SEBHA UNIVERSITY JOURNAL OF PURE & APPLIED SCIENCES VOL.22 NO. 4 2023
DOI: 10.51984/JOPAS.V22I4.3160

مجلة جامعة سبها للعلوم البحتة والتطبيقية
Sebha University Journal of Pure & Applied Sciences

Journal homepage: http://www.sebhau.edu.ly/journal/jopas

دراسة تأثير الاصابة بفيروس كورونا (كوفيد- 19) على معدل الدي دايمر(D-Dimer) في بعض المرضى بمنطقة براك الشاطئ

*انتصار رمضان محمد والبشير محمد يحمد

قسم المختبرات الطبية، كلية التقنية الطبية، جامعة وادي الشاطئ، ليبيا

الملخص

الخلفية: الاصابة بفيروس كورونا (كوفيد-19) من أكثر الاصابات شدة والتي انتشرت في نهاية العام 2019 حيث اودت بحياة الملايين من البشر خصوصا من كبار السن، يصيب هذا الفيروس الجهاز التنفسي ثم ينتشر ويسبب العديد من الاعراض ومن تم العديد من المضاعفات.

الهدف: هدفت الدراسة إلى معرفة تأثير الاصابة بفيروس كورونا على تركيز الدي دايمر (D- dimer) ومقارنة تلك المعدلات للمرضى بعد المعالجة السريرية والدوائية.

المواد وطرق العمل: جمعت عدد 50 عينة دم من المرضى المصابين بفيروس كورونا ولا يعانون من أي امراض مزمنة مثل ارتفاع ضغط الدم والسكري او غيره من الامراض التي يمكن ان يرتفع معها معدل هذا البروتين. تراوحت اعمارهم بين 35- 70 عاما، و25 عينة لأشخاص اصحاء لا يعانون من أي امراض استخدمت كعينات ضابطة. تم قياس الدي دايمر لجميع العينات. تم تحليل النتائج احصائيا باستخدام برنامج التحليل الاحصائي Minitab16 وذلك لمعرفة الفروق بين الاصحاء والمرضى، والمرضى قبل وبعد العلاج الدوائي.

النتائج : أظهرت نتائج الدراسة ان المصابين يعانون من ارتفاع في معدل الدي دايمر حيث كان متوسط تركيزه العام لجميع الحالات 0.923 ± 0.124 ميكروجرام/مل حيث قورنت بنتائج الأشخاص الغير مصابين بالفيروس الذي لم يتجاوز 0.1 ميكروجرام/مل لوحظ وجود فروق احصائية معنوية (قيمة P <0.05)، و ترافق هذا الارتفاع مع ظهور العديد من الاعراض. كما أظهرت النتائج أن هناك فروق معنوية احصائية بين متوسط تركيز الدي دايمر قبل العلاج (0.942±0.1 ميكروجرام/مل) وبين متوسط تركيزه بعد العلاج (0.456 ± 0.09 ميكروجرام/مل) حيث قورنت النتائج تلك مع المعدل الطبيعي لعينات الاشخاص الغير مصابين بالفيروس (الاصحاء ظاهريا) حيث كان متوسط الدي دايمر (0.142 ± 0.03 ميكروجرام/مل).

الخلاصة: خلصت نتائج الدراسة الى أن فيروس كورونا يؤثر تأثيراً سلبياً على معدل الدي دايمر (D-dimer) حيث يزداد معدله عند المرضى، الا أن العلاج السريري والدوائي يؤدي الى انخفاض معدله الى المستوى الطبيعي وذلك بسبب علاج الالتهابات الناجمة عن الفيروس.

الكلمات المفتاحية:

فيروس كورونا
D-dimer
كوفيد-19
المتغيرات البيوكيميائية
العلاج

A study of the effect of infection with the Corona virus on the D-Dimer rate in some patients in Brack Alshati city

*Entesar Rammadan, Albashir M A Yhmed

Medical laboratory sciences, Faculty of medical Technology, Wadi Alshati University- Libya

A B S T R A C T

Background: Corona virus infection (Covid-19) is one of the most severe infections that spread at the end of the year 2019, and killed millions of people, especially the elderly. This virus infects the respiratory system and spreads and causes many symptoms and complications.

