

## BÖLÜM 9

# KRONİK HASTALIKLARDA COVID-19

*Ali Kemal Oğuz, Cihan Fidan*

Bu bölümde, COVID-19 ile olan ilişkileri açısından, toplumda prevalansları oldukça yüksek olan iki önemli kronik sağlık sorunu üzerinde durulacaktır; diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT). Her iki kronik hastalık, COVID-19 pandemi sürecinde gerek kendilerinin neden olduğu gerekse tedavilerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek potansiyel riskler açısından çok sık gündeme geldi. COVID-19 ile ilgili olarak cevaplanmayı bekleyen soruların çokluğu ve mevcut bilgilerimizin de sürekli olarak güncelleniyor olması nedeniyle, aralarında DM ve HT'nin de bulunduğu kronik hastalıklar ve COVID-19'a ilişkin sorularımız için, her seferinde, güncel ve güvenilir ulusal ve uluslararası kaynak ve kılavuzları incelememiz ve dikkate almamız büyük bir önem taşımaktadır. Bölüm yazarları olarak bizler de sözlerimizin henüz başında iken, çok önemli olduğuna inandığımız bu noktayı değerli okuyuculara hatırlatmak istiyoruz. COVID-19, DM ve COVID-19 ve HT ve COVID-19 konularında başvurulabilecek ulusal düzeydeki güncel kaynakların başında, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TCSB) ile Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMĐ) ait "<https://covid19.saglik.gov.tr/>", "<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>" ve "<http://temd.org.tr/covid-19-bilgilendirme-ve-hekimler-icin-sorular>" sayfaları gelmektedir. Şimdi, sırasıyla önce DM ve arkasından HT, COVID-19 ile ilişkili özellikleri açısından, takip etme kolaylığı sağlamak üzere benzer bir ilerleyiş ve başlıklar kullanılarak incelenecektir.

### Diabetes Mellitus ve COVID-19

#### Genel Olarak Diabetes Mellitus ve Enfeksiyonlar:

Hem tip 1 hem de tip 2 DM, yetersiz kontrol edilmiş ve eskiyen olgularında daha belirgin olacak şekilde, bireyin enfeksiyonlara ve komplikasyonlarına karşı olan yatkınlığını arttırmaktadır (1). Nötrofil fonksiyonlarındaki bozukluklarla birlikte adaptif bağışıklığın hem hücresel hem de humoral bileşenlerine ait sorunların, DM olgularında belirlenen artmış deri, genitoüriner sistem ve solunum yolu enfeksiyonlarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (2,3). Spesifik olarak ise pnömoni durumunda, DM'nin artmış morbidite ve mortalite nedeni olduğu ve bu olgularda hipergliseminin kötü prognozla birliktelik gösterdiği iyi bilinmektedir (4).

Diabetik bireylerde görülen solunum yolu enfeksiyonlarına ait patojenler arasında çok sayıda bakteriyel birlikte virüsler de bildirilmiştir (3,5). Koronavirüs ailesinde yer alarak, COVID-19'un etiyolojik ajanı olan SARS-CoV-2 ile yapısal özellikleri ve patojenisi-

tesisi açısından büyük benzerlik gösteren ve 2002-2003 yıllarındaki SARS epidemisine yol açtığı bilinen SARS-CoV pnömonisi için, DM'nin artmış bir morbidite ve mortalite riski taşıdığı daha önce gösterilmiştir (6,7).

Günümüzde DM, hem gelişimine katkıda bulunan hem de bizzat kendisinin neden olduğu inflamasyonla, inflamatuvar bir sorun olarak da kabul edilmektedir (8). Diyabetik olgularda varlığı gösterilen bu inflamatuvar ortamın, aralarında enfeksiyonların da bulunduğu eş zamanlı diğer hastalık süreçlerini de modifiye ediyor olması kuvvetle muhtemeldir. Bu bilginin paralelinde olacak şekilde, pandemi sürecinin oldukça erken bir döneminde Çin'de gerçekleştirilen bir çalışma, DM'li COVID-19 olgularının inflamatuvar bir fırtınaya ve sonuç olarak da hızlı bir klinik bozulmaya daha yatkın olduklarını ortaya koymuştu (9).

### Diabetes Mellitus ve COVID-19 İlişkili Riskler:

Yukarıda değinildiği gibi DM genel olarak enfeksiyon riskini artırıyor olsa da çalışmaların çoğunda, COVID-19 olguları arasındaki DM prevalansı aynı toplumdaki genel DM prevalansına benzer olarak bulunmuştur. Burada vurgulanması gereken önemli bir nokta, COVID-19 epidemiyolojik ve klinik verilerinin nerede ise tamamına yakın bir bölümünün, topluma ait değil, hospitalize edilmiş hasta popülasyonlarına ait veriler olduğu gerçeğidir. Buna rağmen, yedi çalışmayı ve toplam 1576 COVID-19 olgusunu bir arada inceleyen bir meta-analiz, DM prevalansını %9,7 (%95 güven aralığı: 7,2-12,2) olarak bildirmiştir (10). Pandemi sürecinde en büyük sorunu yaşayan ülkelerden birisi olan ABD'ye ait bir başka veride ise, tüm COVID-19 olguları içindeki diyabetik birey yüzdesinin (%10,9), Amerikan toplumundaki diyabetik birey yüzdesine (%10,1) benzer olduğu gösterilmiştir (11). Bugün için, DM'li bireylerin SARS-CoV-2 ile artmış bir enfeksiyon riskine sahip olduklarına dair güçlü bir kanıt mevcut değildir (12).

