



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**COVID-19 PNÖMONİSİNDE HİPOFOSFATEMİ İLE HASTALIK
CİDDİYETİ VE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Mert ORTAÇ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ FATİH SULTAN MEHMET
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**COVID-19 PNÖMONİSİNDE HİPOFOSFATEMİ İLE HASTALIK
CİDDİYETİ VE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Mert ORTAÇ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Nalan Okuroğlu

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince bize her türlü bilgi ve deneyimini aktaran, hekimlik nosyonunu elde edebilmem için bu süre boyunca bana yol gösteren, gerek normal hayatta gerekse iş hayatında benden asla desteğini ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Özdemir'e,

Asistanlığımın her türlü aşamasında yanımda olan, desteklerini ve bilgi birikimlerini benden esirgemeyen, her türlü konuda yardımcı olan ve yetişmemde büyük emekleri olan başta Uzm. Dr. Nalan Okuroğlu 'na, Doç. Dr. Yaşar Sertbaş'a

Özellikle tezi hazırlama süresince yanımda olan, tezimin oluşmasında büyük emekleri olan Dr. Muhittin Doruk Tatlı ve Dr. Hatice Cansu Er'e, manevi desteğini asla esirgemeyen dostum Uzm. Dr. Necat Alper Çeliker'e, çalışmaktan keyif aldığım Dr. Tuğçe Ayaz, Dr. Tuğçe Yıldız ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve saygının asla eksik olmadığı ve tam dayanışma içinde çalıştığım başta hemşire Arzu Özenç ve Gülay Şahin olmak üzere tüm dahiliye servis hemşirelerine,

Hayatım boyunca maddi manevi hiçbir şeyden kaçınmayan en büyük destekçilerim olan annem Av. Saniye Akçadağ, babam Av. Celali Ortaç ve kuzenim Av. Burcu Ortaç Irmak'a,

Beni baba yapan ve asla yanımdan ayrılmayan sevgili kedilerim Kış ve Oğluş'uma içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mert Ortaç

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ABSTRACT	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2. GENEL BİLGİLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.Koronavirüsler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.1.Koronavirüs Yapısı, Türleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
2.1.2. Koronavirüs Tarihçesi.....	4
2.2.Koronavirüs (CoV) Hastalığı 2019.....	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. SARS-CoV-2 Bulaş Yolu.....	5
2.1.3. SARS-CoV-2 Patofizyolojisi.....	6
2.1.4. Semptomlar ve Klinik.....	11
2.1.5. Tanı.....	12
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.1.7. Tedavi.....	16
2.3. Fosfor Metabolizması.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırmanın Türü.....	25
3.2. Katılımcı Seçimi.....	25
3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri.....	25
3.4. İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	26
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKÇA.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)₂D₃: 1,25-Dihidroksivitamin D₃

2-3 DPG: 2-3 Difosfogliserat

ACE-2: Angiotensin converting enzyme 2

ADP: Adenozin Difosfat

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMI: Akut Myokard İnfarktüsü

AMP: Adenozin Monofosfat

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendrom

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin Trifosfat

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

CCL: C-C Motif Chemokine Ligand

CRP: C-Reaktif Protein

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

CXCL: C-X-C Motif Chemokine Ligand

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESH: Yüksek Sedimentasyon Değeri

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

JAK: Janus Kinaz

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome – Coronavirus

MODS: Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NPS: Yapısal Olmayan Protein

PCI: Pnömoni Ciddiyet İndeksi

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PT: Protrombin Zamanı

PTH: Parathormon

RNA: Ribonükleik Asit

RTC: Replikasyon Transkripsiyon Kompleks

SARS: Severe acute respiratory syndrome

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2

SpO₂: Serum Parsiyel Oksijen

TMPRSS2: Tip 2 Transmembran Serin Proteaz

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

VKI: Vücut Kitle İndeksi

YBÜ: Yoğun Bakım  nitesi

WHO: World Health Organization

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar

Tablo-1: Fosfor değerleri ile hastaların demografik verileri ve kronik hastalıkları arası ilişki

Tablo-2: COVID-19 hastalık şiddet belirteçleri fosfor seviyeleri arasındaki ilişki

Tablo-3: Nazal oksijen desteği ve fosfor seviyesi arasında ilişki

Tablo-4: High-flow ihtiyacı ve fosfor seviyesi ilişkisi

Tablo-5: YBÜ ihtiyacı olan hastalar ile fosfor seviyeleri arasında ilişki

Tablo-6: Entübasyon ihtiyacı olan hastalar ile fosfor seviyeleri arasında ilişki

Tablo-7: Taburcu - ex olan hastalar ile fosfor seviyeleri arasında ilişki

Tablo-8: COVID-19’da fosfor seviyeleri ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişki

Tablo-9: Nazal oksijen ihtiyacı üzerine regresyon analizi sonuçları

Tablo-10: High flow ihtiyacı üzerine regresyon analizi sonuçları

Tablo-11: Entübasyon ihtiyacı üzerine regresyon analizi sonuçları

Tablo-12: YBÜ ihtiyacı üzerine regresyon analizi sonuçları

Tablo-13: Mortalite için regresyon analizi sonuçları

Şekiller

Şekil 1: Koronavirüs şematik yapısı

Şekil 2: SARS-CoV-2 enfeksiyon döngüsü

Şekil 3: SARS-CoV-2'nin Toraks BT bulguları

Şekil 4: ATP'nin yapısı

Şekil 5: Parathormon'un, Kalsiyum – Forfor üzerine etkisi



ÖZET

AMAÇ:

Covid-19 hastalarında bazı laboratuvar parametreleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatan hastalarda hipofosfateminin hastalık ciddiyeti ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu gözlemsel ve retrospektif çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.07.2020 ve 01.07.2021 tarihleri arasında COVID-19 pnömonisi tanısıyla takip ve tedavi edilen ve çalışma kriterlerini karşılayan toplam 164 hastada yapıldı. Çalışma hastalarının dosyalarından komorbiditeleri, takiplerinde nazal kanül ile oksijen gereksinimi, Non-invazif mekanik ventilatör veya high flow oksijen gereksinimi, entübasyon ihtiyacı not edildi ve dosyalarındaki laboratuvar değerleriyle birlikte değerlendirme sağlandı. Serum fosfor düzeyi laboratuvar normal referans değer alt sınırın altında olan hastalar hipofosfatemik olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $64,63 \pm 16,02$ yıl idi. Hastaların 70'i (%42,7) kadın ve 94'ü (%57,3) erkekti. Hastalar fosfor seviyelerine göre gruplandırıldıklarında 118 (%72) hastanın fosfor seviyesi normal sınırlarda değerlendirilirken, 46 (%28) hastanın fosfor seviyesi düşük olarak değerlendirilmiştir.