Objective: The study aimed to know effect of virus on the D-dimer concentration, and compare these rates for patients after clinical and pharmacological treatment.

Keywords:

D-dimer
corona virus
covid-19
biochemical changes
treatment

*Corresponding author:
E-mail addresses: mentesar67@gmail.com, (A. M. A. Yhmed) A.yhmed@wau.edu.ly

Article History : Received 19 March 2023 - Received in revised form 25 May 2023 - Accepted 17 June 2023

Materials and Methods: blood samples were collected from patients those did not suffer from any chronic diseases such as high blood pressure, diabetes or other diseases that could cause an increase in the concentration of this protein. Their ages ranged between 35-70 years, and 25 samples of healthy people who did not suffer from any diseases were used as control samples. Dimers were measured for all samples. The results were analysed statistically using the Minitab16 statistical analysis program in order to find out the differences between healthy and patients before and after treatment.

Results: The results of the study showed that, the concentration of D-dimer in patient group was 0.923 ± 0.124 micrograms/ml, while it was 0.1 micrograms / ml in control group. Statistically it was significant increase in D-dimer in patient group when compared to the control group ($p \leq 0.05$) , this rise was associated with the emergence of many symptoms. The results also showed that there were statistically significant differences between the concentration of dimer before treatment (0.942 ± 0.1 micrograms/ml) and its concentration after treatment (0.456 ± 0.09 micrograms / ml).

Conclusion: The results of the study concluded that the Corona virus negatively affects the D-dimer rate, as its rate increases in patients, but clinical and pharmacological treatment leads to a decrease in its rate to the normal level compared to the treatment of infections caused by the virus.

المقدمة

فيروس كورونا، Coronavirus أو كوفيد-19 (COVID-19):

يُعرف أيضًا باسم المرض التنفسي الحاد المرتبط بفيروس كورونا المستجد 2019، هو مرضٌ تنفسي إنتاني حيواني المنشأ، يُسببه فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (سارس كوف 2)، هذا الفيروس قريبٌ جدًا من فيروس سارس.[1]. اكتُشف الفيروس المستجد لأول مرة في مدينة ووهان الصينية عام 2019، وانتشر حول العالم منذ ذلك الوقت مسببًا جائحة فيروس كورونا العالمية. ومنذ بداية الجائحة والى العام 2021، تم الإبلاغ عن أكثر من 328،649،355 مليون إصابة بفيروس كورونا في كافة دول العالم، مما أدى إلى أكثر من 5،541،890 مليون حالة وفاة. وتُقدر نسبة عدد الوفيات إلى عدد الإصابات المشخصة بنحو 3.4% لكنها تختلف تبعًا للعمر ووجود أمراض أخرى.

تركيب فيروس كورونا المستجد:

فيروسات كورونا هي مجموعة من الفيروسات تنتمي لعائلة Coronaviridae و فيروس كورونا المستجد SARS-COV2 تم تضمينه بشكل أساسي ضمن عائلة Corona viridae.[2] بناءً على مظهر التاج الذي يظهر تِحت المجهر الإلكتروني بواسطة الخصائص الكيميائية وطبيعة تضاعف هده الفيروسات حيث يتكون فيروس كورونا من غشاء بروتيني يبلغ قطره من 50-200 نانومتر يغلف الحمض النووي الخاص بالفيروس RNA وهو عبارة عن شريط مفرد Single Strand موجب الحس Positive sense وكباقي الفيروسات التاجية فيروس كورونا المستجد يتكون من أربعة أنواع من البروتينات البنيوية تسهم في تكوين هيكل الفيروس

- بروتين الغشاء membrane يسمى بروتين M.
- بروتين الغلاف Envelope يسمى بروتين E.
- بروتين الكابسيد النووي Nucleocapsid يسمى بروتين N.
- بروتين S، الذي يعرف ببروتين الحسكة Spike وهو يشكل النتوءات الشوكية spike glycoproteins الموجودة على سطح غلاف الفيروس الجلايكوبروتيني membrane glycoprotein وتمنحه الشكل التاجي المرصع المميز [3].

