

PAPER DETAILS

TITLE: Hipertansiyon Tanili Covid-19 Hastalarında Fibrinojen ve D-dimer Düzeylerinin İncelenmesi

AUTHORS: Deniz ÇEKİÇ,Ahmed Cihad GENÇ,Kubilay ISSEVER,İlhan YILDIRIM,Ahmet

NALBANT,Sümeyye ÇEKİÇ,Ahmed Bilal GENÇ,Hamad DHEIR,Selcuk YAYLACI,Ali TAMER

PAGES: 416-421

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1826428>

Hipertansiyon Tanılı Covid-19 Hastalarında Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Investigation of Biochemical Parameters in Covid-19 Patients with Hypertension

Deniz Çekiç¹, Ahmed Cihad Genç², Kubilay İşsever³, İlhan Yıldırım⁴, Didar Şenocak⁵,
Sümeyye Çekiç¹, Ahmed Bilal Genç¹, Hamad Dheir¹, Selçuk Yaylacı¹, Ali Tamer¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları A.B.D

² Sakarya Geyve Devlet Hastanesi İç hastalıkları

³ Sakarya Toyota Acil Yardım Hastanesi İç hastalıkları

⁴ Giresun Görele Op. Dr. Ergun Özdemir Devlet Hastanesi İç hastalıkları

⁵ İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları

Yazışma Adresi / Correspondence:

Deniz Çekiç

Şirinevler, Adnan Menderes Cad.Sağlık Sok No

T: +90 551 710 87 1

E-mail : decekeic@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 30.07.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 31.07.2022

Orcid :

Deniz Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-7114-9334>

Ahmed Cihad Genç <https://orcid.org/0000-0002-7725-707X>

Kubilay İşsever <https://orcid.org/0000-0002-1376-1488>

İlhan Yıldırım <https://orcid.org/0000-0003-0600-7249>

Didar Şenocak <https://orcid.org/0000-0001-9840-9004>

Sümeyye Çekiç <https://orcid.org/0000-0002-0745-1766>

Ahmed Bilal Genç <https://orcid.org/0000-0002-1607-6355>

Hamad Dheir <https://orcid.org/0000-0002-3569-6269>

Selçuk Yaylacı <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

Ali Tamer <https://orcid.org/0000-0003-2005-0737>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(3):416-421) DOI: 10.31832/smj.953008

Öz

Amaç	Kliniğimizde Covid-19 nedeni takip edilen hipertansiyon tanısı olan hastaların hastane başvurusu anında bakılan Fibrinojen, Crp, D-dimer gibi Covid-19 için hastalık progresyonu belirteçlerinin hipertansiyonu olmayan hastalara kıyasla farklı olup olmadığı ve hipertansif Covid-19 hastalarında hastalık gidişatını belirlemek için bu parametrelerin kullanımının klinik fayda sağlayıp sağlamadığını belirlemeyi amaçladık
Yöntem ve Gereçler	İç hastalıkları kliniği servis ve yoğun bakımlarında 15/03/2020 ile 15/01/2021 tarihleri arasında Covid-19 nedeni takip edilen 590 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı cinsiyeti gibi demografik verileri ile beraber laboratuvar değerleri hastane otomasyon sisteminden tarandı. Veriler SPSS programına kaydedildi ve istatistiksel analizler yapıldı. Hastalar ölüm ve şifa sağlanan hastalar olarak 2 grupta incelendi.
Bulgular	Hipertansiyonu olan 310 hastanın ortalama yaşlarına bakıldığında 69,77±17,5 iken hipertansiyonu olmayan 280 hastanın yaş ortalaması 61,04±10,6 olarak saptandı (p<0,001). Hipertansiyonu olan hasta grubunda 295 hastanın D-dimer düzeylerine bakıldığında 1270 (37-20200) ugFEU/L iken hipertansiyonu olmayan grupta 266 hastanın 875 (4-38800) (p<0,009) olarak görülmüştür. Fibrinojen düzeyleri ise hipertansif olan gruptaki 279 hastanın 434,6±143,9 mg/dl iken hipertansif olmayan gruptaki 240 hastanın 403,6±135,7 mg/dl (p=0,012) olarak saptanmıştır.
Sonuç	Hipertansiyon tanısı olan Covid-19 hastalarında yüksek fibrinojen ve D-dimer düzeyleri kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.
Anahtar Kelimeler	Covid-19; Hipertansiyon; Mortalite

