

COVID-19’da Akciğer Dışı Şikâyetlerle Acil Servis Başvuruları

Emergency Department Visits with Non-Pulmonary Symptoms in COVID-19

Mustafa Safa PEPELE^a,
Neslihan YÜCEL^b

^aMalatya Turgut Özal Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Acil Tıp ABD,
Malatya, TÜRKİYE
^bİnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp ABD,
Malatya, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mustafa Safa PEPELE
Malatya Turgut Özal Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Acil Tıp ABD,
Malatya, TÜRKİYE
safa.pepele@ozal.edu.tr

ÖZET 2019 yılında ilk olarak Çin’in Hubai eyaletinde başlayan ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi kabul edilen koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgınının başlangıcında öncelikli olarak solunum sisteminini hedef alan bir hastalık olduğu düşünülürken kısa süre sonra insan vücudunda birçok sistemi etkilediği ortaya çıkmıştır. Birçok hastada kardiyolojik, gastrointestinal, hepatobilyer ve nörolojik şikâyetler gelişmiştir ve birçok hasta bu şikâyetlerle acil servislere başvurmuştur. Acil servis hekimleri, tanılanmış veya tanısı konmamış bu COVID-19 hastalarının şikâyetlerini değerlendirirken bu sistemlere yönelik semptomlara dikkat etmeli ve ayırıcı tanıda COVID-19 hastalığı gözardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; ekstrapulmoner tutulum; kardiyovasküler; nörolojik; gastrointestinal

ABSTRACT While it was thought to be a disease primarily targeting the respiratory system at the beginning of the coronavirus disease-2019 (COVID-19) epidemic, which started in the Hubai province of China in 2019 and was later accepted as a pandemic by the World Health Organization, it soon emerged that it affected many systems in the human body. Many patients developed cardiological, gastrointestinal, hepatobiliary, and neurological symptoms. Many patients present to the emergency department with these symptoms. Emergency physicians should pay attention to the symptoms of these systems when evaluating the complaints of these diagnosed or undiagnosed COVID-19 patients, and the possibility of COVID-19 in the differential diagnosis should not be ignored.

Keywords: COVID-19; extrapulmonary involvement; cardiovascular; neurological; gastrointestinal.

İlk olarak 8 Aralık 2019 tarihinde Çin’in Hubai eyaletindeki bir grup hastada grip benzeri bulgularla ortaya çıkan koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) salgını 11 Mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir pandemi olarak kabul edildi. Bu hastalığın, başlangıçta öncelikle solunum sistemini hedef aldığı düşünülürken kısa süre sonra şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun insan vücudunda birçok sistemi etkilediği ortaya çıktı. Birçok hastada hematolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve hepatobilyer, renal, nörolojik, oftalmolojik, endokrinolojik ve dermatolojik belirtiler de tanımlanmıştır. Ayrıca, bu hastalığın intertisyel pnömoni, yaygın inflamatuvar sendrom, çoklu organ yetmezliği, sitokin fırtınası ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi ölümcül komplikasyonlara yol açabildiği de görülmüştür. Bu nedenle acil klinisyenlerinin mortaliteyi etkileyecek olan diğer sistemlerin tutulumuna ve komplikasyonlara dikkat etmesi gerekmektedir.

SARS-CoV-2 koronavirüs ailesinin beta grubunda yer almaktadır ve bir glikoprotein zarfı ve yüzeyini kaplayan çok sayıda polisakarit kaplı başak (s) proteini olan pozitif tek sarmallı bir RNA virüsüdür. S proteinin S1 alt biriminde yer alan konakçı hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanmaktan ve böylece hedef hücrelere viral girişi kolaylaştırmaktan sorumlu reseptör bağlanma alanı vardır.¹

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Pepele MS, Yücel N. COVID-19’da akciğer dışı şikâyetlerle acil servis başvuruları. Akkaş M, editör. Acil Tıp ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.52-60.

COVID-19 hastalığının patogenezinin çoklu organ tutulumundan ve klinik belirtilerinden sorumlu olan ACE-2 reseptörü kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal dokuların yanı sıra tip II pnömositlerde de bol miktarda eksprese edilir. Birçok organda yaptıkları bu etkiler doğrudan viral toksisite sonucu gelişen endotel hücre hasarı ve tromboinflamasyona bağlı bağışıklık tepkisinin değişmesi sonucu meydana gelmektedir.

COVID-19'lu hastalar birçok sistemde kişiden kişiye değişen bulgu ve hastalık ile acil servise başvurabilmektedir. Başlıca semptom ve hastalıklar; nörolojik (baş ağrısı, baş dönmesi, ensefalopati, Guillian-Barre, tat alamama, miyalji, anozmi ve strok), tromboembolik (derin ventrombozu, pulmoner emboli ve kateter ilişkili tromboz), renal (akut böbrek yetmezliği, proteinüri, hematüri), kardiyak (kardiyomiopati, miyokardit, miyokardiyal iskemi/injury, aritmi, kardiyojenik şok, akut korpulmonale), endokrin (hiperglisemi ve diabetik ketoasidoz), hepatik [alaninaminotransferaz, aspartataminotransferaz ve bilirübin yüksekliği, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve uluslararası düzeltme oranında (INR) uzama], gastrointestinal (ishal, bulantı-kusma, karın ağrısı ve anoreksi) ve dermatolojik (peteşi, livedoretikülaris, eritematöz döküntü, ürtiker, vezikül ve pemio benzeri lezyonlar) olmak üzere sıralanabilir.