Hipofosfatemi ile COVID-19 için belirlenmiş hastalık şiddet belirteçlerinden lenfosit düşüklüğü, ferritin, LDH, D-dimer ve CRP yükseliği arasında anlamlı ilişki saptandı. Hipofosfatemi nazal oksijen ihtiyacı ($p=0.014$), non-invazik mekanik ventilatör ihtiyacı ($p<0.001$), entübasyon ($p<0.01$) ve yoğun bakım yatışı ($p<0,001$) , situs exitus ($p<0.01$) ile anlamlı olarak ilişkili bulundu.

SONUÇ:

Bizim çalışmamız sonuçlarına göre Covid-19 pnömonisi hastalarında hipofosfatemi şiddetli hastalık ve kötü prognozla ilişkilidir.

ANAHTAR KELİMELER:

COVID-19, fosfor, mortalite

ABSTRACT

AIM:

Some laboratory parameters have been associated with poor prognosis in Covid-19 patients. In this study, the relationship between hypophosphatemia and disease severity was investigated in patients hospitalized for Covid-19 pneumonia.

MATERIAL AND METHODS:

This observational and retrospective study was conducted in a total of 164 patients who were followed up and treated with the diagnosis of COVID-19 pneumonia between 01.07.2020 and 01.07.2021 at Health Sciences University Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital and met the study criteria. Comorbidities, nasal cannula oxygen requirement in the follow-ups, non-invasive mechanical ventilator or high flow oxygen requirement, intubation need were noted in the files of the study patients, and evaluation was made together with the laboratory values in their files. Patients with serum phosphorus levels below the laboratory normal reference value lower limit were considered hypophosphatemic.

RESULTS:

The mean age of the patients participating in our study was 64.63 ± 16.02 years. Seventy (42.7%) of the patients were female and 94 (57.3%) were male. When the patients were grouped according to their phosphorus levels, the phosphorus levels of 118 (72%) patients were within the normal range, while the phosphorus levels of 46 (28%) patients were evaluated as low.

A significant correlation was found between hypophosphatemia and low lymphocyte levels, ferritin, LDH, D-dimer and CRP elevation, which are disease severity markers determined for COVID-19. Hypophosphatemia was found to be significantly associated with nasal oxygen requirement ($p=0.014$), non-invasive mechanical ventilator requirement ($p<0.001$), intubation ($p<0.01$) and intensive care admission ($p<0.001$), situs exitus ($p<0.01$). .

CONCLUSION:

According to the results of our study, hypophosphatemia is associated with severe disease and poor prognosis in patients with Covid-19 pneumonia.

KEY WORDS

COVID-19, Phosphorus, Mortality

1.GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 viral enfeksiyonu, 31 Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nin, Hubei eyaletinin Wuhan kentinde, henüz kaynağı bilinmeyen bir şekilde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olarak, ilk vakanın görüldüğü tarihten itibaren sadece üç ay kadar kısa süre içinde dünya geneline yayılması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edilmiştir. [1] Ülkemizde de 11 Mart 2021'de ilk resmi COVID-19 vakası saptanmıştır. Bu virüs Haziran 2022 tarihine kadar dünyada yaklaşık 531 milyon insanı enfekte etmiştir ve yaklaşık altı milyondan fazla insanın ölümüne sebep olmuştur.

COVID-19 ön planda akciğer tutulumu ile giden morbid ve mortal bir hastalıktır. Virüs ile enfekte olan kişilerde komorbid durum varlığı (diabetes mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH), hipertansiyon vb.) hastalarda morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkinliğe sahiptir. [2]

COVID-19 hastalarında; dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarının (hiperkalemi, hipokalemi, hiponatremi, hipokalsemi) yaygın olarak meydana gelebildiği gösterilmiştir. Hatta bu bozuklukların hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttığı gösterilmiştir.[3]

SARS-CoV-2 pozitif hastalarda kötü prognozu öngörebilmek amacıyla çeşitli laboratuvar parametreleri üzerinde çalışılmıştır. Örnek olarak artmış D-dimer düzeyleri, kardiyak troponin düzeylerinde artış, artmış beyaz küre sayısı, yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH), yüksek CRP (C-reaktif protein), yüksek IL-6 (İnterlökin-6) ve kreatinin düzeyleri; azalmış lenfosit ve trombosit sayısı, düşük albümin düzeyi, mortalite ve morbidite de kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur.[4]

YBÜ şartlarında çocuklar ve yetişkinler, akut böbrek hasarı olan hastalar ve büyük yanıkları olanlar da dahil olmak üzere çeşitli hastalarda %15,4 ila %71,6 arasında hipofosfatemi bildirilmiştir.[5], [6] Özellikle COVID-19 hastalarında hipofosfatemi derinliğinin mortalite ve morbidite üzerinde etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. [7]

Fosfor, insan vücudundaki temel elektrolitlerden biridir. Vücutta hücre zarını oluşturan fosfolipid çift tabakasının temel yapısında önemli bir rol oynar. Enerji metabolizmasının yapı taşı olan Adenozin trifosfatın (ATP) sentezine katılır. Vücuttaki birçok enzimatik reaksiyonun düzenlenmesinde rol oynar ve asit - baz dengesini korumak için bir tampon sistemi oluşturur.[8] Wei Li ve arkadaşları, çalışmalarında düşük fosfor düzeyi ve kronik böbrek hastalığı bulunan yaşlıların şiddetli pnömoni geçirebileceklerini ortaya koymuşlardır.[9]

Bu çalışmada Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatan hastaların dosyalarındaki mevcut olan biyokimya ve hemogram (fosfor, BUN, kreatinin, d-dimer, fibrinojen, laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, c-reaktif protein, lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit) verilerinden yola çıkarak, özellikle COVID-19 pnömonisinde, serum fosfor düzey düşüklüğü ile hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

