (76,89). Conde ve ark. (82) 79 yaşındaki bir Covid-19 hastasında masif intraserebral kanama saptamış ve kanamanın, doğrudan vasküler endotel hasarı ya da ACE II ilişkili hipertansiyona bağlı gelişebileceğini bildirmişlerdir.

Santral sinir sistemindeki hücrelerin özellikleri nedeniyle, majör histokompatibilite (MHC) antijenlerinin olmayışının, virüsün eliminasyonunda sitotoksik T hücrelerinin rol oynaması sebebiyle, matür nöronlarda apoptotik süreci tetiklediği düşünülmektedir (76,90).

Sonuç olarak; COVID-19 daha önce hiç bilmediğimiz, hiç tedavi etmediğimiz bir hastalıktır. Hastalığa uygun, tanı, tedavi yöntemleri ile ilaç ve aşı geliştirme, ancak virüsün yapısal özellikleri, virüs-insan hücreleri etkileşimi ve insan immün sisteminin virüse cevabının tam anlaşılması ile mümkündür. Bütün bu bilginin kavramsallaşabilmesi, otopsi gibi bir kılavuza ihtiyaç duyar. Nitekim, tam otopsi yapılıp başlaması ile birlikte, COVID-19'a ait bilgimizin artmaya başlaması sürpriz değildir. 19. ve 20. yy boyunca modern tıp ve bir bilimsel disiplin olarak tıp bilimi büyük oranda otopsi temelinde gelişmiştir. Otopsi bize hastalıklarımızı anlatır. Bugün de otopsi, COVID-19 sınavı ile bilimsel metodun en önemli halkalarından biri olduğunu bir kez daha kanıtlamış görünmektedir.

Kaynaklar

- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virology*. 2020;92(4):418-23. doi: 10.1002/jmv.25681.
- Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerging Microbes Infections*. 2020;9(1):558-70. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019;17(3):181-92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020.
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;128(1):119-28. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.06.003.
- Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghray A, Heimberg G, Sikkema L, et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv*. 2020:2020.04.19.049254. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254>
- Chu H, Chan JF-W, Yuen TT-T, Shuai H, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020. DOI:10.1016/S2666-5247(20)30004-5
- Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Li F. Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies. *J Virology*. 2015;89(4):1954-64. doi: 10.1128/JVI.02615-14.
- 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(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 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. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annual Review Pathol*. 2011;6:147-63. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130158
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2020;15(5):700-4. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *medRxiv*. 2020:2020.04.19.20054262. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clinical Pathol*. 2020;153(6):725-33. doi: 10.1093/ajcp/aaqaa062.
- Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020:1-4. DOI: 10.1007/s00134-020-06059-6
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature rReviews Immunology*. 2020:1-8. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
- Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2015;194(3):855-60. doi: 10.4049/jimmunol.1402513.
- Huang X, Xiu H, Zhang S, Zhang G. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflammation*. 2018;2018:1264913. doi: 10.1155/2018/1264913.
- Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, Jabaudon M. A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Disease markers*. 2016;2016:3501373. doi: 10.1155/2016/3501373.
- Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immuno-thrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration; Int Review Thoracic Diseases*. 2017;93(3):212-25. doi: 10.1159/000453002.
- Pfeiler S, Stark K, Massberg S, Engelmann B. Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks. *Haematologica*. 2017;102(2):206-13. doi: 10.3324/haematol.2016.142471.
- Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology*. 2006;344(1):119-30. doi: 10.1016/j.virol.2005.09.024.

26. Schoggins JW. Interferon-stimulated genes: roles in viral pathogenesis. *Current opinion in virology*. 2014;6:40-6. doi: 10.1016/j.coviro.2014.03.006.
27. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(5):1003-8. DOI: 10.1111/jce.14479
28. 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. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
29. 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(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
30. 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(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
31. Lau ST, Yu WC, Mok NS, Tsui PT, Tong WL, Cheng SW. Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS). *Int J Cardiology*. 2005;100(1):167-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.06.022.
32. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;29:301-6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003.
33. Update: Severe respiratory illness associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)--worldwide, 2012-2013. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2013;62(23):480-3.
34. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA, 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza and other respiratory viruses*. 2017;11(5):372-93. doi: 10.1111/irv.12470.
35. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgraduate Med J*. 2006;82(964):140-4. doi: 10.1136/pgmj.2005.037515.
36. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respiratory Med*. 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
37. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230-2. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
38. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
39. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections. *medRxiv*. 2020:2020.04.17.20058545. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20058545
40. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clinical Pathol*. 2020;73(5):239-42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
41. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020:1-5. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.
42. Stanciu AE. Cytokines in heart failure. *Advances Clinical Chemistry*. 2019;93:63-113. doi: 10.1016/bs.acc.2019.07.002.
43. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
44. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Molecular Cellular Cardiol*. 2020. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.031.
45. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3633.
46. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36(1):78-80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78.
47. Pan SF, Zhang HY, Li CS, Wang C. [Cardiac arrest in severe acute respiratory syndrome: analysis of 15 cases]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese J Tuberculosis Respiratory Diseases*. 2003;26(10):602-5.
48. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA cardiology*. 2016;1(3):274-81. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0433.
49. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am College Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
50. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and