İlgili çalışmaların büyük bir çoğunluğunda, COVID-19 gelişen DM olgularının artmış bir ağır hastalık riski taşıdığı, kötü bir prognoza ve yüksek bir mortaliteye sahip oldukları ortaya konmuştur. Toplam 24 adet araştırma yazısını ve 10.948 COVID-19 olgusunu inceleyen bir meta-analiz, DM'li olguların, diyabeti bulunmayan olgulara oranla ağır hastalık geliştirme riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu bulmuştur ("odds" oranı: 2,61; %95 güven aralığı: 1,93-3,52) (13). Daha güncel bir çalışmada, ABD'deki 88 merkezin 1.122 COVID-19 olgusuna ait veri, DM varlığının, COVID-19 enfeksiyonu mortalitesindeki dört kattan daha yüksek bir artışla olan birlikteliğine işaret etmiştir (14). Diyabetik olgularda, COVID-19 hastalık şiddetinin artarak daha yüksek morbidite ve mortalite ile seyrettiğine ilişkin güvenilir verilere rağmen, bu etkinin hangi mekanizmalar aracılığı ile geliştiğine dair çok sınırlı bilgi mevcuttur. COVID-19 ciddiyetinin artışı ile ilişkili bulunan ileri yaş, erkek cinsiyet, HT, obezite ve eş zamanlı kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) gibi diğer ilave faktörlerin, DM mevcudiyeti ile güçlü birliktelikleri gayet iyi bilinmektedir (15–17). Bununla birlikte, Çin'de 1.590 COVID-19 olgusu üzerinde gerçekleştirilen ulusal ölçekli bir çalışma, diğer risk faktörleri için yapılan ayarlamadan sonra DM'nin halen yoğun bakım ünitesine yatışı, ventilasyon desteğine olan ihtiyacı ve ölümü içeren birleşik son nokta için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (18). Burada, yine aynı soru karşımıza çıkmaktadır; DM COVID-19 has-

talık şiddetini hangi mekanizmalarla artırmaktadır? Henüz kesin olarak ve görüş birliğiyle cevaplanamamış olsa da, bu sorunun cevap bulmasında geçerli olabilecek mekanizma ve bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir (15,19,20).

**Tablo 1.** Diyabetik olgularda artmış COVID-19 hastalık şiddetinin olası nedenleri<sup>1</sup> (ilgili kaynaklardan<sup>2</sup> uyarlanarak aktarılmıştır).

• Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) aracılıklı mekanizmalar
• Furin düzey artışı (SARS-CoV-2’nin hücreye girişinde artış)
• Hiperglisemi, hipoglisemi
• İlaçlara ait etkiler (DM ve HT tedavi ajanları)
• İmmün yanıt (doğal, adaptif) anormallikleri
• İnflamatuvar ortam (artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri)
• Komorbiditeler (obezite, HT, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı)
• Plazmin(ojen) düzey artışı (SARS-CoV-2 virülans artışı)

<sup>1</sup> Alfabetik sıraya göre

<sup>2</sup> (15,19,20)

Diyabetik COVID-19’lu bireylerde, kan şekeri kontrolünün ve bu kontrole ait bir belirleyici olan HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin hastalık şiddeti ve hastalığa bağlı mortalite ile olan ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunluğu, iyi kan şekeri kontrolünün ve hedefte ya da hedefe yakın (HbA<sub>1c</sub> <%7,5) HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin olumlu prognoz, daha kısa süreli hastane yatışı ve yine daha düşük mortalite ile birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur (14,21). Birçoğunun retrospektif tasarımlı çalışmalara ait olduğu söz konusu bulgular değerlendirilirken, diyabetik olgularda şiddetli COVID-19 seyri ile yüksek kan şekeri değerleri arasında çift yönlü bir ilişkinin bulunabileceği hatırlanmalıdır. Her şeye rağmen, enfeksiyon öncesi döneme ait kan şekeri kontrolünün COVID-19 prognozu üzerinde tesirli olduğu düşünülmektedir. Literatürde yer alan ve uzun süreli kan şekeri kontrolü ile COVID-19 ilişkili prognoz arasında bir ilişki ortaya koymayan tek çalışma, Fransa’da 53 merkezde ve 1.317 olgu üzerinde gerçekleştirilen, bir ulus ölçekli gözlemsel çalışmadır (22).

Tüm COVID-19 olguları dikkate alınarak yapılan incelemelerde, yüksek serum ferritin, laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kardiyak troponin I ve D-dimer düzeyleri ile lenfopeni mevcudiyetinin, şiddetli hastalık seyri ile birliktelik gösterdiği ortaya konmuştu (23,24). Kendisinin de bizzat proinflamatuvar ve protrombotik bir durum yarattığı bilinen DM’nin söz konusu olduğu COVID-19 olgularında, diyabetik olmayan gruba oranla, daha yüksek CRP, ESH, IL-6, ve D-dimer düzeyleri ile daha yüksek nötrofil/lenfosit oranları belirlenmiştir (9,25). Yine aynı diyabetik COVID-19 olgu grubunda, daha şiddetli hiperglisemi ve transaminaz yüksekliği, daha yüksek radyolojik pnömoni skorları ve daha yüksek mortalite hızları da gösterilmişti (9).