طرق انتقال فيروس كورونا:

أظهرت عمليات البحث عن المصدر الرئيسي لعدوى هذا الفيروس إن سوق وهان للمأكولات البحرية هو الأصل حيث ان الحالات الأولية يعتقد أنها مرتبطة بالتعرض المباشر للحيوانات المصابة في السوق و في 22 يناير 2020 أعلن ان فيروس كورونا الجديد منشأه الخفافيش البرية الخازن الطبيعي4] [5] ، حيث ان الخفافيش هي المستودع للعديد من الفيروسات الحيوانية المنشأ التي تصيب البشر و حتى الآن لم تحديد العائل الوسيط الذي تسبب في نقل الفيروس للإنسان قد يكون هدا العائل حيوان أليف أو بري أو لحم حيواني تم أكله إما في الوقت الحالي الشكل الرئيسي لانتقال العدوى هو البشر حيث تشير الدلائل إلى أن الفيروس ينتقل عن طريق رذاذ الشخص المصاب عن طريق الكحة والعطس [6]. .

تؤكد الأبحاث ان الاتصال الوثيق المطول هو عامل الخطر لانتقال الفيروس و إن خطر العدوى أعلى بكثير في المخالطين ضمن الأسرة الواحدة مقارنة بالمخالطين للمصابين من خارج الأسرة [7].

قد يحدث الانتقال أيضًا بشكل غير مباشر من خلال الأسطح المصابة أوالملوثة و من الممكن أيضاً ان ينقل الفيروس من المصابين بدون أعراض إلى الأصحاء، ومع ذلك فإن المصدر الأكثر شيوعًا للعدوى هم الأشخاص الذين تظهر عليهم الأعراض[6], [7].

الفسيولوجية المرضية لفيروس كورونا غير مفهومة لحد الآن ولكن تجرى العديد من الدراسات بشكل واسع لفهم الإمراضية الخاصة بهده الفيروسات وخاصة فيروس كورونا المستجد وذلك للحد من انتشاره. أن أول منفذ للاتصال بفيروس كورونا المستجد هو الرئتان، كما قد يستهدف الكلى [8].

بمجرد دخول الفيروس جسم الإنسان، يتعين على كوفيد-19 اقتحام خلايا الجسم من أجل البقاء والتكاثر. ويتضمن دخول كوفيد-19 تفاعل البروتين الشوكي الفيروسي مع بروتين مستقبل الخلية المضيفة على سطحها، وقد وردت إفادات حول الأنزيم المحول الإنجيوتنسين (ACE2) بأنه البروتين المستقبل المضيف لفيروس كورونا على غرار فيروس سارس [9].

أعراض الاصابة بالفيروس:

تتضمن الأعراض الشائعة للمرض الحمى والسعال وضيق النفس، أما الآلام العضلية وإنتاج القشع وألم الحلق فليست أعراضًا شائعة. في حين تسلك معظم الإصابات مسارًا حميدًا قليل الأعراض، يتطور عدد منها إلى أشكال أكثر خطورة مثل ذات الرئة الشديدة والاختلال العضوي المتعدد. في حين أن غالبية الحالات المصابة تعاني من أعراض خفيفة، لكن

المصابين بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) Acute respiratory distress syndrome قد يعانون من فشل في عدد من الأعضاء، وصدمات إنتانية، وجلطات دموية. تتراوح المدة الزمنية الفاصلة بين التعرض للفيروس وبداية الأعراض من يومين إلى 14 يومًا [10]. بمعدل وسطي هو خمسة أيام. لوحظ ضرر طويل الأمد للأعضاء (على وجه الخصوص الرئتين والقلب)، وهناك قلق بشأن عدد كبير من المرضى الذين تعافوا من المرحلة الحادة من المرض ولكنهم ما زالوا يعانون من مجموعة من الأعراض - بما في ذلك الإرهاق الشديد وفقدان الذاكرة والمشكلات الإدراكية الأخرى [11]، وحمى خفيفة وضعف العضلات وضيق التنفس، وأعراض أخرى لعدة أشهر بعد الشفاء..