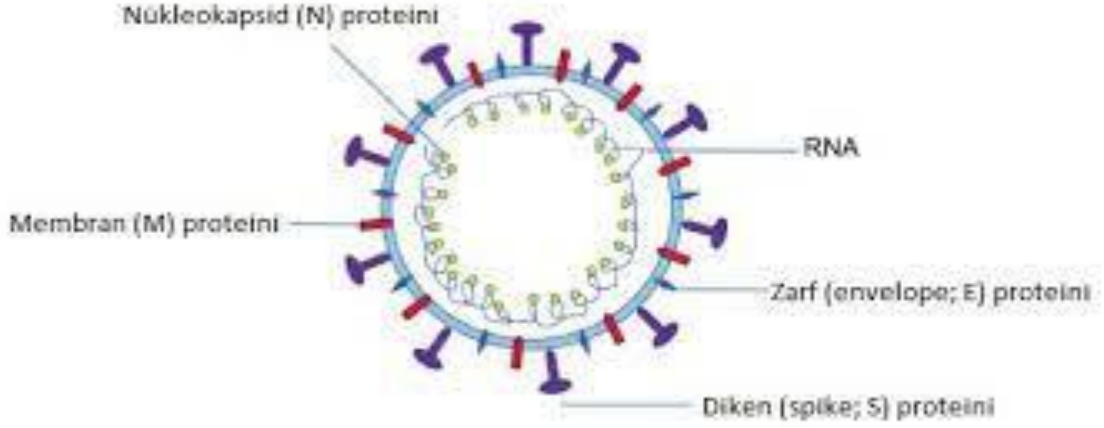
2.Genel Bilgiler

2.1. Koronavirüsler

2.1.1 Koronavirüs Yapısı, Türleri

Coronavirüs familyası, Nidovirüsler sınıfına mensup olup zarflı, pozitif polarite yapısına sahip, tek zincirli RNA barındıran, sferik veya pleomorfik şekilleriyle dikkat çeken; çapları 80-120 nm arasında değişebilen, zoonotik enfeksiyona sebep olabilen virüs ailesidir. Genetik yapılarına göre sınıflandırıldığında alfakoronavirüs, betakoronavirüs, gammakoronavirüs ve deltakoronavirüs olmak üzere 4 ayrı türe bölünebilir. [10] Corona Latince’de taç anlamına gelmekte olup hücre yüzeyindeki çıkıntıları nedeniyle bu virüs familyası, Coronavirus (taçlı virüs) olarak isimlendirilmiştir.[11]

Şekil 1: Koronavirüs şematik yapısı [12]



Alfa ve Beta - CoV sadece memelileri enfekte ederken, Gama ve Delta - CoV kuşları veya memelileri enfekte edebilir. [13] Önceden insanlarda nezle benzeri üst solunum yolu septomlarına yol açtığı gösterilmiş Alfa - CoV'lar; HCoV-229E ve HCoV- NL63 olup, Beta - CoV'lar ise, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 olarak bilinmektedir. Diğer iki Beta - CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome - related coronavirus'ün (SARS-CoV) ve Middle East Respiratory Syndrome – related coronavirus'ün (MERS-CoV) ise daha ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Güncel çalışmalar tüm koronavirüslerin hayvansal kökenli olduğunu göstermiştir ki; SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E memeli olan yarasalardan, HCoV-OC43 ve HKU1 ise kemirgenlerden köken almıştır. [14]

Koronavirüs (CoV) 4 farklı yapısal proteinden oluşmaktadır: Bunlar Transmembran (M) proteini, nükleokapsid (N) proteini, spike (S) proteini ve zarf (E) proteindir. Koronavirüs bulaşıcı virion oluşturmak için, yapısal proteinlerin hepsine sahip olmak zorunda değildir. Bazı Koronavirüs (CoV) türlerinde ise farklı proteinler de bulunmaktadır. N proteini, nükleokapsidi oluşturan ana protein olmakla birlikte RNA genomuna bağlanan, aynı zamanda da viral birleşim ve tomurcuklanma ile ilgili olan yegane proteindir. M proteini, Koronavirüs (CoV) partiküllerinin yüzeyinde, sayısal anlamda en fazla miktarda bulunan yapısal proteindir. Yeni viral parçacıkları sentezlemek için; virüs ve konağın hücre zarlarını bir araya

getirerek virüs birleşiminde önemli bir role sahiptir. S protein ise, tip 1 membran glikoproteini olup, virion yüzeyinde trimerler halinde birleşerek Coronavirüs (CoV)'e taç benzeri görünüm kazandırır. S proteini, reseptör bağlanmasından sorumlu olan S1 adlı N terminal bölgesi ve füzyondan sorumlu S2 adlı C terminali bölgesi olarak iki adet alt birime sahiptir. E proteini, yapısal proteinler arasındaki en küçük protein olup zar proteini olarak işlev görür.[3], [5], [9], [15]

2.1.2 Coronavirüs Tarihçesi

Koronavirüs (CoV) tarihte ilk olarak 1937 yılında Fred Beaudette ve Charles Hudson adlı 2 araştırmacının tavuklar üzerinde, enfeksiyöz bronşit üzerinde araştırma yaparken keşfedilmiştir. İnsanda enfeksiyöz patoloji olarak ise ilk defa 1965 yılında tespit edilmişlerdir. [16]

SARS – CoV - 2 virüsü Dünya'da insanlar arasında kitlesel yayılan ilk koronavirüsdür. Özellikle Asya'daki birçok ülkede salgına sebep olarak önemli bir halk sağlığı problemine dönüşmüştür. Kasım 2002'de Çin'in güneyindeki Guangdong kentinde ortaya çıkarak 26 ülkeye yayılmıştır. Toplamda 8096 kişiye bulaşmış olup bu vakaların 774'ü ölümle (mortalite oranı: %10) sonuçlanmıştır. Enfeksiyonun bulaştığı ülkelerde, enfekte kişilere ve temaslılara katı kurallar altında karantina uygulanmış ve salgın kontrol altına alınmıştır. SARS- CoV-2 2003 yılının temmuz ayında ortadan kaybolmuştur. [17]

SARS – CoV - 2 salgınından yaklaşık on yıl sonra Haziran 2012'de, bu sefer MERS - CoV Suudi Arabistan'da ortaya çıkarak Arap yarımadasında veya Orta Doğu'da küçük çaplı bir salgına yol açmıştır. Ancak 2015 yılının sonlarında, bir süper bulaştırmacının, beş kişiyi enfekte etmesi ile beraber Kore'de büyük bir salgına neden olmuştur. MERS (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu) virüsünün yüksek mortalite oranına (%34,85) sahip olduğu bilinmektedir. [18]