COVID-19 pandemisi sürecinde hem dünyada hem de ülkemizde, birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, diyabetik olguların takip ve tedavileri ile ilgili süreçlerde de bazı

aksaklıklar yaşanmaktadır. Burada özellikle hem ilgili sağlık hizmetine ulaşım hem de tedavi ajanlarının düzenli ve yeterli miktarda temini konularında yaşanan zorluklar kasdedilmektedir. Sonuçta, daha önceki kriz dönemlerinde kazanılan tecrübeler, hem pandemi süresince hem de pandemi sonrası dönemde, artmış oranda diyabet ve diyabet tedavisi ile ilgili komplikasyonlarla karşılaşacağımızı öngörmektedir (26). Bunların dışında, egzersiz olanaklarından mahrumiyet, diyet tedavisinin sürdürülmesi ile ilgili olarak yaşanan aksamalar ve hastalık kaygısı ile ilişkili psikolojik stres yukarıda bahsi geçen faktörlere eklenirse, COVID-19 pandemisi sürecinde, diyabetik olgularda kan şekeri regülasyonunun hedeflere ulaşarak gerçekleştirilmesinin ne kadar zor olacağı açıkça ortaya çıkmaktadır (27).

### **Diyabet Olgularında COVID-19:**

Diyabetik COVID-19 olguları diyabeti olmayan olgularla benzer semptomlar geliştirmektedir (28). COVID-19 olgularının büyük çoğunluğu, 2-14 günlük (medyan 5 gün) bir inkübasyon süresini takiben öksürük, ateş, nefes darlığı ve daha seyrek olarak da bulantı/kusma, karın ağrısı ve diyare semptomları ile başvurmaktadır (29,30). Olguların bir kısmında, 7-10 gün civarında devam eden ateşli dönemi takiben, hızlı klinik bozulma ile karakterize bir hastalık evresi izlenebilmektedir. Bu evrede oksijen saturasyonu değerlerindeki önemli düşüşler karakteristiktir. Guo ve arkadaşları, DM'li 24 COVID-19 olgusunu diyabetik olmayan bir grupla karşılaştırdıklarında, DM'li grupta başlangıç semptomlarının daha hafif olabileceğini, bu grupta ateşin daha seyrek olarak belirlenebileceğini ve geç evrede ortaya çıkabilen klinik bozulmanın da beklenenden daha hızlı gelişebileceğini gösterdiler (9). Bilindiği üzere, SARS-CoV-2 virüsünün hücre içine girişi sırasında reseptör olarak kullandığı Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), aralarında akciğerler, kalp ve böbreklerin bulunduğu kritik bazı organlarla birlikte pankreasta da ifade edilmektedir (20). Bu durum, henüz ispatlanmamış olsa da, neden olacağı organ zedelenmesi ve insülin eksikliği aracılığı ile, bazı COVID-19 olgularında belirlenen glisemik kontrol bozulmasına, şiddetli hiperglisemi tablosuna ve ilgili hiperglisemik komplikasyonlara yol açıyor olabilir (31).

COVID-19 şüpheli DM'li olgularda tanı için kullanılan yöntemler ve algoritma, tüm şüpheli olgularda kullanılanlar ile aynıdır. Eserin yayına hazırlandığı dönem (Temmuz 2020) itibarı ile, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı için kullanılan altın standard tanı testi, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ile viral genomun gösterilmesi şeklindedir. Erken enfeksiyon dönemine ait sensitiviteyi düşük olsa da, daha hızlı, daha ucuz ve daha yaygın kullanım imkanı sunan IgM aracılı hızlı tanı testleri de bu dönemde kullanıma girmiş durumdaydı (32).

COVID-19 pandemi süreci devam ederken farkına varılan önemli bir nokta, bazı olgularda tekrarlanarak alınan rRT-PCR örneklerinden birisinin, zaman zaman ise her ikisinin de negatif olarak sonuçlanmasına rağmen, bu olguların karakteristik COVID-19 pnömonisine ait bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularını sergiliyor olmalarıydı. Bu özellik, evrensel olarak kabul görmese de, COVID-19 tanısında rRT-PCR negatif olgular durumunda BT'nin bir değeri olabileceğine dair bir görüş oluşmasına neden oldu (33).

### COVID-19 Pandemisi Sürecinde Diyabet Yönetimi:

COVID-19 pandemisi sürecinde DM'li olguların yönetimi, I. DM'li olguların SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunması, II. Enfeksiyonu olmayan DM'li olguların olağan hayatları sırasındaki yönetimi, III. COVID-19'lu diyabetik bireyin hastane içindeki yönetimi ve IV. COVID-19'lu ağır hasta diyabetik bireyin yoğun bakım ünitesindeki yönetimi başlıklarında incelenebilir.

Daha önce değinildiği gibi DM varlığı, SARS-CoV-2 ile artmış bir enfeksiyon riski oluşturmamaktadır. Bununla birlikte DM varlığında, COVID-19 ilişkili morbidite ve mortalite kesin olarak artış göstermektedir. Bu nedenle, diyabetik bireylerin SARS-CoV-2 ile enfekte olmaktan korunabilmeleri ve COVID-19 pandemi sürecinde iyilik durumlarını koruyabilmeleri için takip etmeleri gereken öneriler, birçok ulusal ve uluslararası kuruluş / uzmanlık derneği tarafından yayınlanmıştır. Diyabet hastalarının bu iki önemli başlıkta uyması gerekenler, TEMD'nin "<http://temd.org.tr/covid-19-bilgilendirme-ve-sikca-sorulan-sorular>" sayfasında güncel bilgiler eşliğinde sunulmaktadır. Zorunlu olmadıkça kalabalık ortamlardan kaçınılması, ev dışına çıkılırken standartlara uygun bir cerrahi maskenin usulüne uygun bir şekilde mutlak olarak kullanılması, maske kullanılıyor olmasına rağmen en az 1,5 metrelik sosyal mesafenin tüm bireysel karşılaşmalarda korunması ve su-sabun ya da özel olarak hazırlanmış el dezenfektanları ile el hijyeninin etkili bir şekilde sağlanması, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunma yöntemlerinin başında gelmektedir.