KARDİYAK OLAYLAR

COVID-19 geçiren hastalarda miyokardit, kardiyomiopati, miyokard injury/iskemi (küçük damar vaskülit, endotelitis veya epikardiyal koroner arter hastalığı nedeniyle oluşan iskemik hasar), korpulmonale (pulmoner emboli, erişkin solunum sıkıntısı sendromu ve pnömoni), sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna bağlı miyokard iskemisi (MİS-A), kardiyojenik şok ve ani kalp durması acil serviste karşılaşılabileceğimiz kardiyak olaylardır.²⁻¹¹ Bununla birlikte, bu olası nedenlerin her birinin miyokard hasarına ve bu durumdaki olumsuz kardiyovasküler sonuçlara katkısı belirlenememiştir.

COVID-19'lu bir hastada kalp hastalığı belirtileri akut bir hastalık sürecinden veya kronik (önceden var olan) kalp hastalığının hemodinamik taleplerinden ya da kronik hastalığın akut alevlenmesinden kaynaklanabilir. Bu hastalarda, kardiyak olayların gelişmesinde rol oynayan olası mekanizmalar bozulmuş fizyolojik rezerv (kardiyovasküler ve pulmoner), bozulmuş immün yanıtı, artmış inflamatuvar yanıtı, COVID-19'un neden olduğu endotelial hasar ve ACE-2 reseptörünün aracılık ettiği etkileri içermektedir.¹²

COVID-19 hastaları geniş spekturumlu kardiyak bulgular ile acil servise başvurabilir. Bazı hastalarda kalp hastalığına ilişkin herhangi bir klinik kanıt yoktur, bazılarında

kalp hastalığı belirtisi yoktur ancak kardiyak test anormallikleri vardır (serum kardiyak troponin yükselmesi, asemptomatik kardiyak aritmiler veya kardiyak görüntüleme anormallikleri) ve bazılarının semptomatik kalp hastalığı vardır. Kardiyak komplikasyonlar arasında miyokard hasarı, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ani kalp durması dahil kardiyak aritmiler bulunur. Kalp testlerinde anormallikler olan COVID-19 hastalarının çoğunda, öksürük, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı ve nefes darlığı dahil olmak üzere tipik COVID-19 semptomları vardır. COVID-19 hastalarının çok azında kalp hastalığını düşündüren semptomlar (çarpıntı veya göğüs ağrısı gibi) mevcuttur.^{13,14} Bu semptomlara, COVID-19 enfeksiyonuna özgü önceden veya eşzamanlı semptomlar eşlik edebilir veya etmeyebilir.¹⁵ Dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar kalp dışı ve/veya kardiyak nedenlerden kaynaklanabilir.

MİYOKARDİT

Miyokardit, iskemik bir neden olmaksızın inflamatuvar infiltratlar ve miyokard hasarı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır ve en yaygın tanımlanabilir nedeni viral enfeksiyonlardır. COVID-19'a bağlı miyokardit insidansı bilinmemektedir. SARS-CoV-2 ile ilişkili miyokarditin patofizyolojisi şu an kesin açıklanamamakla birlikte konakla ilgili faktörlere ve enfeksiyon fazına (akut, subakut, kronik) bağlı olarak değişen mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar immün aracılı, otoimmün aracılı ve doğrudan virüs kaynaklıdır. İmmün aracılı miyokarditte hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık miyokard hasarına katkıda bulunur.^{16,17}

Otoimmün aracılı miyokardit, virüs aracılı hasarın ardından normalde bağışıklık sisteminden tecrit edilen kardiyak miyositlerden kriptomatik antijenlerin salınmasına yanıt olarak gelişebilir.¹⁸ Virüsler doğuştan gelen bağışıklık sisteminden kurtulduğunda, replike olur ve viral protein üretirler. Bu proteinler de hücrel apoptoz ve nekrozu teşvik ederek doğrudan miyokardiyal hasara neden olur.¹⁹ SARS-CoV-2 muhtemelen diğer viral patojenlere benzer yollarla biri yoluyla insanlarda miyokardite neden olur.^{20,21} Daha önce tartışıldığı gibi, SARS-CoV-2, yüzey ACE-2 reseptörlerini kullanarak kardiyak miyositleri istila edebilir ve doğrudan hücrel hasara neden olabilir.

Miyokarditli hastalar genellikle asemptomatik olup sadece göğüs ağrısı, yaşamı tehdit eden aritmiler veya kardiyojenik şok ile de gelebilir.²²⁻²⁴ Şu an ki elimizdeki verilere göre hangi hastalarda ciddi kardiyak komplikasyon gelişeceğini doğru bir şekilde tahmin etmek mümkün değildir. COVID-19'a bağlı miyokarditin insidansı kesin bilinmemektedir.

COVID-19 hastalarında miyokardit teşhisi diğer miyokardit tanı kriterleri ile aynıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) miyokardiyal ve perikardiyal çalışma grubunun yayınlamış olduğu miyokardit tanı kriterlerine göre miyokardit tanısı konulabilir.²⁵ Klinik olarak miyokardit şüphesi olan hastada miyokarditini teşhis etmek için hastanın kliniği, elektrokardiyogram (EKG), kardiyak belirteçler, ekokardiyografi (EKO), kardiyak manyetik rezonans ve endomiyokardiyal biyopsi kullanılır.