2.2 Coronavirüs (CoV) Hastalığı 2019

2.2.1 Epidemiyoloji

Çin'in Hubei bölgesindeki Wuhan'da, Aralık 2019'da birden fazla atipik pnömoni vakası görülmeye başlanması üzerine, hastalardan toplanan bronkoalveolar sıvılardan

gönderilen nükleik asit çalışmalarından yeni bir tip Beta – Koronavirüs tespit edildi. Araştırmaların daha da genişlemesi üzerine bulunan yeni virüs, The New England Journal of Medicine dergisinde insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin yeni bir üyesi olarak tanımlandı. [19] Vakaların artmasıyla birlikte, WHO 30 Ocak 2020 tarihinde bu yeni virüsün bir halk sağlığı acil durumu olduğunu açıkladı. 12 Şubat'ta, Uluslararası Virüslerin Taksonomisi Komitesi ve WHO; yeni Beta-Koronavirüs'ünü, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV- 2) ve koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı. [20] 11 Mart 2020'de vakaların nerdeyse tüm ülkeleri yayılması nedeniyle Covid-19 pandemisi ilan edildi.[21] Türkiye'de de ilk vaka 11 Mart tarihinde bildirilmiştir. Covid-19 günümüze kadar yaklaşık 532 milyon kişiyi enfekte edip; yaklaşık 6.5 milyon insanda mortalite ile sonuçlanmıştır.

2.2.2 SARS–CoV–2 Bulaş yolu

SARS-CoV-2 ana konak olan hayvanda evrimleşip, ara konak ile insan arasında viral döngüsüne girerek, insandan insana bulaşacak şekilde evrimleşmiştir. İnsandan insana bulaşması ise genel enfekte olan kişinin öksürmesi veya hapşırması ile viral partiküllerin inhale edilmesi ya da kontamine yüzeyler aracılığıyla direk teması iledir. Ancak fekal oral yolla ile de bulaşım gösterilmiştir. Enfekte birey konuştuğunda, hapşırdığında veya öksürdüğünde; ağızdan havaya saçılan viral pariküller, enfekte olmayan bireyin mukozası ile doğrudan teması, bulaş şeklinin en sık görülen şeklidir. Ancak bu damlacıklar halinde yayılan partiküllerin diğer kişilerin elleri ile teması sonrasında, ellerin burun, ağız ve göze ulaşım ile de bulaşabilir. Yüksek dozda viral partikül içeren kontamine yüzeylerden de bulaş benzer mekanizma ile olmaktadır. Özellikle geçirgen olmayan paslanmaz çelik ve plastik gibi yüzeyler örnek olarak kapı kolu ya da çatal-kaşık vb.), daha geçirgen olan karton gibi yüzeylere göre viral partikül yükü daha fazladır. Covid-19 ile enfekte bireylerin kaldığı hastane odalarından, enfekte olmayan sağlık çalışanlarına bulaş olabildiği araştırmalar ile kanıtlanmıştır. [21]–[26]

Gıdalarla da virüsün yayılabileceği düşünülmüştür. Çeşitli ülkelerde bulunan market ve gıda işlem tesislerinde salgının görülebilmesi nedeniyle, gıda ürünlerinin virüsü

taşıyabileceği düşünülmüştür. Virüsün Çin'den yayılması nedeniyle ihraç edilen somon ve karides paketlerinden alınan örneklerde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmiştir. [27]

SARS-CoV-2 için temas sonrası ortalama kuluçka süresi (maruziyet sonrası semptom başlangıcına kadar geçen süre) yaklaşık 5.2 – 6.4 gün arasında bildirilmiş olup, vakaların %95'inde semptomlar 12 günden önce ortaya çıkmıştır. Ancak virüs için 19 güne kadar uzayan kuluçka dönemi süresi de rapor edilmiştir. Bu sebeple pandemi süresince 14 günlük bir karantina dönemi tavsiye edilmektedir. Hastaların ise semptom başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar ki olan dönem ise ortalama 7 gün olarak tespit edilmiştir. Viral nükleik asit, semptom başlangıcından sonra 6 haftaya kadar alınan boğaz sürüntülerinde tespit edilebilmesine karşın; birkaç çalışma, viral kültürlerin ilk semptom başlangıcından itibaren genellikle 8 gün sonra SARS-CoV-2 için negatif olduğunu belirtmişlerdir. [28]–[32]

2.2.3 SARS-CoV-2 Patofizyolojisi

SARS - CoV ve MERS - CoV araştırmalarına ilaveten, en son SARS-CoV-2 dizisine dayanarak, insanlar arasında salgınlara yol açan bu üç tip koronavirüs aynı reseptörü (ACE-2) kullanır. ACE-2, SARS-CoV-2'nin hücreye girişinden sorumlu fonksiyonel reseptördür. [33] Hücre içine girişte DC-SIGN (CD209), CD147, DPP4, Ezrin, ve L-SIGN (CD209L) gibi başka reseptörler de keşfedilmiştir. [34], [35] Koronavirüs'ün yüzeyinde bulunan S-glikoproteini ACE2'ne bağlanır. Bağlanım sonrasında membran füzyonu ile viral RNA sitoplazmaya salınır, ardından translasyon ve replikasyonun sonrasında eksositoz ile hücre dışına çıkar. [36]

ACE-2, dipeptidil-karboksidipeptidaz dönüştürücü enzim (ACE) ailesinden olup, ACE-1'in benzeridir. ACE-1 ve ACE-2, anjiyotensin 1'i anjiyotensin 1-9'a çevirebilirken; anjiyotensin 2'yi Anjiyotensin 1-7'ye çevirebilirler. ACE- 2, hücre bölünmesi ve hücre hipertrofisi yanı sıra, vücutta oluşan enflamatuvar yanıt, sıvı dengesi ve arter kan basıncı gibi birçok fizyolojik fonksiyonda önemli görevlerde bulunur. ACE-2 birçok organ ve dokuda spesifik olarak eksprese edilir. ACE-2 ekspresyonun kardiyovasküler, renal ve üreme sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını düşünülmektedir.[37], [38]