COVID-19 pandemi sürecinde, enfeksiyonu olmayan DM olgularının günlük yaşamları sırasındaki yönetimleri ile ilgili öneriler Tablo 2'de özetlenmiştir (15,20).

Diyabetik bir bireyin COVID-19 geliştirmiş olmasından endişe ediliyorsa, ilk yapılması gereken, en hızlı şekilde tanının konması/kesinleştirilmesidir. Bu amaçla kullanılacak yaklaşım, yukarıda da değinildiği üzere, herhangi bir COVID-19 şüpheli olguda kullanılacak tanınal yaklaşımla tamamen aynıdır. Özellikle asemptomatik ya da minimal semptomları olan DM'li COVID-19 olgularının mutlak hospitalizasyonu zorunlu olmasa da, önemli ölçüde artmış morbidite ve mortalite riski nedeniyle, sağlık hizmeti kaynakları izin veriyorsa, COVID-19'lu diyabetik olguların hastane içinde tedavi edilerek izlenmeleri önerilmektedir (20). Evde tedavi ve takibine karar verilen diyabetik COVID-19 olgularının mevcut (olağan) DM tedavilerini sürdürmeleri tavsiye edilmiştir (20). Burada önem kazanan nokta, ister hastane dışında isterse hastane içinde tedavi ediliyor olsun, hastaya verilecek olan COVID-19 spesifik tedavinin mutlaka, yerel sağlık otoritesince benimsenen ve kullanılması önerilen şemaya uygun olarak verilmesi gerekliliğidir. Söz konusu protokoller, dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de zaman içinde değişen bilgilere göre güncelleniyor olduğundan, bu konudaki en güncel uygulamalar TCSB'ye ait ilgili sayfadan ("<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>") öğrenilmelidir.

COVID-19 tanılı diyabetik olgu hastaneye kabulünü takiben hızlı bir şekilde, yüksek riske ait klinik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirilir (Tablo 3) (15). Hospitalize edilen DM'li COVID-19 olgularında diyabet yönetimini konu alan konsensüs raporlarının büyük çoğunluğu, bu olgularda metformin ve sodyum-glukoz taşıyıcısı 2 inhibitörü (SGLT2i) tedavilerinin kesilmesini (artmış asidoz, dehidratasyon ve öglisemik

**Tablo 2.** COVID-19 pandemi sürecinde, enfeksiyonu olmayan diyabetik olgunun yönetimine ait öneriler (ilgili kaynaklardan<sup>1</sup> uyarlanarak aktarılmıştır).

• Yerel sağlık otoritesinin SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmak için uygulanmasını istediği tedbirlere harfiyen uyulması
• Mevcut (olağan) DM tedavisinin aksatılmadan aynı şekilde sürdürülmesi
• Evde glukoz takibinin sıklaştırılması, gerektiğinde idrarda keton incelemesi
• Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) ve anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB) tedavilerinin kesilmeden ya da değiştirilmeden sürdürülmesi
• Düzenli kullanılan ilaç ve malzeme için yeterli miktarların el altında bulunduğundan emin olunması
• Sürdürülmesi önerilen diyabetik diyet için gerekli gıda temini süreçlerinin güven altına alınması
• Yeterli hidrasyonun sürdürülmesi (yaklaşık olarak 2.500 mL/gün)
• Sosyal mesafenin korunması ile ilgili kurallara ve diğer koruma tedbirlerine uyularak, düzenli fiziksel aktivitenin sürdürülmesi (ortalama 5.000 adım/gün)
• Olağan kontrollerin (rutin göz kontrolleri dahil) ertelenmesi, hekimle görüşmeler için telefon ya da internet aracılı görüşme metodlarının kullanılması; bununla birlikte, düşürülemeyen yüksek kan şekeri (>300 mg/dL), yeni tanı almış tip 1 ve gestasyonel DM, görme keskinliğini ani olarak azaltan göz yakınması, diyabetik ayak gelişimi ve akut koroner sendromu düşündürülen göğüs üzerinde şiddetli baskı hissi ve /veya ağrı durumlarında, vakit geçirmeden sağlık hizmeti sunucusu ile yüz yüze görüşme
• COVID-19 ile uyumlu yakınmalardan ya da bulgulardan herhangi birinin (öksürük, ateş, nefes darlığı, bulantı/kusma, karın ağrısı, diyare) gelişimi durumunda, hızla sağlık hizmeti sunucusuna başvurma