طرق انتشار الفيروس

ينتشر الفيروس في العادة بين الأشخاص أثناء الاتصال الوثيق بينهم، غالبًا عبر قطرات صغيرة من الرذاذ تنتج عن طريق السعال والعطس والتحدث. تسقط هذه القطرات عادةً على الأرض أو على الأسطح بدلا من السفر عبر الهواء لمسافات طويلة. في الحالات الأقل شيوعا، قد يصاب بعض الأشخاص بالمرض عن طريق لمس الأسطح الملوث ثم لمس وجههم. يكون الفيروس أكثر قابلية للعدوى خلال الأيام الثلاثة الأولى بعد ظهور الأعراض [12]..

التشخيص Diagnosis

التشخيص السريري للمرض Clinical diagnosis of disease

يُشتبه بالإصابة بمرض السارس عند الأشخاص الذين يعانون من أي من الأعراض بما في ذلك حمّى ابتداء من 38 درجة مئوية ومن الممكن ان تصل إلى 43 درجة مئوية. هناك الكثير من الاعراض التي يمكن ان تشخص بها الاصابة بالفيروس من بين هذه الاعراض الصداع الشديد الحمى المتدرجة من ارتفاع في درجات الحرارة من فترة لأخرى هذه الاعراض تتشابه مع اعراض لأمراض اخرى لذا فإن التشخيص المعملي له الاهمية والدور الكبير في تشخيص الاصابة بهذا الفيروس [13]..

التشخيص المعملي Laboratory diagnosis

طريقة التشخيص المعيارية هي إجراء مسحة (PCR) Polymerase chain reactionمأخوذة من البلعوم الأنفي أو من الحلق. يمكن تشخيص الإصابة أيضًا من خلال جمع الأعراض وعوامل الخطر مع التصوير المقطعي المحسوب للصدر الذي يبدي علامات ذات الرئة[14]..

تعتبر تقنية البي سي آر من التقنيات الهامة جدا التي يمكن ان تشخص بها الاصابة بالأمراض الفيروسية جميعا ومن ضمنها الاصابة بفيروس الكوفيد – 19 لهذا عمل العالم على استخدام هذه التقنية واعتمادها في تشخيص الاصابة بالفيروس بالإضافة للتشخيص باستخدام هذه التقنية تم استخدام تقنية التفاعلات بين الجسم المضاد والمستضد وهذه التقنية تعتبر تقنية مناعية وهي اقل دقة من تقنية البي سي آرPCR [15].

الدي دايمر D-Dimer

يعتبر دي دايمر جزء من بروتين الفيبرين هو عبارة عن بروتين له دور في عملية التجلط عندما يتعرض وعاء أو النسيج الدموي لإصابة تتسبب بالنزيف يبدا الجسم بعملية تسمي تكوين جلطة دموية في مكان الإصابة للحد من النزيف وإيقافه تنتج هذه العملية خيوط من البروتين يدعي الفيبرين والتي تتشابك معا لتشكيل شبكة من الفيبرين تساعد هده الشبكة بالإضافة إلى الصفائح الدموية على تثبيت جلطة دموية في مكان الإصابة حتى يتوقف النزيف اذا استمر النزيف يودي إلى تهديد الحياة[16]..

بمجرد توقف النزيف يقوم الجسم بسلسلة من الخطوات في الاتجاه الاخر لتفتيت الجلطة باستخدام انزيم يسمي البلازمين يتم تفتيت الجلطة إلى قطع صغيرة تسمي بمنتجات تحلل الفيبرين تتكون من قطع مختلفة الحجم من الفيبرين المتشابك وأحد المنتجات النهائية لتحلل الفيبرين يسمي دي دايمر [17]..

إشارات الدراسات الحديثة التي توثق التغيرات المعملية للمرضى الذين يعانون من COVID -19 المؤكدة الى ان D-dimer المرتفع قد يكون مرتبطا بتطور المرض COVID -19 ثم الابلاغ عن زيادة مستويD dimer في المرضى الذين يعانون من COVID -19 الذين ثم ادخالهم الى وحدة العناية المركزة بشكل ملحوظ [18] [19].

لوحظ تدهور سريع في حالات زيادة D dimer بشكل ملحوظ اثناء تقدم المرض، في هذا الصدد ينبغي النظر في الانصمام الرئوي بعد انفصال التخثر الوريدي العميق وفور التأهب لاسيما عندما يظهر على المرضى مظاهر سريرية مثل الانخفاض السريع في ضغط الدم، والتدهور المفاجئ الأكسجين، وضيق التنفس [20]..