COVID-19 enfeksiyonunda hastaların serum troponinin değerinin artması ciddi hastalığı, miyokardiyal tutulumu ve artmış mortalite riskini gösterse de troponin yüksekliği miyokardite özgü değildir.²³ Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP), natriüretik peptikler ne duyarlı ne de spesifiktir.³ Yüksek karaciğer enzimleri, serum laktik asit ve kreatinin değeri kardiyojenik şoka bağlı uç organ disfonksiyonunu ve hipoperfüzyonunu düşündürülebilir ancak miyokardite spesifik değildir ve tanı koymada yardımcı biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Hastaların hepsinde EKG anormaldir ama spesifik bir bulgusu yoktur. Yaygın bulgular arasında ritim bozuklukları, düşük QRS voltajı (miyokard ödeme bağlı), ST segmenti ve T dalgası değişiklikleri görülür.^{26,27} İnvaziv olmayan transtorasik ekokardiyografide bulgular sol ventrikül disfonksiyonu veya biventriküler disfonksiyon, miyokardiyal ödem, perikardiyal efüzyon ve sol ventrikül trombüsü olabilir.²⁶

Kardiyak manyetik rezonans ventriküler yapıları ve işlevi değerlendirmek için mükemmel bir yöntemdir. Deneyimli bir klinisyen tarafından yorumlandığında miyokardiyal ödem ve interstiyel fibrozis dahil olmak üzere doku düzeyinde tanı sağlar.²⁶ Endomiyokardiyal biyopsi kesin miyokardit tanısını getirebilse de klinik pratikte genellikle yapılmaz. Ayrıca biyopsi için özel bir uzmanlık gerektirdiğinde her merkezde yapılamaz.

Miyokardit tedavisi, nasıl yapılacağına dair sınırlı klinik çalışmalar nedeni ile net değildir. Tedavide esas olarak ventriküler fonksiyonu ve miyokarditin etiolojisine göre standart kalp yetmezliği tedavisi, antiviral, immün modülatör ve immün baskılayıcı ajanların kullanımı önerilmektedir.²⁶ Kardiyojenik şok ile gelmiş fulminan miyokardit vakalarında inotropolar ve/veya vazopressörler, mekanik ventilasyon ve mekanik dolaşım destek (ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, ventriküler asist di-vace ve intraaortik balon pompası) öneriler arasında yer almaktadır. Ayrıca non-steroid antiinflatuar ajanların kullanımı önerilmemektedir.²⁵

COVID-19 miyokardit vakalarında ise bazı ötürler geç dönem yaygın non-spesifik immün aktivasyon olduğu fik-

rinden yola çıkarak standart kalp yetmezliği tedavisi ile birlikte yüksek doz steroid ve immün globülin IVIG kullanımının (IVIG) faydalı olacağını öne sürdüler.^{2,28-33} Bu hastalarda sinüs taşikardisinde metoprolol, verapamil ve diltiazem gibi negatif inotropik ajanlardan kaçınılmasını, non-steroidlerin verilmemesini, QT uzatan ajanlardan kaçınılmasını, kalp yetmezliği ve kardiyojenik şoktaki hastalarda mekanik dolaşım desteği, tocilizumab, sarilumab, steroid, IVIG, bradikardi pacemaker ve ventriküler taşikardide lidokain ya da meksiletin tedavisi önerilmektedir.³⁴

MİYOKARDİYAL İNJURY

COVID-19 hastalarında miyokard hasarı (MI) insidansı %7,2 ile %19,7 arasında değişmektedir.^{2,14,35-37} Miyokard infarktüsünün patofizyolojisi bu hastalarda tam olarak anlaşılacakla birlikte COVID-19'a bağlı trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve sistemik inflamatuvar yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir.³⁸ D-dimer, IL-6, diğer inflamatuvar biyobelirteçler ve toponin I yüksekliği bu teorileri desteklemektedir. Şiddetli sistemik inflamasyon akut miyokard infarktüsü (AMI) riskini artırır.^{22,39-42} Yaygın inflamasyon ve hiperkuagülabilite nedeniyle COVID-19 hastalarında AMI muhtemelen artmıştır.⁴¹ MI, yüksek serum kardiyak biyobelirteç seviyeleri veya elektrokardiyografi ve ekokardiyografi anormallikleri ile teşhis edilir. Troponin yüksekliği çoğunlukla miyokard hasarı lehinedir. Ancak, birçok viral hastalıkta olduğu gibi COVID-19 enfeksiyonunda da yükselebileceği akılda tutulmalıdır. COVID-19'lu hastalarda miyokard infarktüsü mortaliteyi 11 kat arttıran bağımsız risk faktörüdür.² Ayrıca, kardiyak enzim (Troponin I) yüksekliği olan COVID-19'lu hastalarda mortalite diğer hastalardan daha yüksek bulunmuştur.

Kardiyojenik şok, yaygın anterior MI gibi hemodinamisi bozulmuş yüksek riskli ST elevasyonlu AMI (STEMI) tedavisi tartışmalı olmakla beraber koruyucu ekipman kullanılarak anjiyokaterizasyondur. Düşük riskli STEMI hastalarında ise trombolitik tedavi iyi bir tercih olabilir. Trombolitik tedavi uygulanan ancak ağrının devam ettiği, %50 ST segment rezolusyonu oluşmayan ya da kalp yetersizliği kliniği gelişen STEMI hastalarında da "kurtarıcı" perkutan koroner girişim acilen uygulanmalıdır.⁴³ Non-ST elevasyonlu AMI'lı (non-STEMI) hastalar da ise hemodinamik olarak stabil değilse anjiyokaterizasyon önerilmektedir. Stabil hastalarda tipik klinik ve EKG bulguları mevcut olsa bile Amerikan Kardiyoloji Derneği tarafından fibrinolitik tedavi ve optimal medikal tedavi önerilmektedir.⁴³