<sup>1</sup> (15,20)

ketoasidoz riskleri?), insülin dışındaki diğer antidiyabetik tedavi ajanlarının dikkatli olarak ve yakın takiple kullanılmasını (özel kontrendikasyonlarına dikkat edilerek), hiperglisemiden olduğu kadar hipoglisemiden de kaçınılmasını (artmış aritmi, kardiyovasküler olay ve mortalite riski) ve bu hedefe yönelik olarak, bazı deneysel COVID-19 tedavi ajanlarının (örneğin, hidroksiklorokin) sergileyebileceği olası antidiyabetik etkilerin dikkatli bir şekilde monitörize edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (15,20,34,35). Sık (gerekirse sürekli) kan şekeri takibi ve sıkı glisemik kontrol bu olgularda vurgulanmaktadır (36). Çeşitli endişelere rağmen, ikna edici kanıtların yokluğu ve koruyucu olabileceklerine dair bazı bulguların da mevcudiyeti nedeniyle, diyabetik olguların ilaç şemalarında oldukça sık yer alan renin-anjiyotensin sistemi blokörlerinin (ADEİ, ARB), COVID-19'lu diyabetik olgularda kullanılmalarının sürdürülmesi önerilmiştir (15,20,34).

Tüm COVID-19 olgularında olduğu gibi DM'li COVID-19 olgularında da solunum yetmezliği, dolaşım yetmezliği, troponin yüksekliği ve aritmi ile çoklu organ yetmezliğine ait belirti ve bulgular, olgunun yoğun bakım ünitesine alınarak takip ve tedavisi için uyarıcıdır. COVID-19'lu erişkin hastaların tedavisine dair, TCSB Halk Sağlığı Genel Mü-

**Tablo 3.** COVID-19 durumunda yüksek riske ait klinik ve laboratuvar özellikler.

YÜKSEK RİSKE AIT KLİNİK ÖZELLİKLER	YÜKSEK RİSKİN LABORATUVAR BELİRLEYİCİLERİ
(Diyabetes mellitus)	Lenfopeni (<800/ $\mu$ L)
Yaş >50	Yüksek CRP (>40 mg/L)
Erkek cinsiyet	Yüksek kreatinin / hGFH <60 mL/dk
Hipertansiyon	HbA <sub>1c</sub> >%7,5 / hiperglisemi
Kardiyovasküler hastalık (KAH, SVO, PAH, KKY)	Anormal AKG sonucu
Kronik (obstrüktif) akciğer hastalıkları	Yüksek troponin
Kanser (tedavisi)	Yüksek BNP
İmmünoşüpresif hastalık (KBH) / ilaç tedavisi	Yüksek D-dimer (>1000 ng/mL)
Obezite	Yüksek ferritin (>500 ng/mL)
Tütün kullanma	Yüksek CK

AKG: arter kan gazı; BNP: B tipi natriüretik peptid; CK: kreatin kinaz; CRP: C reaktif protein; HbA<sub>1c</sub>: glikolize hemoglobin; hGFH: hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı; KAH: koroner arter hastalığı; KBH: kronik böbrek hastalığı; KKY: konjestif kalp yetmezliği; PAH: periferik arter hastalığı; SVO: serebrovasküler olay.

dürlüğü'nün Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması olarak yayınladığı 31 Temmuz 2020 tarihli (internet üzerinden 01 Ağustos 2020 tarihinde ulaşılmıştır) "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi" rehberi ("<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>"), 12. sayfasında, yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalara ait özellikleri tanımlamıştır. Bu özellikler Tablo 4'de yer almaktadır.

**Tablo 4.** Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken COVID-19'lu hastalara ait klinik ve laboratuvar özellikler (ilgili kaynaktan<sup>1</sup> aynı şekilde alınmıştır).

• Dispne ve solunum distressi
• Solunum sayısı $\geq$ 30/dk.
• PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300
• Oksijen ihtiyacında izlemde artış
• 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO <sub>2</sub> <%90 veya PaO <sub>2</sub> <70 mmHg
• Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya olağan SKB'den 40 mmHg'dan fazla düşüş veya ortalama arter basıncı <65 mmHg), taşikardi >100/dk.
• Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünoşüpresyon varlığı
• Troponin yüksekliği ve aritmi
• Laktat >2 mmol/L
• Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi deri dolaşım bozuklukları

<sup>1</sup> ("<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi.html>")

FiO<sub>2</sub>: fraksiyone inhale oksijen; PaO<sub>2</sub>: arteriyel oksijen basıncı; SKB: sistolik kan basıncı; SpO<sub>2</sub>: "pulse" oksimetrik oksijen saturasyonu.

Yoğun bakım ünitesine alınarak tedavi edilmesine karar verilen COVID-19'lu diyabetik olguların kan şekeri düzenlenmesinde önerilen tek tedavi ajanı, intravenöz infüzyonla kullanılacak olan regüler/kristalize insülinidir (15,20,35). Kan şekeri değerlerine ait dalgalanmaların sık görüldüğü COVID-19'lu diyabetik kritik olgularda, insülin tedavisinin mutlaka bir infüzyon pompası aracılığı ile verilmesi, eğer imkan dahilinde ise sürekli kan şekeri monitörizasyonu uygulanması ve hipoglisemi ile hiperglisemiden kaçınılması da önerilmiştir (15,20,35). Bu olgularda tüm oral antidiabetiklerin, subkütan enjeksiyonla kullanılan insülin tedavisinin ve diğer subkütan kullanımlı antidiabetik ajanların kesilmesi gerekmektedir. Hastanede tedavi edilen COVID-19'lu diyabetik olgularda olduğu gibi, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen olgular durumunda da ADEİ/ARB tedavilerinin sürdürülmesi tavsiye edilmiştir (15,20,34,35). Burada vurgulanan, bu ajanların kullanılması sırasında aralarında ciddi hipotansiyon, hiperpotasemi ve akut böbrek zedelenmesinin bulunduğu kontrendikasyonlara dikkat edilmesi gerekliliğidir.