تستخدم فحوصات D dimer بشكل شائع في الممارسة السريرية لاستبعاد وتشخيص تجلط الاوردة العميقة او الانسداد الرئوي، ويشير D dimer الى زيادة خطر تجلط الدم غير طبيعي [21]..

المواد وطرق العمل

أجريت هذه الدراسة على عدد 50 عينة من اشخاص مصابون مترددين على مستشفى براك العام لتلقي العلاج، حيث سحبت عينة دم من أولئك الاشخاص في الفترة بين15 من شهر اغسطس الى 15 من شهر سبتمبر الى 15 من ديسمبر للعام 2021 وذلك لغرض اجراء اختبار D- dimer.

تم سحب 05 مل من كل مريض أثناء فترة الاصابة بالفيروس وكما سحبت عينة لنفس المريض بعد تماثله للشفاء أي بعد الاعلاج مباشرة وذلك لغرض متابعة العلاج. تم تقدير كل من D- dimer.

قياس D-dimer :

بعد الحصول على المصل للعينات تم تقديره باستخدام جهاز I-chroma , وذلك باستخدام عينة المصل .

النتائج والمناقشة:

تأثير الاصابة بالفيروس على مستوى الدي دايمر D-Dimer

من خلال البيانات التي جمعت لعدد نتائج 50 شخص مصاب بفيروس كوفيد-19 وعدد 25 شخص غير مصاب بالفيروس ، تبين من خلال الدراسة ان اغلب الاشخاص المصابين بالفيروس اظهرت نتائج الدي ديمر ارتفاعا ملحوظا في تركيز هذا البروتين عن المعدل الطبيعي حيث درست نتائج لأشخاص تراوحت اعمارهم بين 35-70 سنة ولا يعانون من أي امراض سابقة مثل ارتفاع ضغط الدم و السكري او غيره من الامراض التي يمكن ان يرتفع معها معدل هذا البروتين.

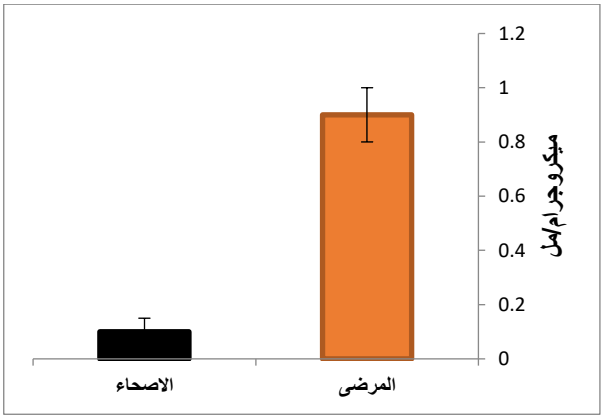
من خلال البيانات المدرجة في استبيان الدراسة ومن خلال نتائج التحاليل لهؤلاء المرضى (عدد 50 مصاب) لوحظ بأن هؤلاء المرضى لا يعانون من أي اصابة مرضية اخرى التي يمكن بدورها ان تؤدي الى ارتفاع الدي دايمر، يعتبر هذا البروتين بروتينا طبيعيا ينتج من تفكك الفيبرين الى جزيئات صغيرة تسمى D-dimer.

ان قياس مستوى D-Dimer وبعض عوامل التجلط من المراحل المبكرة لاكتشاف المرض ويمكن ان يكون جيد او مفيد في السيطرة على بعض

الامراض من بينها الاصابة بفيروس covid-19 كما ان لها فائدة في السيطرة على المرض او اعراض المرض والتحكم في المضاعفات وخطورة حدوثها[22].

العديد من الدراسات اشارت الى ان مستويات D-Dimer في البلازما تستخدم كمؤشر استرشادي لمرض فيروس كورونا. إن الآثار الناتجة عن المستويات المرتفعة من هذا البروتين تعتبر دليل من الادلة القطعية والدالة على اثار الاصابة بالفيروس [23].