Abstract

Introduction	We aim to investigate relationship between laboratory findings such as CRP, D-dimer, fibrinogen and mortality and prognosis in in Covid-19 patients with hypertension.
Materials and Methods	Total 590 Covid-19 patients were investigated in the Internal Medicine department ICU and wards in between 15/03/2020 to 15/01/2021. Patients files analysed retrospectively. Patients; age, gender, need of ward / ICU, need of intubation or renal replacement therapy, serum fibrinogen, D-dimer, CRP, procalcitonin, creatinine, HsTf, level analysed. Patients analysed in two group; patients had already hypertension and patient with no history of hypertension.
Results	Mean age of 310 patients with hypertension group was 69.77±17.5, while the mean age of 280 patients without hypertension was 61.04±10.6 (p<0.01). When the D-dimer levels of 295 patients in the patient group with hypertension were examined, it was 1270 (37-20200) ugFEU/L, while it was 875 (4-38800) in 266 patients in the non-hypertensive group (p<0.009). Fibrinogen levels were found to be 434.6±143.9 mg/dl in 279 patients in the hypertensive group, while it was 403.6±135.7 mg/dl in 240 patients in the non-hypertensive group (p=0.012).
Conclusion	High fibrinogen and D-dimer levels can be considered as a poor prognostic factor in Covid-19 patients with already had hypertension.
Keywords	Covid-19; Hypertension; Mortality

GİRİŞ

2019 aralık ayında başlayan Sars-Cov-2 adı verilen koronavirus ailesine ait olan koronavirüs nedeniyle mart 2020 ayında tüm dünyada pandemi ilan edildi ve virüsün yol açtığı hastalık Covid-19 olarak anılmaya başlandı.¹ Yaklaşık 176.000.000 kişiyi etkileyen pandemide 12/06/21 tarihi ile 3.500.000 dan fazla insanın vefat ettiği bildirilmiştir.² En sık bildirilen klinik bulgular halsizlik, nefes darlığı, ateş, öksürük, balgam, olfaktör sinir etkilenmesi ile koku kaybı olarak görülmektedir.³ Virüsle karşılaşma olduktan sonra klinik semptomlar ortalama 3-4 gün içinde başlamakta olup asemptomatik olan hastaların da bulaşıcılığının devam ettiği bilinmektedir.⁴ Klinik olarak en sık görülen ise BT (bilgisayarlı tomografi) de her iki akciğerde periferik alanlarda görülen buzlu cam dansiteleri ile seyreden pnömoni bulgularıdır.⁵ Laboratuvar bulgularına bakıldığında lenfopeni, trombositopeni görülmesi veya artmış fibrinojen, CRP, D-dimer, HsTnI, Ferritin düzeyleri hastalık ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶ Hipertansiyon tanısı olan Covid-19 hastalarında ölüm oranlarının, hastane yatışlarının ve gelişen diğer komorbiditelerin daha fazla olduğu bilinmektedir.⁷ Covid-19 da virüsün hücre içine ACE-2 reseptörü aracılığıyla tutunduğu ve ACE-2 reseptörünün hastalığın progresyonunda önemli bir yer tuttuğu da bilinmektedir. ACE-2 aynı zamanda Renin-angiotensin sisteminde (RAS) oldukça önemli bir rol almaktadır ancak RAS sistemi blokajının covid hastalarında inflamasyon baskılamaya faydalı olacağı teorik ve in situ çalışmalarda gösterilmiş olsa da Ace inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokerleri kullanımının hastalığın progresyonu ya da hastalığa yakalanma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.^{8,9}