### **Diyabet ve COVID-19'a Ait Henüz Cevaplanmamış Sorular:**

COVID-19 pandemi süreci tüm dünya ülkeleri için sarsıcı bir süreç olmuştur ve bu etkisi halen devam etmektedir. SARS-CoV-2 virüsü ve oluşturduğu COVID-19'a dair bilinmeyenler, klasik korunma tedbirlerinin dışında halen etkili bir aşısının bulunmayışı ve başarı ümidiyle kullanılan tedavi ajanlarının halen deneysel olma özelliklerinden ileriye geçememiş olmaları bir araya geldiğinde, önümüzdeki dönemin, ideal bilimsel araştırma düzenleri kullanılarak gerçekleştirilecek çalışmalar için bir hayli zorlu olacağını düşündürmektedir. Gerçekten de, pandeminin başlangıcından günümüze kadar geçen süre, kontrollü çalışmalar yapılması için neredeyse hiç fırsat vermemiştir (37,38). Halen devam eden çalışmalar büyük ölçüde, SARS-CoV-2'nin kendisinin ve yaşam/enfeksiyon siklusunun tanınmasına, etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesine ve çeşitli deneysel tedavi ajanlarının tedavi başarılarının ve güvenlik profillerinin belirlenmesi ve karşılaştırılmasına yöneliktir. Bu durum, COVID-19 seyrinde komorbiditelerin ve bu komorbiditelere ait tedavilerin, enfeksiyon seyrindeki etkileri ile ilgili çalışmaların sayıca sınırlanması sonucunu doğurmaktadır.

SARS-CoV-2 tarafından oluşturulan COVID-19 ile DM arasında, günümüzde ulaşılmış bilgilerle iki yönlü olduğuna inanılan etkileşime dair henüz cevaplanmamış çok sayıda soru mevcuttur. Bu sorular arasında ön plana çıkanlar, Tablo 5'de özetlenmeye çalışılmıştır.

### **Hipertansiyon ve COVID-19**

#### **Genel Olarak Hipertansiyon ve Enfeksiyonlar:**

COVID-19 pandemi dönemine kadar, HT'nin tek başına, herhangi bir enfeksiyon hastalığına ait morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırdığına dair kayda değer bir bilgi mevcut değildi. Bununla birlikte, aralarında bazı viral hastalıkların da bulunduğu çeşitli enfeksiyon hastalıkları, HT ve ateroskleroz gelişimi ile ilgili olarak suçlanmışlardı (39–42). İlk kez Fang ve arkadaşları tarafından "The Lancet Respiratory Medicine" isimli dergide 11 Mart 2020 tarihinde elektronik olarak yayınlanan bir editöre mektup, HT ve



**Tablo 5.** Diyabet ve COVID-19 arasındaki olası etkileşime ait cevaplanmayı bekleyen sorular (ilgili kaynaklardan<sup>1</sup> uyarlanarak aktarılmıştır).

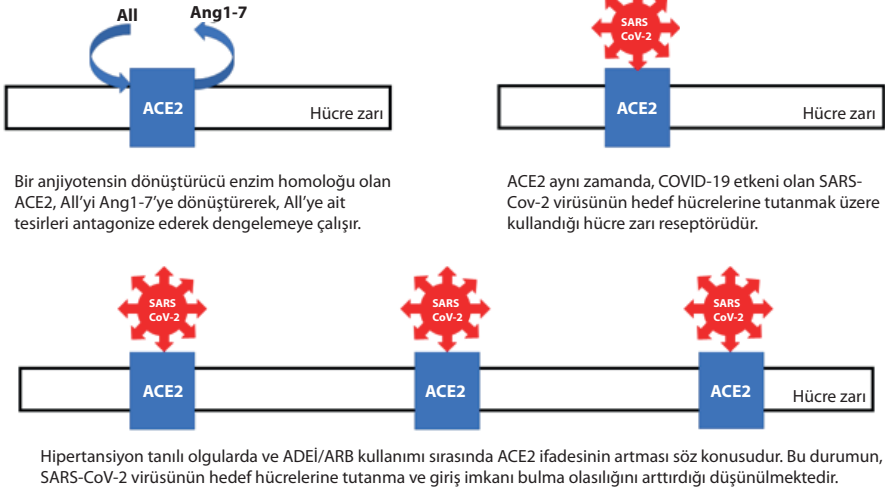
• DM'nin COVID-19 seyrinde oluşturduğu artmış morbidite ve mortaliteden sorumlu mekanizmalar
• DM ile COVID-19 etkileşiminde, tip 1 ve tip 2 DM açısından fark bulunup bulunmadığı
• Kan şekeri regülasyonunun, hedeflere ulaşılarak gerçekleştirildiği iyi regüle DM olgularında COVID-19 seyir özellikleri
• Antidiyabetik ajanların SARS-CoV-2 bulaşı ve COVID-19 seyri üzerindeki olası etkileri
• ADEİ/ARB'lerin SARS-CoV-2 bulaşı ve COVID-19 seyri üzerindeki olası etkileri
• COVID-19 tedavisi için kullanılan ajanların, kan şekeri regülasyonu üzerindeki olası etkileri
• SARS-CoV-2'nin pankreas adacık hücreleri ve DM seyri üzerindeki olası etkileri
• COVID-19 pandemi sürecinde kan şekeri regülasyonu hedefleri
• COVID-19 pandemi sürecinde DM'li olguların takibi için yeni yöntemler
• COVID-19 pandemi sürecinde DM'li olguların psikososyal desteklenmesine dair yeni yaklaşımlar

<sup>1</sup> (19,20)

DM sorunları olan hastaların COVID-19 için artmış bir riske sahip olabileceği ihtimalini ortaya koydu (43).