Yapılan çalışmalarda, ACE-2 protein yerleşim yeri olarak, akciğer ve solunum mukozasında, böbreklerde, karaciğerde, midede, bağırsaklarda, deride, lenf nodlarında, timusta, kemik iliğinde, dalak ve beyinde olmak üzere belirlenmiştir. ACE-2 nerdeyse tüm sistemlerin

endotelial ve düz kas hücrelerinde eksprese edilmektedir. Ancak yapılan araştırmalar da ACE-2 ‘nin, özellikle akciğer ve ince bağırsaklar da bol miktarda eksprese edildiği görülmüştür. Bu sebeple ki SARS-CoV-2 enfeksiyonun, solunum sistemi dışındaki semptomlarının gelişmesindeki neden ACE-2 reseptör yerleşimlerinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Yine fekal –oral yolla bulaşma şekli de ACE-2’nin özellikle ince bağırsak epitelinde yoğun miktarda bulunması sebebiyle açıklanabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV-2 hem solunum epiteli hem de ince bağırsak epitelinde ACE-2’yi kullanarak dolaşıma geçiş yapabilmesi muhtemeldir. ACE-2’nin vücutta bulunduğu her sistem SARS-CoV-2 virüsü için potansiyel bir çoğalım alanı olarak görülmektedir. [39]–[41]

ACE-2’nin vücutta, özellikle sodyum – potasyum- sıvı dengesi ayarlanmasında ayrıca tansiyon regülasyonun da önemli işlevi olduğu bilinmektedir. Bunu Renin-Anjiotensin sisteminin bir parçası olarak, anjiotensin-2 üretimi sağlayarak gerçekleştirir. Anjiotensin-2 endotelde vazokonstriksiyon yapmasının yanı sıra, pro-enflamatuvar bir özelliği de bulunmaktadır. Ancak aşırı Renin-Anjiotensin sisteminin aktivasyonu çeşitli hastalıklara davetiye çıkarabilmektedir. Örnek olarak, hipertansiyon, kalp yetersizliği, ateroskleroz, renal ve vasküler bozukluklar ve hatta sepsis patofizyolojisinde dahil olmak üzere rol oynayabilmektedir. ACE-2 enzimi burada RAS’ın negatif bir regülatörüdür. ACE-2, Anjiotensin-2’den anjiotensin 1-7 üretilmesini destekleyerek, ürünün anti-enflamatuvar ve vazodilatör etkilerinden faydalanılmasını sağlamaktadır. Ancak SARS-CoV-2, burada ACE-2’ye bağlanıp, hücrenin içine girerek; ACE-2’lerin downregülasyonuna neden olmaktadır. Bu sebeple, tüm vücutta ACE-2 azalacak, akabinin de Anjiotensin-2 miktarı artmasına neden olacaktır. Nitekim enfekte olan hastalardan alınan kan örneklerinde Anjiotensin-2 seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Hatta hastalığın şiddetiyle de doğru orantılı korrelasyon tespit edilmiştir. Anjiotensin-2 artışı RAS dengesini vazokonstriksiyon ve pro-enflamatuvar denge üzerine kaydıracağı düşünülmektedir. Ayrıca bağışıklık sisteminin bir yanıtı olan Interferon-Alfa ve Interferon-Gama’nın özellikle solunum epitelinde ACE-2 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Epitel hücrelerindeki ACE-2 artışının, dolaylı yollar ile hücrelerin SARS-CoV-2’ye karşı daha duyarlı hale gelebileceği düşünülmektedir.[42]–[45]

Lan ve Cai’nin yaptığı virüs RNA sekanslanması işlemi sonrasında, safra kanalı hücrelerinde spesifik ACE-2 ekspresyonu keşfedilmesi sonrasında, hastalığın seyrinde özellikle

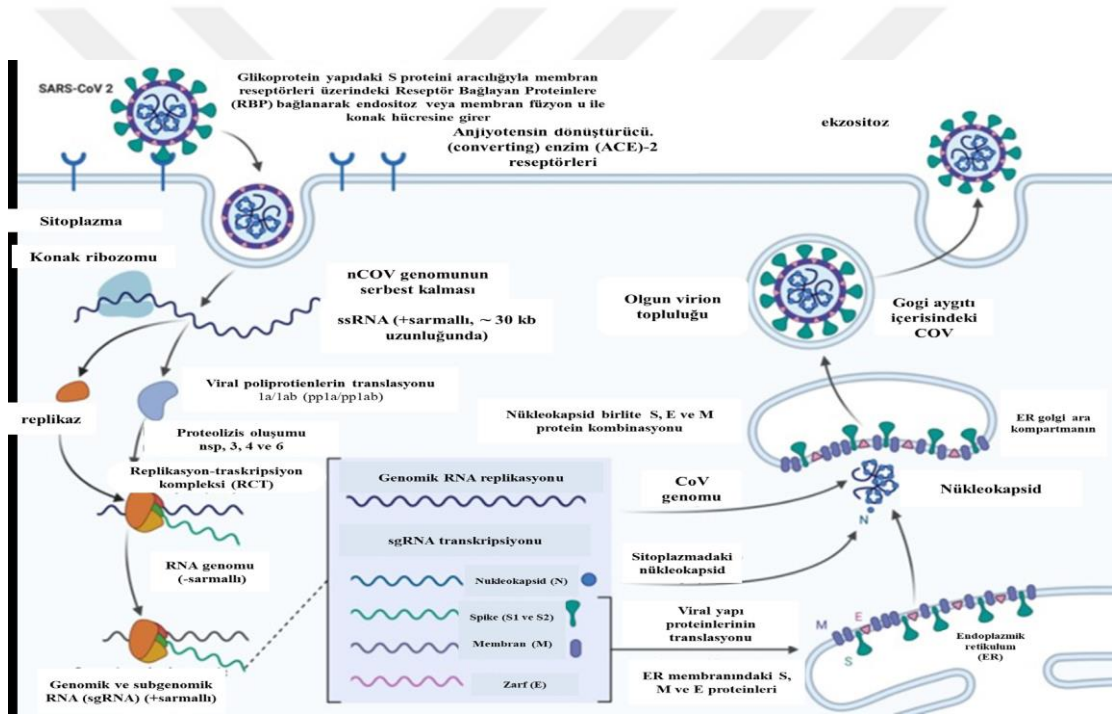
kolestatik enzimler ön planda olmak üzere karaciğer enzim takibinin önem taşıdığı düşünülmektedir. [46]

Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ise ACE-2'nin böbreğin tübüler hücrelerinde, testiküler ve vas deferens hücrelerinde, mezankimal hücrelerde de yüksek oranda sentezlendiği gösterilmiş olup, yine ACE-2 mRNA ve buna bağlı protein düzeyleri diğer organ sistemlerinden daha yüksek saptanmıştır. [47]

SARS-CoV-2 ile enfekte hastanın otopsisinde, beyin dokusu ve BOS sıvısında viral nükleik asit bulunması neticesinde MSS sistemini de enfekte edebileceği keşfedilmiştir. Bununda çevresel duyu ya da motor sinir uçlarının enfeksiyonu sonrası, nöronal taşınma da görevli dynein ve kinesin adlı proteinler ile, anterograd ya da retrograf taşınma ile olabileceği düşünülmüştür. [48]–[50]