- SCAI. *J Am College Cardiol.* 2020;75(18):2372-5. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
51. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome.* 2020;14(3):247-50. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
 52. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Cardiac Failure.* 2020. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009.
 53. Mirzaei H, Ferns GA, Avan A, Mobarhan MG. Cytokines and MicroRNA in Coronary Artery Disease. *Advances in clinical chemistry.* 2017;82:47-70. doi: 10.1016/bs.acc.2017.06.004.
 54. Teijaro JR, Walsh KB, Cahalan S, Fremgen DM, Roberts E, Scott F, et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011;146(6):980-91. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015.
 55. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(5):259-60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
 56. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi.* 2014;113(3):148-54. doi: 10.1016/j.jfma.2013.12.008.
 57. Shirato K, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virology.* 2014;86(12):2146-53. doi: 10.1002/jmv.23950.
 58. Giray T, Biçer S, Küçük Ö, Çöl D, Yalvaç Z, Gürol Y, et al. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association. *Le infezioni in medicina.* 2016;24(4):340-4.
 59. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;1-3. DOI: 10.1007/s00134-020-06026-1
 60. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *European Heart J.* 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254
 61. Cellina M, Oliva G. Acute pulmonary embolism in a patient with COVID-19 pneumonia. *Diagnostic Interventional Imaging.* 2020;101(5):325-6. doi: 10.1016/j.diii.2020.04.001.
 62. Ratliff NB, Estes ML, McMahon JT, Myles JL. Chloroquine-induced cardiomyopathy. *Archives Pathol Lab Med.* 1988;112(6):578.
 63. Siqueira-Batista R, Ramos Júnior AN, Pessanha BS, Sforza-de-Almeida MP, Potsch DF. Chloroquine and cardiac arrhythmia: case report. *East African Med J.* 1998;75(2):117-9.
 64. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart rhythm.* 2015;12(10):2186-94. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.05.027.
 65. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tadros R, Steinberg C, Roberts JD, et al. Guidance on Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian J Cardiol.* 2020. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.04.003
 66. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, Boese AL, Walquist MA, Rector TS. Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin. *The Ann Pharmacotherapy.* 2016;50(11):909-17. DOI: 10.1177/1060028016660325
 67. Page RL, 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(6):e32-69. doi: 10.1161/CIR.0000000000000426.
 68. Wright EJ, Brew BJ, Wesselingh SL. Pathogenesis and diagnosis of viral infections of the nervous system. *Neurologic Clinics.* 2008;26(3):617-33, vii. doi: 10.1016/j.ncl.2008.03.006.
 69. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell host & microbe.* 2020;27(3):325-8. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
 70. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacological Sci.* 2004;25(6):291-4. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001.
 71. 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 neurology.* 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
 72. 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(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 73. Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology.* 2016;59(3):163-9. doi: 10.1159/000453066.
 74. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Experimental Med.* 2005;202(3):415-24. doi: 10.1084/jem.20050828.
 75. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. *PLoS currents.* 2013;5. DOI: 10.1371/currents.ou.tbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.

76. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
77. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS chemical neuroscience*. 2020;11(7):995-8. doi: 10.1021/acscemneuro.0c00122.
78. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel medicine and infectious disease*. 2020:101642. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101642.
79. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;94:55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
80. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain, behavior, and immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.024.
81. Dubé M, Le Coupance A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virology*. 2018;92(17). doi: 10.1128/JVI.00404-18.
82. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *J Neurological Sci*. 2020;412:116824. doi: 10.1016/j.jns.2020.116824.
83. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virology*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25728. doi: 10.1021/acscemneuro.0c00201.
84. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS chemical neuroscience*. 2020;11(9):1206-9. doi: 10.1021/acscemneuro.0c00201.
85. Esposito G, Pesce M, Seguela L, Sanseverino W, Lu J, Sarnelli G. Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV2 neuroinvasion? *Brain, behavior, and immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.060.
86. Abdenmour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. [Interaction brain-lungs]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2012;31(6):e101-7. doi: 10.1016/j.annfar.2012.04.013.
87. Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J Virology*. 2004;78(7):3398-406. doi: 10.1128/jvi.78.7.3398-3406.2004.
88. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020:201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
89. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2019;29(2):231-43. doi: 10.1007/s10286-018-0572-5.
90. Wüthrich C, Batson S, Korálnik IJ. Lack of Major Histocompatibility Complex Class I Upregulation and Restrictive Infection by JC Virus Hamper Detection of Neurons by T Lymphocytes in the Central Nervous System. *J Neuropathology Experimental Neurology*. 2015;74(8):791-803. doi: 10.1097/NEN.0000000000000218.