Covid-19 hastalarında koagülopati de sık görülmektedir. Yoğun bakımda takip edilen Covid-19 hastalarında trombotik olayların görülme sıklığının %16-69 arasında olduğu raporlanmıştır hatta standart tromboprofilaksi tedavilerine rağmen Covid-19 hastalarında trombotik olayların sıklıkla görüldüğü raporlanmıştır.¹⁰⁻¹² Fibrinojen karaciğerden sentezlenen pıhtı oluşumunda görev alan fibrinin

çözünebilir öncüsü proteindir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan fibrinojen oluşan inflamasyona bağlı olarak serum düzeyi yükselmektedir.¹³ Malignitelerde, enfeksiyonlarda hatta hipertansiyon gibi kronik inflamasyona yol açan nedenlere bağlı olarak da fibrinojen düzeyleri etkilenmektedir.¹⁴ Covid-19 da da fibrinojen düzeylerinin yükseldiği ve Covid-19 da sık görülen tromboza yatkınlığa artan fibrinojen düzeylerinin katkı sağladığına dair çalışmalar mevcuttur.¹⁵ Çalışmamızda fibrinojen, Crp, D-dimer gibi Covid-19 için hastalık progresyonu belirteçlerinin hipertansiyonu olmayan hastalara kıyasla farklı olup olmadığı ve hipertansif Covid-19 hastalarında hastalık gidişatını belirlemek için bu parametrelerin kullanımının klinik fayda sağlayıp sağlamadığını belirlemeyi amaçladık

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4268 izni ile yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olup hastaların tedavisi gibi konularda müdahil olunmamıştır. İç hastalıkları kliniği servis ve yoğun bakımalarında 15/03/2020 ile 15/01/2021 tarihleri arasında Covid-19 nedeni takip edilen 590 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı cinsiyeti gibi demografik verileri ile beraber hastaların hastane başvurusu anında bakılan laboratuvar değerleri hastane otomasyon sisteminden tarandı. Veriler SPSS programına kaydedildi ve istatistiksel analizler yapıldı.

Hastaların yoğun bakım ihtiyacı durumu değerlendirilmesinde T.C Sağlık Bakanlığı Covid-19 kılavuzu ve Dünya Sağlık Örgütü kritik hastalık tanımından yararlanılmıştır. Buna göre 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 <%90, Solunum sayısı ≥ 30 /dk, PaO2/FiO2 <300, sistolik kan basıncı <90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı <65 mmHg, Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olması nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalar çalışmaya dahil

edilmiştir.16,17 Hastalar hipertansiyonu olan ve olmayan olarak 2 grupta incelendi. . Tüm analizler hipertansiyonu olan 310 hastanın verileri ile hipertansiyonu olmayan 280 hastanın verileri karşılaştırılarak yapılmıştır eksik olan laboratuvar bulguları istatistiksel analizden çıkarılmış ve istatistiksel analizin yapıldığı hasta sayıları (n) belirtilmiştir Parametrik nicel değerler için ortalama değer ve standart sapma, parametrik olmayanlar için ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Nitel değerler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Normallik testi için Shapiro-Wilk kullanılmıştır. Nitel değerlerin kıyaslanması için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik dağılımına göre nicel değerler için Mann-Whitney U ve T testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı istatistiksel analiz için kullanılmıştır.