### Hipertansiyon ve COVID-19 İlişkili Riskler:

İnsanda patojenik koronavirüsler (SARS-CoV ve SARS-CoV-2), hedef hücrelerine tutunabilmek için reseptör olarak, akciğer, barsak, böbrek ve kan damarları epitel hücreleri tarafından ifade edilen ACE2 isimli hücre zarı proteinini kullanırlar (44) a novel coronavirus (2019-nCoV). Bilindiği gibi ADEİ ve ARB'ler, hipertansiyon tedavisinde tercih edilerek kullanılıyor olmalarına ilave olarak, DM durumunda renoprotektif etkileri ve konjestif kalp yetmezliği durumunda da aralarında yeniden şekillenmeyi ("remodelling") önleyici etkilerinin de yer aldığı çok sayıdaki koruyucu tesirleri nedeniyle yaygın kullanım endikasyonuna sahip ilaç molekülleridir. Renin-anjiyotensin sisteminin vazoprotektif ve antiproliferatif aksında yer alan ACE2 ifadesinin, hipertansiyon hastaları ile ADEİ ve ARB tedavisi sırasında (hayvan deneylerinde 3-5 kat) artıyor olması, hem hipertansif bireylerde hem de bu moleküllerle tedavi edilmekte olan olgularda COVID-19 için bir risk artışı olasılığını gündeme getirmiştir (43,45). Bu potansiyel etkinin nasıl ortaya çıkıyor olabileceği Şekil 1'de şematize olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Başlangıçta makul görülen ve halen üzerinde çalışma ve tartışmaların sürdüğü bu hipoteze rağmen, günümüze kadar, HT ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasında nedensel bir bağlantı gösterilememiştir.



**Şekil 1.** ACE2, SARS-CoV-2 ve aralarındaki olası etkileşimler.

Çok sayıda çalışmaya ait bulgular tutarlı olarak, HT mevcudiyeti ile COVID-19'a ait morbidite ve mortalite artışı arasında güçlü bir birlikteliği göstermiştir (46). Çin'den yayınlanan ve 201 kesinleşmiş COVID-19 pnömoni olgusunu inceleyen retrospektif tasarımlı bir çalışma, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştiren olgularda komorbidite olarak HT'nin ARDS geliştirmeyen olgulara oranla belirgin olarak daha yüksek (sırasıyla %27,4 ve %13,7) olduğunu ortaya koymuştur (47). Bir başka Çin kaynaklı ve yine retrospektif tasarımlı çalışma, 1.099 kesin tanı COVID-19 olgusunu incelemiş ve ciddi olmayan 926 olgu ile ciddi seyirli 173 olguda HT prevalanslarını sırasıyla, %13,4 ve %23,7 (tüm olgularda %15) olarak raporlamıştır (48). Amerika Birleşik Devletleri New York şehri bölgesinde, COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan 5.700 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, HT %56,6 oranıyla en yüksek prevalansa sahip komorbidite olarak bulunmuştur (49). Daha önce DM ve COVID-19 ilişkili riskler değerlendirilirken değinildiği gibi, bugünkü bilgilerimizi sağlayan çalışmaların nerede ise tamamı, topluma ait verileri değil, hospitalize edilen COVID-19 olgularına ait verileri yansıtmaktadır. İlave olarak, HT'nin karakteristik olarak ilerleyen yaşla prevalansı belirgin olarak artan bir sağlık sorunu olması ve aralarında aterosklerotik kalp ve damar hastalıklarının, konjestif kalp yetmezliğinin ve kronik böbrek hastalığının bulunduğu birçok diğer COVID-19 ciddiyetini ağırlaştırıcı komorbiditenin önemli bir risk faktörü oluşu, HT'nin tek başına COVID-19 ilişkili morbidite ve mortaliteyi ne kadar etkiliyor olduğunu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Eğer bağımsız bir risk faktörü olarak HT, COVID-19 ilişkili morbidite ve mortaliteyi tek başına artırıyor ise, cevaplanmayı bekleyen önemli bir soru da bu etkiyi hangi mekanizmalarla ortaya çıkarıyor olduğudur. Burada henüz, yukarıda kısaca değinilen ACE2 aracılıklı olası mekanizma(lar) dışında çok fazla ipucu bulunmamaktadır. İleri yaşın bizzat kendisi, ilerleyen yaşla ortaya çıkan bağışıklık yanıtı zayıflaması ve bu yaş grubunda prevalansları önemli şekilde artan diğer komorbiditeler bu değerlendirme sırasında mutlaka akılda tutulmalıdır.

### Hipertansiyon Olgularında COVID-19

Diabetik COVID-19 olguları için geçerli olduğu gibi, hipertansif COVID-19 olguları durumunda da enfeksiyonun klasik semptom ve bulguları değişmiyor olarak görülmektedir. Benzer şekilde, COVID-19 tanısı için kullanılan algoritma ve standart tanı testleri de aynı şekilde kullanılmaktadır. Dünya genelinde olduğu gibi, ülkemizde de ("<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>"), COVID-19 seyirinde komorbid durum olarak HT mevcudiyeti, hastaneye yatırılarak izlem ve tedavi gereksinimine işaret etmektedir (Tablo 3).