AKUT KALP YETMEZLİĞİ VE KARDİYOMİYOPATİ

Akut kalp yetmezliği (KY) COVID-19 hastalarında enfeksiyonun ilk başvuru bulgusu olabilir. Bu hastalarda kalp yetmezliği, önceden bilinen kalp yetmezliğinin kötüleşmesi veya tanı almamış kalp hastalığı (koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi), akut hemodinamik stres (akut korpulmonale gibi), veya akut miyokardiyal hasar (AMI, stres kardiyomiyopati, sitokin fırtınası ve miyokardit gibi) gibi mekanizmalar sonucu görülmektedir.⁴⁴⁻⁴⁶ Bu mekanizmalar eş zamanlı olarak aritmi, kardiyojenik şok ve ani kardiyak ölüme neden olabilir.^{47,48} Hastanede yatan COVID-19 hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalık artmıştır. Bilinen kalp yetmezliği olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu akut dekompanze kalp yetmezliğine neden olabilmektedir.^{15,49}

COVID-19'lu hastalarda KY insidansı bilinmemektedir. Sıklıkla dekompanze kalp yetmezliği olan hastalarda troponin ve natriüretik peptid artışı olmakla birlikte COVID-19'lu hastalarda bunların yükselişinin enfeksiyona sekonder mi yoksa kalp yetmezliği nedeniyle mi arttığı net değildir. Yinede, dekompanze kalp yetmezliği olan hastalarda troponin ve natriüretik peptidler tanı da yardımcı olmakla birlikte ekokardiyografi hem ayrıca tanılarda hem de kesin tanıda daha belirleyici olabilir.⁵⁰ Bilgisayarlı toraks tomografisinde kalp yetmezliği ve akut respiratuar distres tabloları görünüm olarak karışabilmektedir.

COVID-19 hastalarında görülen kalp yetmezliğine özel tedavi kılavuzu olmayıp öneri düzeyindedir. Akut dekompanze kalp yetmezliğinde altta yatan nedene bağlı olarak sistolik fonksiyonların düzeltilmesine yönelik tedaviler ve sınırlı vakalarda da geçici ekstrakorporeal dolaşım destek önerilmektedir.⁴⁵ Hastanın klinik durumuna göre ACE inhibitörü, diüretik, beta bloker ve mineralokortikoid reseptör antagonisti tedavilerine devam edilmelidir. Bu ilaçların kesilmesini gerektirebilecek kılavuzlarda yer almış kanıt yoktur. Eşlik eden böbrek hasarı durumunda ise gereklilik halinde ilaç doz azaltımı ya da kısa süreli kesilmesi söz konusu olabilir. Bu hastalarda en dikkat edilmesi gereken konu ilaç-ilaç etkileşimleridir. Özellikle hidrok-siklorokin ve azitromisin gibi ilaçlar ileti sistemini etkileyerek QT uzamasında neden olabileceğinden monitörize edilmelidir.⁴⁵ Yine hidoksiklorokin kronik dönemde ventrikül hipertrofisine neden olabilmektedir.⁵¹ Yatan hastalarda proflaktik ve teröpatik antikoagülan tedavi önerilmektedir.⁴⁵ Kardiyak ileti sistemine etkisinden dolayı amiodaron, digoksin ve beta bloker gibi ilaçların kullanımında hastalara daha sık EKG çekilerek yakın takip gerekmektedir.

ARİTMİLER

COVID-19 enfeksiyonu sonucu gelişen spesifik ritm bozukluğu tanımlanmamış olup çalışmaların yetersiz olmasından dolayı gelişen aritmi tiplerinin sıklığı belirsizdir. COVID-19 hastalarında en sık sinüs taşikardisi görülmekte olup olası sık görülen patolojik aritmiler ise atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi ve monomorfik veya polimorfik ventriküler taşikardiler bulunmaktadır.⁵² Aritmi gelişmesinde enfeksiyona sekonder miyokardiyal hasar, akut miyokard infarktüsü, elektriksel iletim anomalileri, hipoksi ve şok (kardiyojenik ya da septik), sistemik inflamasyon, elektrolit bozuklukları (hipo/hiperkalemi, hip-magnezemi gibi), tedaviye bağlı gelişen uzun QTc, vasküler fonksiyon bozukluğu, remdesivir ve brugada sendromu ya da uzun QT'si olan hastalarda ateş risk faktörleridir.⁵³⁻⁵⁵ Yapılan çalışmalarda troponin yüksekliği ile ventriküler aritmiler arasında bir ilişki bulunmamıştır.⁴⁰ Bununla birlikte potasyum değerinin 4.5 mEq/l değerinden büyük olması ve hesaplanan QTc değerlerinde 60 ms artış olması ventriküler kökenli aritmileri tetikleyebileceği bildirilmiştir.⁵⁶ Ayrıca önemli konulardan bir tanesi QT uzama riski faktörlerinin (65 yaş üzeri, kadın cinsiyet, kalp yetersizliği nedeniyle loop diüretik kullanımı, potasyum değerlerinin 3.5 mEq/l'nin altında olması) dikkate alınarak tedavi rejimlerini düzenlemektir. COVID-19 hastalarında kısa ve uzun dönemde istenmeyen klinik sonlanımla ilişkili olan en önemli aritmi atriyal fibrilasyondur. Bu hastalarda antikoagülasyon tedavisinin başlanması için inme risk skoru hesaplanarak riskli hastalarda antikoagülan tedavinin başlanması gerekmektedir.⁵⁷ COVID-19 hastalığına bağlı bradikardi veya atriyoventriküler bloklar nadir olup tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olarak görülmektedir.⁵⁸ COVID-19 tanısından bağımsız olarak aritmik hastalar için spesifik öneri olmayıp hastanın klinik durumuna göre medikal, kardiyoversiyon, defibrilasyon ve ablasyon uygun şekilde tercih edilebilir.