SARS-CoV-2'nin ilgili konak hücreye girmesi, S glikoproteininin konakçı hücrelerdeki ACE-2'ye tutunup bağlanması ile başlar. Bu reseptörler; anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2; HCoV-NL63, SARS-CoV ve SARS-CoV-2) , dipeptidil-peptidaz 4 (DPP4; MERS- CoV) ve insan-aminopeptidaz N (APN; HCoV-229E) olup virüsün konağa bağlanmasını sağlamaktadır. Bağlanma sürecinin sonunu ise viral membranın konak hücreye füzyonu takip eder. [51], [52]

Şekil 2: SARS-CoV-2 enfeksiyon döngüsü. Virüs kendi S proteinini ile konak hücre yüzeyinde bulunan ACE-2'ye bağlanır. Füzyon sonrasında ise genomik RNA'sını konak sitoplazmasına bırakır. İlk aşama da iki adet büyük protein sentezlenir. Bu iki büyük protein, proteazlar ile 16 adet temel olmayan proteine (nsp) dönüştürülür. Bu 16 adet nsp, virüs yaşam siklusunda önemli olan replikasyon ve transkripsiyon kompleksini (RTC) oluştururlar. Yeni oluşturulan viral temel proteinler ve RNA, endoplazmik retikulum - Golgi cisimciği arasındaki kompartmanında bir araya getirilerek yeni virionlar oluşturulur. Oluşan yeni virionlar ise ekstraselüler alana ekzozomları kullanarak çıkarlar. [53]



Füzyon sonrası, konak hücre yüzeyindeki proteazlardan Tip 2 Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2), füzyonu destekleyen ACE-2'yi parçalara ayırır. Sonucunda ise ACE-2'ye bağlı S proteinleri aktive olurlar.[51] S proteinini de proteolitik yol ile S1 ve S2'ye ayırılır. S2'nin tekrar bölünmesi ile S proteininde konformasyonel değişiklik gerçekleşir. Bu şekilde virüs ve hücrel membranın, hücreye endositozuna izin verilmiş olur. Sonuç olarak SARS-CoV2'nin konak hücreye girişi gerçekleşir. [54] Virüsün konak hücreye girişinde görev alan hem ACE-2 hem de TPPSS2, virüsün hücreye girişte kullandığı 2 temel protein olmuş olur. Virüs zarfı ile virüsün içinde

bulunduğu endozumun membranının füzyonu ile viral nükleokapsit sitoplazmaya aktarılmış hale gelir. Nükleokapsitte bulunan virüs RNA'sı konak ribozomlarını kullanarak virüs için yapısal olmayan proteinler (NSP) üretmeye başlar. NSP'nin büyük bir kısmı ise replikaz-transkriptaz kompleksi (RTC)'nin yapısına katılır. Bu kompleksin RNA için modifikasyon, hata düzeltme, işleme gibi fonksiyonları bulunmaktadır. RTC'nin bir elemanı olan RNA bağımlı RNA polimeraz ile virüsün ilk negatif sarmallı RNA'ları üretilir. Bu üretilen RNA'lar yeni virüs üretiminde pozitif sarmallı RNA üretimi için kalıp olarak kullanılırlar. Akabinde üretilen pozitif sarmallı RNA'lar ise yeni RTC ve yapısal proteinlerin üretimi için kullanılırlar. Virüsün S, M ve E proteinlerinin translasyonu endoplasmik retikulum'da sağlanırken, N protein translasyonu ise sitoplazma da gerçekleşir. Post-modifikasyonel işlemler ile proteinlerin son hali ortaya çıkar. Daha sonrasında N proteini pozitif sarmallı RNA'ya tutunur. M proteini ise bu kompleksin endoplasmik retikuluma entegrasyonu için aracılık eder. Endoplasmik retikulum burada nükleokapsitlerin çevresinin kaplayarak yeni viral zarfların oluşmasına katkı da bulunur. Yeni virüsler, konak hücrenin golgi aparatı vesitasıyla ekzositoz ile intrasellüler alana salınır. [55], [56]

SARS-CoV-2, üst solunum epiteline invaze olurken, ortama interferon-gama, interferon-beta ve CXCL10 gibi mediatörlerin salınımı gerçekleşir. Bu sitokinlerin salınımı semptomatik erken evre de gerçekleşmekte olup ateş, halsizlik gibi non-spesifik semptomların görülmesine neden olur. Bağışıklık yanıtı burada güçlü bir şekilde gelişmezse, virüs alt solunum yollarına iner. Pnömositlerde viral replikasyon ve salınım, Toll reseptörler aracılığıyla çevredeki endotelial hücreler ve doku makrofajları tarafından tanınır. Ortamdaki antijenler Th1 hücrelerine sunulur. Burdaki dentritik hücrelerinde olgunlaşmasıyla çevreye proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-33, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), IFN- λ , IFN- β , vb.) ve kemokinler (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, vb.) salınır. Ortamda yoğun miktarda proinflamatuvar mediatörlerin olması sitokin fırtınası olarak adlandırılır. Ortamdaki kemoatraktan maddeye yanıt olarak kanda bulunan T-lenfositler, granüositler, mononükleer bağışıklık hücrelerinin akciğer dokusunda birikimine sebep olur. Hastalık esnasında bakılan labaratuvar tetkiklerinde lenfopeninin görülmesinin sebebi bunu ile açıklanabilir. SARS-CoV-2'ye karşı savaşılırken enflamasyon ve doku hasarı ortaya çıkar. Sürekli ve hızlı üretilen viral yük ile bağışıklık sistemi sürekli aktive hale gelmiş olur. Virüse karşı yanıt güçlenir ve alveolar boşlukta salınan proinflamatuvar sitokinlerle, pnömosit apoptizi indüklenmiş olur. Ayrıca ortamda bulunan nötrofiller, degranülasyon ile

alveolar-kılcal bariyerde hasara neden olarak ortamda interstisel ve alveolar sıvının toplanmasına neden olur. Sonuç olarak alveolar yaygın hasar ve Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ortaya çıkmış olur. [57]–[61]