BULGULAR

Verileri incelenen 590 hastanın 310'unun hipertansiyon tanısının olduğu saptandı. Hipertansiyonu olan hastaların ortalama yaşlarına bakıldığında $69,77 \pm 17,5$ yıl iken hipertansiyonu olmayan hastaların yaş ortalaması $61,04 \pm 10,6$ yıl olarak saptandı ($p < 0,001$). Hipertansif hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı yaklaşık 8 yaş daha fazla olarak görüldü. Cinsiyetlere bakıldığında hipertansiyonu olan hastaların %58'i erkek iken hipertansiyonu olmayan hastaların %63,5'i erkek olarak saptanmıştır ($p < 0,001$). Hipertansiyonu olan hastaların %77,7'sinin yoğun bakım ihtiyacı gelişmişken hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %63,3'ünün yoğun bakım ihtiyacı gelişmiştir ($p < 0,001$). Hipertansiyonu olan hastaların %55,4'ü vefat ederken hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %43,5'u vefat etmiştir ($p = 0,010$). Hipertansiyon tanılı hastaların %10,6'sında hemodiyaliz ihtiyacı gelişmişken, hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %7,1'inde hemodiyaliz ihtiyacı gelişmiştir ancak bu sonuç istatistiksel anlama sahip değildir ($p = 0,810$). Hipertansiyon tanısı olan hastaların %5,8'inde Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) gerekli iken, hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %5,7'sinde

CRRT gerekli olmuştur ancak bu sonuç da istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p = 0,560$). (Tablo-1)

Tablo-1. Hastaların hipertansiyonu olup olmaması durumuna göre yaş, cinsiyet, yoğun bakım yatışı, vefat durumu ve renal replasman tedavilerinin karşılaştırılması			
Değişkenler	Hipertansiyon tanısı var	Hipertansiyon tanısı yok	P
Yaş	$69,77 \pm 17,5$ (n:310)	$61,04 \pm 10,6$ (n:280)	$< 0,001$
Cinsiyet (Erkek)	180(%58,0)/310	178(%63,5)/280	$< 0,001$
YBÜ	241(%77,7)/310	177(%63,3)/280	$< 0,001$
Vefat	172(%55,4)/310	122(%43,5)/280	0,010
Hemodiyaliz	29(%10,6)/310	20(%7,1)/280	0,810
CRRT	18(%5,8)/310	16(%5,7)/280	0,560
CRRT: Sürekli renal replasman tedavisi			

Laboratuvar değerlerine bakıldığında hipertansiyonu olan hastalarda D-dimer düzeylerine bakıldığında ortalama D-dimer 1270 (37-20200) (n:295) ugFEU/L iken hipertansiyonu olmayan hastalarda 875(4-38800) (n:266) ($p = 0,009$) olarak görülmüştür. CRP düzeyleri ise hipertansiyonu olan hastalarda ortalama $109,3 \pm 86,6$ mg/L (n:295) iken hipertansiyonu olmayan hastalarda $97,0 \pm 94,5$ mg/L (n:265) ($p = 0,114$) olarak saptansa da istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Hipertansiyonu olan hastaların prokalsitonin düzeyleri ortancası ise 0,3 ng/mL (0,01-100) (n:283) iken hipertansiyonu olmayan hastalarda 0,23 (0,01-100) ng/mL (n:249) ($p = 0,090$) olarak saptanmıştır ve bu sonuçta da istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Fibrinojen düzeyleri ise hipertansif olan hastalarda ortalama $434,6 \pm 143,9$ mg/dl (n:279) iken hipertansif olmayan hastalarda $403,6 \pm 135,7$ mg/dl (n:240) ($p = 0,012$) olarak saptanmıştır. Troponin düzeyleri ise hipertansif hastaların ortancası 22 ng/L (0,1-50000) (n:291) iken hipertansif olmayan hastalarda 8 ng/L (0,0-12427) (n:259) ($p < 0,001$) olarak saptanmıştır. Kreatinine bakıldığında ise hipertansif hastaların ortancası 1,04 mg/dl (0,28-1,15) iken hipertansif olmayanlarda 0,86 mg/dl (0,37-12,66) ($p < 0,001$) olarak saptanmıştır. (Tablo-2)