HİPERKOAGÜLOPATİ

COVID-19 hastaları hiperkoagülasyona neden olan bir dizi karmaşık ve kompleks koagülasyon anormalliğine sahiptirler. COVID-19'lu hastalarda hiperkoagülabilitenin nedeni henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, Virchow tarafından tanımlanan temel süreçlerin etkili olduğu kabul edilmektedir. Direkt endotel hasarı, staza neden olan immobilizasyon ve protrombotik faktörlerdeki (Faktör 8 ve fibrinojen yüksekliği, hipervizkozite, nötrofil hücre dışı tuzakları ve dolaşan protrombotik mikropartiküller) değişikliklere bağlı meydana gelmektedir.^{11,59,60}

Tromboembolik belirtilerin spektrumu geniş olup farklı bireyler ve farklı klinik çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterdiği görülmektedir. COVID-19 hastalarında koagülasyon anormallikleri sık olarak saptanmaktadır ve hem erken hem de geç dönemde gelişebilmektedir. Genel olarak COVID-19 enfeksiyonunda hiperkoagülasyona eğilim olduğu, bu duruma bağlı olarak farklı tipte tromboembolik olayları tetiklediği görülmektedir. COVID-19'a bağlı tromboembolik olaylar venöz (derin ven trombozu ve kateter ilişkili tromboz), arteriyel tromboz (stroke, pulmoner emboli, miyokard infarktüsü, akciğerlerde mikrovasküler emboli ve ekstremitelerde arteriyel emboli), kanama (antikoagülan kullanan ve immün trombositopeni olan hastalar) ve dissemine intravasküler koagülasyon benzeri durum sayılabilir. Kanama bu hastalarda nadir olup ekstrakorperal membran oksijenizasyonu yapılan hastalarda, kafa travması, iskemi, heparin induced trombositopeni ve immün trombositopeni gelişen hastalarda kanama görülmektedir.⁶¹⁻⁶³

COVID-19'lu hastalar değerlendirilirken tam kan sayımı, trombosit sayısı, potrombin (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanı, D-dimer ve fibrinojen düzeylerine bakılmalıdır. Bu hastalarda fibrinojen, D-dimer ve Faktör 8 düzeylerinde belirgin artış gözlenirken PT ve aPTT normal veya hafif uzamıştır. Trombosit sayısı ise normal veya yüksektir. Bu değerlerin izlem sıklığı hastadan hastaya değişir.

Venöz tromboemboli profilaksisi, antikoagülasyon için bir kontrendikasyon olmadıkça (aktif kanama veya 24 ile 48 saat içinde ciddi kanama olması, heparin induced trombositopeni) hastanede yatan tüm hastalara önerilmektedir. Hastanın D-dimer düzeyine göre düşük moleküler ağırlıklı heparin (kreatin klirensine göre) kullanılmaktadır. Heparin induced trombositopenisi ve heparin induced tromboz olan hastalara düşük moleküler ağırlıklı heparin yerine fondaparinux (kreatin klirensine göre) önerilmektedir. Aktif kanama veya trombosit sayısı düşüklüğü (<30.000/mm³) nedeniyle heparin profilaksisi alamayan hastalarda mekanik profilaksi önerilir.

NÖROLOJİK OLAYLAR

COVID-19 hastalarında acil tıp klinisyenleri pulmoner ve kardiyak komplikasyonlar dışında sinsi bir şekilde ortaya çıkabilen ve mortalite ve morbidite üzerine önemli etkisi olan nörolojik komplikasyonların farkında olmalıdır. Nörolojik tutulumların etki mekanizmasında doğrudan viral nöronal hasar, ikincil bir hiperinflamasyon hasarı, enfeksiyon sonrası inflamatuvar veya bağışıklık aracılı nöronal hasar, sepsis, hiperpireksi, hipoksi, hiperkuagülabilite gibi

sebepler bu hasara tek tek sebep olabileceği gibi birlikte de neden olabilir. Nörolojik olayları periferik ve santral sinir sistemi tutulumuna göre 2'ye ayırabiliriz. Baş ağrısı, baş dönmesi, ensefalopati, guillian-barre, tat alamama, miyalji, anosmi ve stroke en sık karşılaştığımız nörolojik olaylardır.

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ BELİRTİLERİ

Miyopati

COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu miyopati asemptomatik kreatinkinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliğinden rabdomiyolize kadar değişen klinik durumlar ile karşımıza çıkabilir.^{64,65} Miyalji, halsizlik, yorgunluk semptomları COVID-19 hastalarında yaygın semptomdur. İskelet kas hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda rabdomiyoliz gelişme riski daha fazladır. Bu hastalarda yeterli sıvı tedavisi yapılmalıdır. Ancak hipoksi ve solunum yetmezliği gelişmesine neden olabilecek aşırı sıvı replasmanından da kaçınılmalıdır. İdrar çıkışı en az 0.5-1 ml/kg/saat olmalıdır.

Mekanik ventilasyon gerektiren enfeksiyonlarda klinisyenler arasında kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisinin gelişimi ile ilgili artan bir endişe mevcuttur. Non-depolarizan nöromusküler ajanların kullanımı ile bu risk artmakta ve kullanmama atrofisinin de eklenmesi ile tip 2 kas liflerinin hasar görmesi sonucunda yatalak hastaların sık görüleceği öngörülmektedir.

Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre sendromu (GBS) periferik sinir sisteminin akut-subakut başlangıçlı, immün aracılı bir bozukluğu olup genellikle bir gastrointestinal ya da üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar.⁶⁶ Enfeksiyöz etkenlerin başında campylobacter ve respiratuvar virüsler gelmekle birlikte; 2019 yılının sonlarında ortaya çıkan COVID-19 pandemisi ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve SARS-CoV-2'den korunma için geliştirilen Janssen/Johnson & Johnson aşısı uygulaması sonrasında GBS vakaları bildirilmiştir.^{67,68} COVID-19 enfeksiyonu ve Johnson & Johnson aşısı ve GBS arasında nedensel bir ilişki ortaya konulamamıştır.