ARDS’de enfekte pnömositlere sekonder sürfaktan üretimi azalır, bozulan alveolar-kapiiler sistemden ortamda ödem oluşması nedeniyle alveolar kollaps gerçekleşir. Kanın oksijenizasyonu bozulur. Bu evre 1 olarak adlandırılır. Akabinde ortamda kalan pnömositlerde skuamöz metaplazi gelişip, miyofibroblast proliferasyonu sonrasında akut fibrinöz organize pnömoni sonrasında pulmoner fibrozis ortaya çıkar. Bu da ARDS’nin 2. Evresi olarak isimlendirilir. SARS-CoV-2 pnömonisi geçirip iyileşen hastalarda, interstisyel fibrozisin önemli bir sekel olabileceği sonucu çıkartmaktadır. [60], [62], [63]

2.2.4 Semptomlar ve Klinik

COVID-19’un klinik dağılımı, asemptomatik enfeksiyondan, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS)’ye kadar uzanabilir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişilerde, hastalığın asemptomatik olarak geçişi %20 olarak bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda tanı konmamış vakalar ile asemptomatik vakaların %9 ile %69 arasında değişkenlik gösterebildiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 ile enfektif vakalar semptomatik ya da asemptomatik olsun virüsün bulaştırıcılığına benzer oranda katkı sağlamaktadırlar. Asemptomatik vakaların çekilen toraks bt’lerinin %50’sinde akciğer tutulum varlığı (tipik buzlu cam dansitesi, atipik görüntülenme anormallikleri veya düzensiz gölgeler) gösterilmiştir. [64], [65]

SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde en çok ateş (>%80), öksürük (>%60), myalji, yorgunluk ve halsizlik (>%35), balgam (>%30) ve nefes darlığı (>15) şikayetleri görülmektedir. Daha az olarak ise baş ağrısı, ishal, tat ve kokuda azalma ve plöretik ağrı izlenmiştir. Bunlar dışında bulantı, kusma, göğüste sıkışma daha nadir olarak görülen semptomlardır. SARS-CoV-2 için mortalite ve ciddiyetinin birincil nedeni hastalarda neden olduğu solunum yetmezliği (%69,5), septik şok veya çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) (%28), kalp yetersizliği (%14.6) ve böbrek yetmezliğidir (%3.7). Ateş, dispne gibi semptom ve bulguların varlığı hospitalize edilecek enfekte hastalarda oran olarak daha yüksek bulunmuştur. [31], [66]

Sekiz çalışmanın toplandığı 46.248 hastayı değerlendiren bir meta-analizde, SARS-CoV-2 hastalarına eşlik eden en yaygın komorbid hatsalıkları: hipertansiyon (HT), kardiyovasküler

hastalıklar (KAH, AMI), diabetes mellitus (tip 2 DM), ve pulmoner hastalıklar olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın başka bir sonucu ise, bu komorbiditelerin ağır hastalarda daha yüksek olasılıkla saptanmış olmasıdır [67]. Diğer bir meta-analiz, hospitalize edilen hastalar arasında hipertansiyon (HT), sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), malignite ve kronik böbrek hastalığının (KBY) hospitalizasyonda, en sık eşlik eden hastalıklar olduğunu göstermiştir. [68]

SARS-CoV-2 ile enfeksiyonun klinik şiddeti asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak 5 gruba ayrıldı. Bu grupların tanı kriterleri ise;

1. Asemptomatik enfeksiyon: Sadece pozitif SARS-CoV-2 PCR testi bulunan ancak herhangi bir semptom ya da bulgu belirtisi olmayan.
2. Hafif: Öksürük, hışırtı, ateş, burun akıntısı, boğaz ağrısı, yorgunluk - halsizlik, myalji, gibi akut-hafif üst solunum yolu semptomları olan ancak pnömoni olmaksızın.
3. Orta: Tekrarlayan ateş öyküsü, Pnömoni ve buna eşlik eden balgam içeren veya içermeyen öksürük olması, dispne ya da belirgin bir hipoksemi olmayan.
4. Şiddetli: 1 hafta bandında semptomlarda hızlı ilerleme, nefes darlığı, santral siyanoz, oksijen saturasyonunun $<92\%$ olması ve diğer hipoksemi belirtileri içermesi.
5. Kritik: Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) veya akut solunum yetmezliği, şok, çoklu organ disfonksiyonu (MODS) olan hastalar.

Bu klinik sınıflandırma, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda prognoz ve mortalite açısından bazı ipuçları vermesi yönünden önemlidir. Çoğu SARS-CoV-2 enfekte (%81) yetişkinlerde hastalık, hafif veya orta derece olarak sınıflandırıldı. Çocukların ise hastalığı daha çok hafif seviye de geçirdiği belirlendi. Kritik olarak tanımlanan vakalarda mortalite %50'ye kadar yüksek bir orana ulaşabilir. [69]

Güncel verilere ışığında, mortalite oranının 60 yaş ve üstü hastalarda, komorbidite olarak hipertansiyon, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık ek hastalıkları bulunan hastalarda daha yüksektir.[20]