Tablo-2. Hastaların hipertansiyon tanısı olup olmamasına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması			
Laboratuvar Parametreleri	Hipertansiyon tanısı var	Hipertansiyon tanısı yok	P
D-dimer Ortanca (EKD-EBD) / n	1270 (37-20200) / n:295	875 (4-38800) / n:266	0,009
CRP (Ort±SS)	109,3±86,6 / n:295	97,0±94,5 / n:265	0,114
Prokalsitonin Ortanca (EKD-EBD) / n	0,3 (0,01-100) / n:283	0,23 (0,01-100) / n:249	0,096
LDH Ortanca (EKD-EBD) / n	422 (123-10056) / n:296	385,5 (118-7925) / n:264	0,011
Fibrinojen (Ort±SS) / n	434,6±143,9 / n:279	403,6±135,7 / n:240	0,012
HsTni Ortanca (EKD-EBD) / n	22 (0,1-50000) / n:291	8 (0,0-12427) / n:259	<0,001
Kreatinin Ortanca (EKD-EBD)	1,04 (0,28-1,15)	0,86 (0,37-12,66)	<0,001
EKD: En küçük değer, EBD: En büyük değer			

TARTIŞMA

Covid-19'a bağlı ölümlerin sıklıkla akciğer kaynaklı olduğu bilinmektedir. ARDS (yetişkin solunumsal stres sendromu) en ölümcül komplikasyonu olup halen etkili bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. 18 Hipertansiyon ise dünyada yaklaşık 1,2 milyar kişiyi etkilemekte ve miyokard iskemisi, serebrovasküler kanamalar, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi ölümcül komplikasyonlara yol açmaktadır. Hipertansiyon prevalansının yaşla beraber arttığı da bilinmektedir.¹⁹ Bizim çalışmamızda da retrospektif tetkik edilen 590 Covid-19 hastasında hipertansiyonu olanlar olmayanlara göre anlamlı olarak 8 yaş daha yüksek olarak saptandı. Covid-19' da ACE reseptörünün etkin bir rol oynadığı bilinmektedir. ACE reseptörü aynı zamanda tansiyon regülasyonunda da büyük bir rol oynayan Renin-anjiyotensin sisteminin bir parçasıdır. Covid-19 da ACE reseptörlerinin aktivitesinin azaltılması ile ARDS'ye ilerleyişinin engellenmesi azaltılması fikir olarak ortaya atılmış olsa da ACE reseptör blokajı yapan ACE inhibitörleri ve ARB gibi antihipertansif ilaçların faydası olduğuna dair net bir kanıt bulunamamıştır.²⁰ Hipertansiyonun Covid-19 için risk faktörü olduğu da yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalardan bilinmektedir. 1590 hastada yapılan bir çalışmada sigara içme durumu ve yaş etkenleri eşitlendikten sonra bile diyabet, hipertansiyon ve malig-

nitesi olan hastalarda Covid-19'un ciddi hastalık geçirme ve ölüm riskinin arttığı görülmüştür.⁸ Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan hastaların %55,4'ü vefat ederken hipertansiyon tanısı olmayan hastaların %43,5'ü vefat etmiştir. Hipertansiyonu olan hastalarda ölüm oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yine bu sonuca benzer şekilde hipertansif olan hastalarda anlamlı olarak entübasyon ve yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak her ne kadar hipertansiyonun böbrek yetmezliği ile olan ilişkisi bilinse de hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında hemodiyaliz ve sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yaş ve diğer komorbid durumların Covid-19 için hali hazırda bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında hipertansif hastalarda her ne kadar ölüm oranı, yoğun bakım ihtiyacı oranı, entübasyon oranı gibi oranlar yüksek olsa da diğer faktörlerin bu duruma katkısı olabileceğini de söylemek gerekmektedir.