### COVID-19 Pandemisi Sürecinde Hipertansiyon Yönetimi:

Li ve arkadaşları tarafından yapılarak "JAMA Cardiology" isimli dergide yayınlanan, 1178 COVID-19'lu hospitalize edilmiş olguyu inceleyen bir çalışma, ADEİ ya da ARB kullanımının, COVID-19 olgularında hastalık şiddetinin artışı ya da mortalite ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur (50). İlave olarak, daha önceki yıllara ait ve ACE2'nin SARS-CoV enfeksiyonu ve ARDS durumunda koruyucu rol oynayabileceğine ait yayınlanmış olan bulgular, ADEİ ve ARB'ler üzerindeki bulutları önemli ölçüde dağıtmaya yetti (51,52).

COVID-19 pandemisinin erken döneminde oluşan şüphe ve endişeye ve halen devam eden çalışmalara rağmen, günümüze ait öneri, HT tedavisi için, COVID-19 öncesi dönemde geçerli yönerge/rehber önerilerinin takip edilmesi şeklindedir (43,50,53). Bir başka ifade ile HT olgularına, mevcut tedavilerine aynı şekilde devam etmeleri ve kullandıkları ilaçlar arasında ADEİ ya da ARB'ler varsa, bu ilaçları bırakmamaları veya değiştirmemeleri önerilmiştir (54). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) Hipertansiyon Konseyi de ADEİ ve ARB kullanımı ile ilgili olarak yayınladığı basın bildirisinde, "ADEİ ve ARB grubu ilaçların COVID-19 salgınında zararlı etkileri olabileceğine dair ve ADEİ ve ARB tedavilerinin COVID-19 enfeksiyonu riski nedeniyle kesilmesi için herhangi bir klinik ya da bilimsel kanıt olmadığını" vurgulamış ve "hastalara ve doktorlara kullandıkları antihipertansif tedavilere devam etmelerini" önermiştir.

### KAYNAKLAR

1. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care* 2018; 41:513–21.
2. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26:259–65.
3. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:3–13.
4. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang H-H, Schonheyder HC, Sorensen HT. Type 2 Diabetes and Pneumonia Outcomes: A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2007; 30:2251–7.
5. Klekotka RB, Mizgała E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83:401–8.
6. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med* 2020; 28:174–84.

7. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006; 23:623–8.
8. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes Mellitus and Inflammation. *Curr Diab Rep* 2013; 13:435–44.
9. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3319.
10. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94:91–5.
11. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:382–6.
12. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020; 43:867–9.
13. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis* 2020;11:668.
14. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14:813–21.
15. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D, et al. Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. *Diabetes Care* 2020; 43:1695–703. A
16. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020; m1198.
17. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020; jmv.26237.
18. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55:2000547.
19. Gupta R, Hussain A, Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74:864–70.
20. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendra-nathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020; 63:1440–52.
21. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31:1068-1077.e3.
22. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020; 63:1500–15.
23. 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. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130:2620–9.

25. Hess K, Grant P. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost* 2011; 105:S43–54.
26. Fonseca VA, Smith H, Kuhadiya N, Leger SM, Yau CL, Reynolds K, et al. Impact of a Natural Disaster on Diabetes: Exacerbation of disparities and long-term consequences. *Diabetes Care* 2009; 32:1632–8.
27. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatry* 2020; 33:e100213.
28. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162:108142.
29. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39:1011–9.
30. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 128:104386.
31. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:1017–32.
32. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:747–56.
33. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *Am J Roentgenol* 2020; 214:1280–6.
34. Ceriello A, Standl E, Catrinou D, Itzhak B, Lalic NM, Rahelic D, et al. Issues of Cardiovascular Risk Management in People With Diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care* 2020; 43:1427–32.
35. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:546–50.
36. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162:108118.
37. Reisman J, Wexler A. Covid-19: Exposing the Lack of Evidence-Based Practice in Medicine. *Hastings Cent Rep* 2020; 50:77–8.
38. Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, Gurrarn PR, Stevens RW, Razonable RR. Treatment Considerations for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1454–66.
39. Vercellotti GM. Microbes, inflammation and atherosclerosis: will old pathology lessons guide new therapies? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2001; 112:215–22; discussion 222-3.
40. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Jr, Rundek T, Boden-Albala B, et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens* 2010; 28:1413–21.
41. Sanidas E, Papadopoulos DP, Velliou M, Tsioufis K, Barbetseas J, Papademetriou V. Human Immunodeficiency Virus Infection And Hypertension. Is There a Connection? *Am J Hypertens* 2018; 31:389–93.
42. Hui J, Qu Y, Tang N, Liu Y, Zhong H, Wang L, et al. Association of cytomegalovirus infection with hypertension risk: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128:586–91.
43. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8:e21.
44. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Gallagher T, editor. *J Virol* 2020; 94.

45. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res* 2017; 125:21–38.
46. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens* 2020; 33:373–4.
47. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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.
48. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708–20.
49. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052.
50. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5:825.
51. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11:875–9.
52. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017; 21:234.
53. Cure E, Cumhuri Cure M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020; 14:349–50.
54. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *JAMA* 2020; 10.1001/jama.2020.4812.