Birleşik Krallık'ta yapılan bir kohort çalışmada, 2020 yılının Mart-Mayıs ayları arasındaki GBS insidansının 2016-2019 yılları Mart-Mayıs aylarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum pandemi nedeniyle alınan karantina önlemlerine bağlanmıştır.⁶⁹ İtalya'da 3 hastaneye bir ay içerisinde başvuran 1200 COVID-19 hastasından sadece beşinde GBS tespit edilirken Amerika Birleşik Devletleri'nde, 12.5 milyon doz Janssen/Johnson & Johnson aşısı sonrasında 100 vaka bildirilmiştir.^{67,68}

Abu-Rumeileh ve ark. tarafından yapılan çalışmada Temmuz 2020'ye kadar yayınlanan tüm vakaları tarayan bir çalışmada, 73 hasta değerlendirilmiş ve klasik GBS'de olduğu gibi hastaların erkek cinsiyet ağırlıklı (%68,5) ve geniş bir yaş aralığına (11-94) sahip olduğu gözlenmiştir.⁷⁰ Çoğunlukla COVID-19 semptomlarından sonra GBS belirtilerinin geliştiği gösterilmekle birlikte COVID-19 için asemptomatik vakalar da tanımlanmıştır. Klinik olarak, hastaların çoğunda diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi viral hastalığın başlangıcından 5-10 gün sonra ilerleyici, asendan motor güçsüzlük gelişir. Klinik varyantları ve elektrofizyolojik alt tiplerin dağılımları incelendiğinde ise klasik GBS'ye benzer şekilde sensorimotor ve akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatinin daha yaygın olduğu, diğer tiplerin nadir olduğu gözlenmiştir. Tanıda ilerleyici motor güçsüzlüğün yanısıra toraks görüntüleme bulguları ile solunum yetmezliği orantılı olmadığında bulbar tutulum düşünülmelidir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) albüminositolojik ayrışma vakaların yaklaşık %71'inde mevcut olup BOS SARS-CoV-2 RNA pozitifliği gösterilememiştir. Tedavide ağırlıklı olarak intravenöz immunoglobulinlerin ve daha az olarak ta plamaferezin kullanıldığı görülmekle birlikte tedavi klasik GBS'den farklı değildir. Hastaların %70'inden fazlasının çoğunlukla intravenöz immunoglobulin ile tedaviden sonra iyi bir prognoz gösterdiği, olumsuz sonuçların ileri yaşla ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 ile ilişkili GBS, klasik enfeksiyon sonrası GBS'nin çoğu özelliğini göstermektedir.^{67,70}

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ BELİRTİLERİ

Anosmi ve tat alamama COVID-19 hastalarının yaklaşık %40'ında görülmüştür.⁷¹ Başağrısı ve baş dönmesi COVID-19 hastalarında en yaygın nörolojik semptom olup Çin'de yapılan bir çalışmada 1099 hastanın %13,6'sında bildirilmiştir.^{35,72} Yine bu çalışmada, hastalığı şiddetli geçirenlerin %59'unun baş ağrısından şikâyet ettiği raporlanmıştır.³⁵

Serebrovasküler Hastalık

Akut serebrovasküler hastalık COVID-19 hastalarında görülen daha yaygın ve ciddi bir komplikasyon olmaya devam etmektedir. COVID-19'da artan D-dimer, uzamış protrombin zamanı ve yaygın damar içi pıhtılaşma ile birlikte yaygın bir inflamatuvar yanıt ve hiperkoagülabilitateye neden olur. Bir çalışmada Çin'de COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda iskemik inme oranı %5 gibi yüksek bir değer bulunmuştur.⁷³ Ayrıca önceden serebrovasküler hastalığı olanlarda azalmış serebral oksijenizasyon, iskemik inmeye neden neden olabilir. Birkaç çalışmada 50 yaşın altındaki hastalarda bazen viral enfeksiyonun seyrinden daha önce ortaya

çıkan serebrovasküler olaylar belirlenmiştir.^{74,75} Ayrıca COVID-19 pozitif inme hastalarının COVID-19 olmayan inme hastalarına göre hastane içi deliryum insidansı ve mortalite ve morbitide oranları artmıştır.⁷⁶

Ensefalit

COVID-19 hastalarında hem viral hem de belirgin otoimmün meningoensefalit bildirilmiştir.^{77,78} Toplam 610 yayın ve yaklaşık 130.000 COVID-19 hastasının incelendiği bir analizde; 138 ensefalit vakası incelenmiş ve COVID-19 hastalarındaki ensefalit insidansı %0,215 ile düşük ancak mortalite oranı %13,4 ile yüksek bulunmuştur.⁷⁷ Ancak ağır seyredenlerde insidansın daha yüksek olduğu ve ileri yaş ve eşlik eden hastalığın risk faktörü olduğu belirtilmiştir.⁷⁸ Patofizyolojisi için üç mekanizma ileri sürülmüştür: direkt sinir invazyonu, sistemik inflamasyon ve moleküler taklit.⁷⁷ Klinik olarak hastalarda öksürük, ateş, halsizlik ve nefes darlığı gibi COVID-19'a bağlı semptomların yanısıra bilinç düzeyinde azalma, bilinç kaybı, mental durum değişikliği ve epilepsi ve güçsüzlük gibi fokal nörolojik belirtiler olabilir. Çoğu hasta COVID-19'un ilk respiratuar semptomları ile gelir ve hastaneye yatışı sırasında yaklaşık 14,5 gün sonra ensefalit gelişir.⁷⁸⁻⁸⁰ Tanıda manyetik rezonans görüntüleme, BOS analizi, BOS PCR analizi ve elektroensefalografi (EEG) kullanılabilir. Bu hastaların birçoğunun glukokortikoidler, plazma değişimi ve/veya intravenöz immunoglobulin ile immunomodülatör tedaviye yanıt verdiği görülmüştür.⁸¹⁻⁸⁴