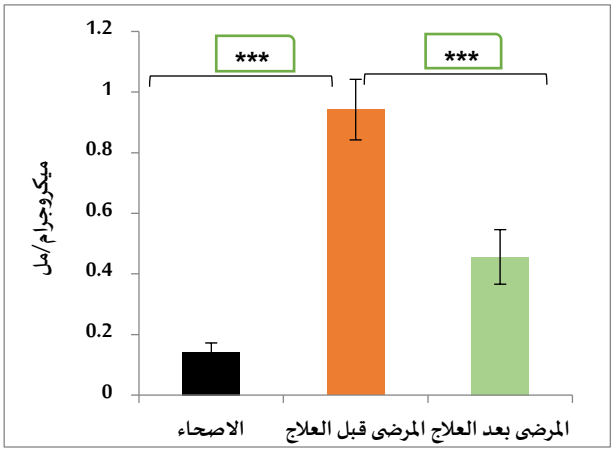
يدل ارتفاع D-Dimer إلى زيادة شديدة في تخثر الدم لدى المرضى المصابين بـ Covid-19، كما تشير الدراسات الى ان هناك الكثير من الاسباب التيمن بينها نقص الاكسجة نتيجة لإصابة الرئتين بالإضافة الى الالتهابات الناجمة عن العدوى الفيروسية المصحوبة بالاستجابة العدائية وعدم كفاية التحكم في الاستجابة المضادة لتلك الالتهابات. حالة من المصابين بالفيروس يعانون من ارتفاع في معدل الدي دايمر حيث كان متوسط تركيزه العام لجميع الحالات 0.923 ± 0.124 ميكروجرام/مل وهذا يعتبر مرتفع عن المعدل الطبيعي لعينات الاشخاص الغير مصابين بالفيروس الذي لم يتجاوز 0.1 ميكروجرام/مل كما هو موضح بالشكل1. ومن خلال النتائج التي قورنت مع دراسات سابقة لوحظ ان هذا الارتفاع مرض ناجم عن الاصابة بالفيروس [24].حيث ترافق هذا الارتفاع مع ظهور العديد من الاعراض التي من بينها الوهن الشديد، ضيق التنفس مع اضطراب شديد في ضربات القلب حسب ما اوضح في التشخيص السريري للأطباء المعالجين للحالات.



شكل رقم (1) يبين متوسط تركيز الدي دايمر للأصحاء والمرضى

تأثير العلاج على مستوى الدي دايمر D-dimer في الدم

من خلال استبيان الدراسة ونتائج تحليل الدي دايمر بعد اسبوع من العلاج ومن تلقي حقن التي تزيد من سيولة الدم والتي تعمل على تكسير الجلطات الدموية وتحد من تكون جزيئات الدي دايمر الناتج من تكسير الفيبرين في دم المرضى, [25].. لوحظ ان هناك فروق معنوية احصائية بين متوسط تركيز الدي دايمر قبل العلاج (0.942±0.1 ميكروجرام/مل) وبين متوسط تركيزه بعد العلاج (0.456 ± 0.09 ميكروجرام/مل) حيث قورنت النتائج تلك مع المعدل الطبيعي لعينات الاشخاص الغير مصابين بالفيروس (الاصحاء ظاهريا) حيث كان متوسط الدي دايمر (0.142 ± 0.03 ميكروجرام/مل) كما هو مبين في الشكل 2. تشير العديد من الدراسات التي اجريت على تأثير العلاجات المختلفة على مستويات الدي دايمر أن أخذ جرعات يومية من العلاج وبتراكيز مختلفة والتي اعتمد الكثير من الاطباء اعتمادا كليا على حدة الاصابة وارتفاع هذا المتغير في دم هؤلاء المرضى، يؤدي ذلك الى خفض المعدل والتقليل من خطورة الاصابة ومضاعفاتها [26].



شكل رقم (2) يبين متوسط تركيز الدي دايمر للمرضى قبل وبعد العلاج

المراجع:

[1]- Wuhan Municipal Health Commission, 2019. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. *Wuhan Municipal Health Commission: Wuhan City health committee*..

[2]- Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N.G. and Decroly, E., 2020. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral research*, *176*, p.104742.