Laboratuvar değerlerine bakıldığında ise D-dimer bir fibrin yıkım ürünü olup Covid-19 da sık görülen komplikasyonlardan olan koagülasyon bozukluğu ve buna bağlı gelişen trombozlardan dolayı serum düzeyi yüksek bulunmaktadır. Covid-19 artmış D-dimer düzeyleri ile ölüm oranı ve komplikasyonlardaki artış arasındaki ilişki bilinmektedir.²¹ Covid-19 dışında da D-dimer yüksekliği ile kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki bilinmektedir.²² Fibrinojen de yine benzer şekilde koagülasyon sisteminde rol almaktadır ve bir akut faz proteini olup inflamasyon gibi akut ya da hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıklarda da serum düzeyinin arttığı bilinmektedir.²³ Covid-19 da artmış fibrinojen düzeyleri ile mortalite arasında ilişki bilinmektedir.²⁴ Aynı zamanda esansiyel hipertansiyon ile de D-dimer ve fibrinojen düzeyleri arasındaki ilişki de bilinmektedir.²⁵ Hipertansiyonu olan Covid-19 hastalarındaki fibrinojen, D-dimer düzeyi ve ölüm- hastalık ciddiyeti arasındaki ilişki hakkında 15/06/21 tarihi itibarı ile bir çalışma bulunmamakla beraber Covid-19 dan bağımsız olarak hem fibrinojen hem de D-dimer düzeylerinin hipertansiyonda yüksek olduğu ve ayrıca Covid-19

hastalarında hem D-dimer hem de fibrinojen düzeyi yüksekliği ile hastalık ciddiyeti ve ölüm oranı arasında ilişki bilinmektedir. Bizim çalışmamızda ise hipertansiyon tanısı olan ve Covid-19 geçiren hastalarda literatüre uyumlu olarak her iki grupta da fibrinojen ve D-dimer düzeyleri normal sınırdan yüksek bulunmuştur. Ayrıca hipertansiyonu olan hastalarda hem fibrinojen düzeyleri hem de D-dimer düzeyleri hipertansiyonu olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak hipertansiyon tanısı ve Covid-19 'u olan hastalarda fibrinojen ve D-dimer düzeylerindeki yükseklik ile ölüm ve hastalık ciddiyeti arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Hipertansiyon tanısı olan Covid-19 hastalarında yüksek fibrinojen ve D-dimer düzeyleri kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.

Çıkar İlişkisi

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 27/04/2020-E.4268 izni ile yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91: 157–160.
2. COVID Live Update: 176,146,336 Cases and 3,802,744 Deaths from the Coronavirus - Worldometer. [cited 12 Jun 2021]. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Yegorov S, Goremykina M, Ivanova R, Good SV, Babenko D, Shevtsov A, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics, and Virologic Features of COVID-19 Patients in Kazakhstan: a Nation-Wide, Retrospective, Cohort Study. doi:10.1101/2021.01.06.20249091
4. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26: 672–675.
5. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020;30: 4381–4389.
6. Chen Z, Zhang F, Hu W, Chen Q, Li C, Wu L, et al. Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. *J Clin Lab Anal.* 2021;35: e23644.
7. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet. Respiratory medicine.* 2020. p. e21.
8. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res.* 2020;158: 104906.
9. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. [COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;37: 176–180.
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191: 145–147.
11. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol.* 2020;7: e425.
12. Liittjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18: 1743–1746.
13. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005;3. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x
14. Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, Ridker PM, Buring JE, Gaziano JM. Plasma Inflammatory Markers and the Risk of Developing Hypertension in Men. *J Am Heart Assoc.* 2015;4. doi:10.1161/JAHA.115.001802
15. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18. doi:10.1111/jth.14975
16. [No title]. [cited 8 Jun 2021]. Available: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>
17. (hq) WH. COVID-19 Clinical management: living guidance. World Health Organization; 25 Jan 2021 [cited 8 Jun 2021]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
18. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care.* 2020;24: 198.
19. Doyle AE. Hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens.* 1991;4: 103S–106S.
20. Zhang X, Li S, Niu S. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS. *Postgrad Med J.* 2020;96: 403–407.
21. Hayıroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66: 842–848.
22. Lowe GDO. Fibrin D-dimer and cardiovascular risk. *Semin Vasc Med.* 2005;5: 387–398.
23. Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y, et al. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost.* 1992;68: 261–263.
24. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi:10.3390/ijms21145168
25. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1997;80: 1566–1571.