COVID-19'lu hastalarda meningoensefalitin yanısıra rombensefalit, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve akut hemorajik nekrotizan ensefalomyelit de rapor edilmiştir.⁸⁵⁻⁸⁸

Nöbet

COVID-19 ve epilepsi arasında kesin bir ilişki bildirilmemiştir bununla birlikte COVID-19'lu hastalarda ensefalit, elektrolit bozuklukları metabolik, hipoksik, toksik ensefalopatiye bağlı nöbetler gelişebilir ama bu nöbetler korkunç bir sonun habercisidir.⁸⁹

GASTROİNTESTİNAL OLAYLAR

COVID-19 enfeksiyonlu hastalar sıklıkla yorgunluk, baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, öksürük, eklem ağrısı gibi şikâyetler ile başvururlar. Ancak bu hastalar %12 ile %61 arasında ishal, bulantı-kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem bulguları ile de gelebilmektedirler.⁹⁰ Gastrointestinal bulgular tek başına olabileceği gibi diğer sistem bulguları ile de birlikte olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 RNA'sı enfekte kişilerin gayta örnekleri ve

rektal sürüntülerinde tanımlanmıştır.⁹¹⁻⁹³ Ayrıca ACE-2 reseptörünün gastrointestinal sistem epitelyum hücrelerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Bu hastalarda en sık görülen şikâyetler iştahsızlık, bulantı-kusma, karın ağrısı ve ishaldir. Nadiren mezenter iskemi ve gastrointestinal sistem kanaması da görülmektedir. COVID-19 hastalarında en sık rastlanan gastrointestinal semptom iştahsızlık olup vakaların %26,8'inde tespit edilmiştir.⁹³ Bu hastalardaki sistemik inflamasyon ve/veya gastrointestinal viral etkilere bağlı gelişmekte olup hastaların beslenmeye devam etmesi önerilmektedir.⁹⁴ Beslenmeye devam edilmediğinde intestinal lenfoid dokuda atrofi, bakteriyel aşırı çoğalma ve bakteriyel translokasyona neden olduğu gösterilmiştir.⁹⁵ Bu hastalarda bulantı-kusma prevalansı %14,9 ve karın ağrısı prevalansı %3,6 olarak saptanmıştır.⁹⁶ Bu hastalardaki karın ağrısının nedeninin hipoksemi, trombotik mikroanjyopatiye bağlı intestinal iskemi veya intestinal inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁹⁷

İshal prevalansı 10.676 hastanın (43 çalışmada) dahil edildiği meta analizde ortalama %7,7 bulunmuş-

tur.⁹⁶ Yine bu çalışmada yatan hastalardaki ishal prevalansı %10,4 ve ayaktan hastalarda %4 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda ishahin günde ortalama 6 kez olduğu, 1-4 gün sürdüğü ve kendiliğinden düzeldiği raporlanmıştır.^{98,99} COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda gastrointestinal şikâyetlerin diğer sistem bulgularından önce ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

COVID-19 hastalarında hem tedavide kullanılan ilaçlara (klorokin/hidroksiklorokin, favipiravir, tosilizumab, liponovir/ritonavir ve remdesivir) bağlı hem de hastalığın kendisine bağlı karaciğer enzimleri ve bilirübin gibi karaciğer biyokimyasal testlerinin yükseldiği saptanmıştır.^{96,100-107} COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının nedeni bilinmemektedir. Hepatositlere virusun direkt sitotoksik etkisi, sitokin fırtınası sonucu immün aracılı hasarlanma, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik mikroanjyopati, hipoksiye bağlı hepatik iskemi ve kullanılan ilaçların hepatotoksitesitesi karaciğer hasarından sorumlu tutulmaktadır.^{97,108}

KAYNAKLAR

- Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(9):1141-9.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5:802-10.
- Caforio AL, Pankuweit S, Abustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48.
- Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:628-9.
- Tsao CW, Strom JB, Chang JD, et al. COVID-19-Associated stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e011222.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel SA, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417-8.
- Fox SE, Lameira FS, Rinker EB, Vander Heide RS. Cardiac endotheliitis and multisystem inflammatory syndrome after Covid-19. *Ann Intern Med.* 2020;173:1025-7.
- Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute cor pulmonale in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e70.
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020;142:184-6.
- 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(2):120-8.
- Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44.
- Chatterjee NA, Cheng RK. Cardiovascular disease and COVID-19: implications for prevention, surveillance and treatment. *Heart.* 2020;106(15):1119-21.
- Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133:1025-31.
- 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.
- Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-stage heart failure with COVID-19: strong evidence of myocardial injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail.* 2020;8:515-7.
- Woodruff JF, Woodruff JJ. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease. *J Immunol.* 1974;113:1726-34.
- Opavsky MA, Penninger J, Aitken K, Wen WH, Dawood F, Mak T, et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of alphabeta T lymphocytes to coxsackieviral infection. *Circ Res.* 1999;85:551-8.
- Huber SA. Autoimmunity in myocarditis: relevance of animal models. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;83:93-102.
- Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52:274-88.
- Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36:78-80.
- Riski H, Hovi T, Frick MH. Carditis associated with coronavirus infection. *Lancet.* 1980;2:100-1.
- 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.
- 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.

24. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:819-24.
25. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature Reviews Cardiol.* 2021;18:169-93.
26. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e69-e92.
27. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A. Clinical research committee on myocarditis associated with influenza A(H1N1) pandemic in Japan. *Circ J.* 2010;74:2193-9.
28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4.
29. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan. *China JAMA Intern Med.* 2020;180:934-43.
30. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395:473-5.
31. Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults. *Int Heart J.* 2019;60:359-65.
32. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID 19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323:1582-9.
33. Kow CS, Hasan SS. Glucocorticoid versus immunoglobulin in the treatment of COVID-19-associated fulminant myocarditis. *Infection.* 2020;48:805-6.
34. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17:1463-71.
35. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
36. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
37. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846-8.
38. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells.* 2020;9:1652.
39. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378:345-53.
40. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8.
41. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015;313:264-74.
42. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al: American College of Cardiology's Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC'S interventional council AND SCAI. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372-5.
43. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 pandemisi ve kardiyovasküler hastalıklar konusunda bilinmesi gerekenler. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48(Suppl 1):1-87.
44. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):1-10.
45. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, Givertz MM, Lindenfeld J, Jessup M. Considerations for heart failure care during the COVID-19 pandemic. *JACC Heart Fail.* 2020;8(8):681-91.
46. Tomasoni D, Adamo M, Italia L, Branca L, Chizzola G, Fiorina C, et al. Impact of COVID-2019 outbreak on prevalence, clinical presentation and outcomes of ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Med.* 2020;21:874-81.
47. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141:1648-55.
48. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2352-71.
49. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141:1930-6.
50. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest.* 2007;131:964-71.
51. Chatre C, Roubillat F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: A systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2018;41:919-31.
52. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, 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.
53. Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap!. *Circulation.* 2020;142:7-9.
54. Gupta AK, Parker BM, Priyadarshi V, Parker J. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus.* 2020;12:e11132.
55. Amin AS, Herfst LJ, Delisle BP, Klemens CA, Rook MB, Bezzina CR, et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118:2552-61.
56. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, et al. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTcprolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 29 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95:1213-21.
57. Martínez-Rubio A, Dan GA. Cardiovascular pharmacotherapies focus: Are low doses of direct-acting oral anticoagulants justified and appropriate in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Cardiol.* 2016;11:115-7.
58. Azarkish M, Laleh Far V, Eslami M, Mollazadeh R. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J.* 2020;41:2131.
59. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:389.
60. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation.* 2020;142:1609-11.
61. Helms J, Tacquard C, Severac F, 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.
62. Patell R, Khan AM, Bogue T, et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in Covid-19. *Am J Hematol.* 2020;10.1002/ajh.25935.
63. Alonso-Beato R, Morales-Ortega A, Fernandez FJH, et al. Immune thrombocytopenia and COVID-19: Case report and review of literature. *Lupus.* 2021;30(9):1515-21.
64. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1618-20.
65. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus.* 2020;12(4):e7561.
66. Erdem Özdamar S. Guillain-Barré Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics.* 2010;3(2):58-62.
67. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382:2574.

68. U.S. FDA [Internet]. COVID-19 Update. Erişim tarihi: 13 Temmuz 2021. Erişim linki: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021>
69. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré Syndrome. *Brain*. 2021;144:682
70. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tuman H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268(4):1133-70.
71. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa330.
72. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1-9.
73. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electron J*. 2020:1-20.
74. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60.
75. Grau AJ, Bugge F, Heindl S, et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke*. 1995;26(3):373-9.
76. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*. 2020;10.1212/WNL.
77. Siow I, et al. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*. 2021;00:1-12.
78. Abenza-Abildúa MJ, Ramírez-Prieto MT, Moreno-Zabaleta R, Arenas-Valls N, Salvador-Maya MA, Algarra-Lucas C, et al. Neurological complications in critical patients with COVID-19. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(9):621-7.
79. Iltaf S Sr, Fatima M, Salman S Sr, Salam JU, Abbas S. Frequency of neurological presentations of coronavirus disease in patients presenting to a tertiary care hospital during the 2019 coronavirus disease pandemic. *Cureus*. 2020;12(8):e9846.
80. Koh JS, De Silva DA, Quek AML, Chiew HJ, Tu TM, Seet CYH, et al. Neurology of COVID-19 in Singapore. *J Neurol Sci*. 2020;418:117118.
81. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143:3104.
82. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, et al. Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019. *Ann Neurol*. 2020;88:423.
83. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav Immun*. 2020;87:155.
84. Panariello A, Bassetti R, Radice A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:179.
85. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM, et al. A first case of acute cerebellitis associated with coronavirus disease (COVID-19): a case report and literature review. *Cerebellum*. 2020;19:911.
86. Oosthuizen K, Steyn EC, Tucker L, et al. SARS-CoV-2 encephalitis presenting as a clinical cerebellar syndrome: a case report. *Neurology*. 2021;97:27.
87. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020;140:1.
88. Delamarre L, Gollion C, Grouteau G, et al. COVID-19-associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyvalent immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:1004.
89. Lu L, Xiong W, Liu D, et al. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona virus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020;61(6):e49-e53.
90. Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:629-30.
91. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1547-51.
92. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:386-9.
93. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:81-95.
94. Aguila EJT, Cua IHY, Fontanilla JAC, Yabut VLM, Causing MFP. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: impact on nutrition practices. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(5):800-5.
95. Szeffel J, Kruszewski WJ, Buczek T. Enteral feeding and its impact on the gut immune system and intestinal mucosal barrier. *Prz Gastroenterol*. 2015;10:71-7.
96. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. A review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159:320-34.
97. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:667-8.
98. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011122.
99. 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.
100. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:155-66.
101. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol*. 2013;87:3741-51.
102. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020.
103. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020.
104. 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.
105. Tocilizumab. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-.
106. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2327-36.
107. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566-74.
108. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:428-30.