[3]- International Committee on Taxonomy of Viruses (24 August 2010). *"ICTV Master Species List 2009-v10" (*xls*)*

[4]- Imai, N., Dorigatti, I., Cori, A., Donnelly, C., Riley, S. and Ferguson, N., 2020. Report 2: Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China. Vancouver

[5]- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R. and Niu, P., 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. Vancouver

[6]- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y. and Yu, T., (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, 395(10223), pp.507-513.

[7]- Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., ... & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, *92*(7), 791-796

[8]- Fang, L., Karakiulakis, G. and Roth, M., 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *8*(4), p.e21

[9]- Farasani, A., 2020. Genetic analysis of the 2019 coronavirus pandemic with from Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. Saudi J. Biol. Sci. Furukawa, T.A., Strauss, S., Bucher, H.C., Guyatt, G., 2008. Diagnostic tests. Users guides' to the medical literature. New York: McGraw-Hill, pp. 419–438.

[10]- Wang Y, Liu S, Liu H, et al.(2020) SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*.;73(4):807

[11]- World Health Organization. (2020). A year without precedent: WHO's COVID-19 response.

[12]- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., Zhang, Z., 2020. D-dimer levels on admission to predict in-hospital

mortality in patients with Covid-19. J. Thromb. Haemost. 18, 1324–1329

[13]- Radiological Society of North America. "CT provides best diagnosis for COVID-19." ScienceDaily. ScienceDaily, 26 February 2020. www.sciencedaily.com/releases/2020/02/200226151951.htm .

[14]- Sahin, A.R., Erdogan, A., Agaoglu, P.M., Dineri, Y., Cakirci, A.Y., Senel, M.E., Okyay, R.A. and Tasdogan, A.M., 2020. 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature. *EJMO*, *4*(1), pp.1-7.

[15]- Long, H.; Nie, L.; Xiang, X.; Li, H.; Zhang, X.; Fu, X.; Ren, H.; Liu, W.; Wang, Q.; Wu, Q. (2020) D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. BioMed Res. Int., 2020, 6159720. [CrossRef]

[16]- Melo, A.K.G., Milby, K.M., Caparroz, A.L.M., Pinto, A.C.P., Santos, R.R., Rocha, A.P., Ferreira, G.A., Souza, V.A., Valadares, L.D., Vieira, R.M., 2021. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 16, e0253894.

[17]- Bozkurt, F.T., Tercan, M., Patmano, G., Tanriverdi, T.B., Demir, H.A., Yurekli, U.F., 2021. Can Ferritin Levels Predict the Severity of Illness in Patients With COVID- 19? Cureus, 13.

[18]- Miesbach, W.; Makris, M. (2020) COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2020, 26, 1–7. [CrossRef

[19]- Berger, J.S., Kunichoff, D., Adhikari, S., Ahuja, T., Amoroso, N., Aphinyanaphongs, Y.,Cao, M., Goldenberg, R., Hindenburg, A., Horowitz, J., (2020). Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19.Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 40, 2539–2547

[20]- Thachil, J.; Tang, N.; Gando, S.; Falanga, A.; Levi, M.; Clark, C.; Iba, T(2020). Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. J.Thromb. Haemost., 18, 2058–2060. [CrossRef]

[21]- Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-Dimerlevel in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, *13*(11), 1265-1275

[22]- Melo, A.K.G., Milby, K.M., Caparroz, A.L.M., Pinto, A.C.P., Santos, R.R., Rocha, A.P., Ferreira, G.A., Souza, V.A., Valadares, L.D., Vieira, R.M., 2021. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 16, e0253894.

[23]- Shah, S., Shah, K., Patel, S. B., Patel, F. S., Osman, M., Velagapudi, P., and Garg, J. (2020). Elevated D-Dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology in review*.

[24]- Elemam, N. M., Hannawi, H., Al Salmi, I., Naeem, K. B., Alokaily, F., & Hannawi, S. (2021). Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Medical Journal*, *42*(2), 170.

[25]- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., ... & Hu, B. (2020). D-Dimeras a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of intensive care*, *8*(1), 1-11.

[26]- Wang, Y., Jiang, W., He, Q., Wang, C., Wang, B., Zhou, P., ... & Tong, Q. (2020). A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal transduction and targeted therapy*, *5*(1), 1-3.