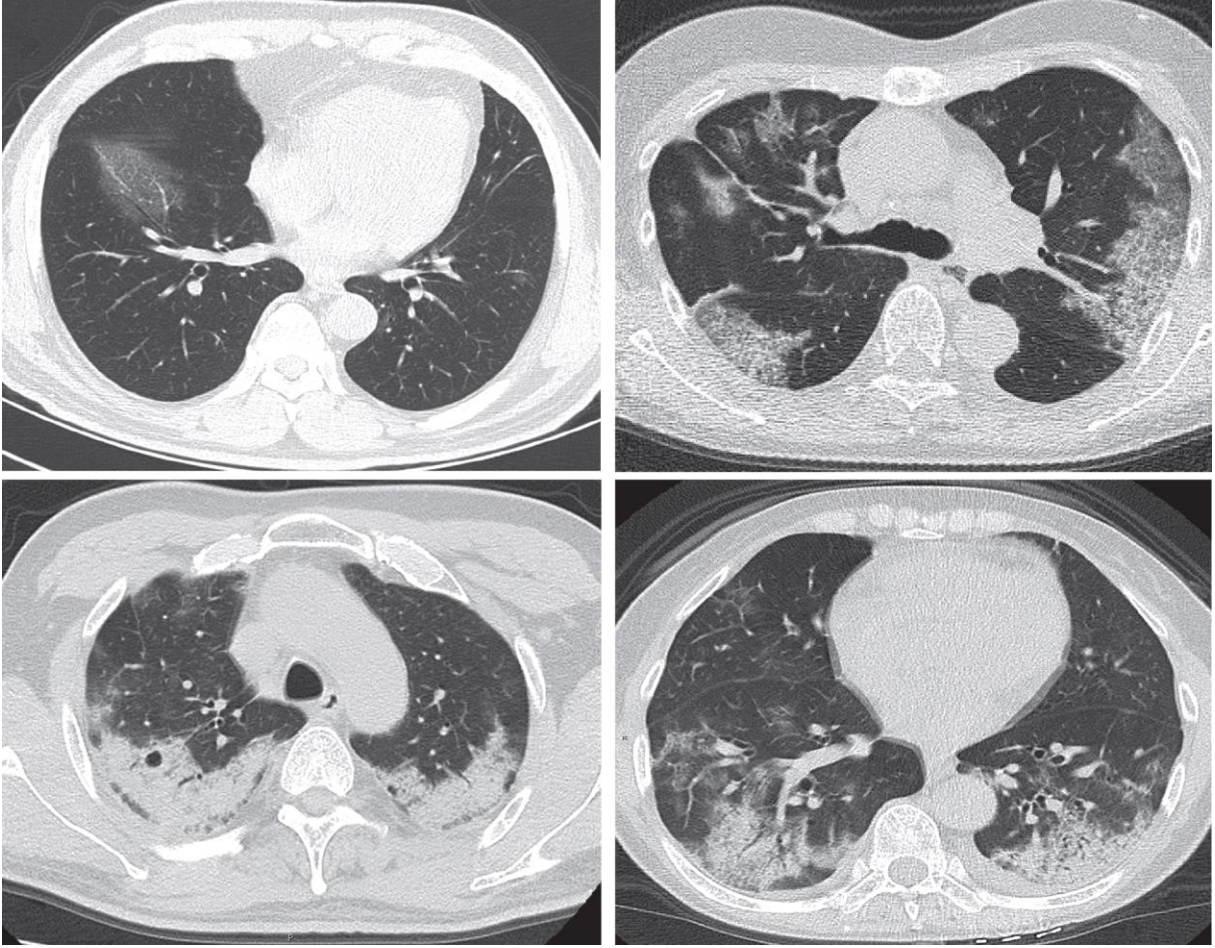
2.2.5 Tanı

SARS-CoV-2 tespiti ve tanısı için üst ya da alt solunum yollarından örneklenen reverse-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı PCR test, standart testtir. Her ne kadar kombine burun-boğaz sürüntüsü alınarak yapılmasına karşın duyarlılığı %50- 62 arasında seyretmektedir. Bir çalışmada, duyarlılığın süreyle orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Şöyle ki maruziyetten 4 gün sonra bakılan duyarlılık %33 iken, semptomların başlaması ile birlikte %62, ilk semptom başlamasından sadece 3 gün sonra ise %80 olarak bulunmuştur. Numune toplama esnasında yapılan uygunsuz işlemler ya da yetersizlik, negatif test sonuçlanmasına olanak sağlamaktadır. Alt solunum yolları örnekleme (bronkoalveolar lavaj gibi), üst solunum yolu örneklerinde daha duyarlıdır. Çin’de yapılan bir araştırma da bronkoalveolar lavaj yönteminin en yüksek duyarlılıkla SARS-CoV-2 pozitif PCR test sonucu olduğunu göstermiş olup, bu oran %93’tür. Bu duyarlılığı aşağı solunum yollarından yukarı doğru balgam örneği (%72), nazal sürüntü örneği (%72), faringeal sürüntü örneği (%32) izlemiştir. SARS-CoV-2’i gaita örneklerinde de tespit edilirken, idrarda tespit edilememiştir. [70]

Bir diğer tanı yöntemi ise radyolojik görüntülemelerdir. Direkt grafi veya toraks BT kullanılabilir. Direkt grafinin avantajları arasında, kolay uygulanabilirliği, kısa süremesi ve kısa süre de sonuçlanması, yatak başı kullanılabilmesi, BT’ye oranla daha az radyasyon içermesi sayılabilir. Ancak COVID-19 pnömonisinin, erken dönemlerinde ya da hafif pnömoni döneminde direkt grafi de bulgu görülmemesi normal olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca görüntüleme bulguları hastalığın başlangıcından sonraki iki hafta da ortaya çıkabilir, iyileşme dönemine giren hasta da bu görüntüler yavaş yavaş azalır. [71]

Toraks BT ise %70-93 sensitivite ile vakalara tanı konmasında esas görüntüleme yöntemidir. Görüntülemelerde en sık bilateral olmak üzere alt loblarda buzlu cam görünümüleri, periferik yerleşimli konsolide alanların bulunması tanı koydurucudur. Lezyonların görülmesi 10.günde maksimuma ulaşır, 4 hafta içinde azalarak devam etmektedir. [72]

Şekil:3 SARS-CoV-2'nin Toraks BT bulguları [72]



2.2.6 Laboratuvar Bulguları

SARS-CoV-2 pozitif hastalarında başlıca göze çarpan laboratuvar değişiklikleri; CRP yüksekliği, LDH yüksekliği, D-dimer yüksekliği, ferritin yüksekliği ve lenfosit düşüklüğüdür. Bunların yanında prokalsitonin artışı, alanin aminotransferaz (ALT) – aspartat aminotransferaz (AST) artışı, sedimantasyon artışı (ESH), interlökin-6 (IL-6) yüksekliği de görülmektedir. PT ve aPTT, fibrinojen ve trombosit düşüklükleri de saptanabilmektedir. [31], [73]

Lenfopeni SARS-CoV-2 hastalarında %83 oranında en sık saptanan laboratuvar bulgusudur. [71] Normalde periferik dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık yarısını lenfositler oluşturur. Sağlıklı bireylerde lenfosit sayısı >1500/ olarak bilinmektedir.[74] Lenfosit sayısının <1500/mm³ olup

lenfopeni gelişmesi, hastalığın şiddetli seyredeceğinin göstergesi olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. [75] SARS-CoV-2 virüsünün lenfositlerin yüzeyindeki ACE-2'ye bağlanarak, doğrudan o hücreleri enfekte edebildiği düşünülmektedir. Yine sitokin fırtınasında artmış serum interlökin seviyeleri (IL-6, IL-2, vb) ve mediatörlerin (TNF- α) lenfosit apoptozuna neden olabileceği düşünülmektedir. [76], [77]

CRP'nin yıllardır iyi bir pozitif akut faz reaktanı olduğu bilinmektedir.[78] SARS-CoV-2 enfekte bireylerde yapılan bir araştırma da %86 hasta da CRP yükselişi saptanmıştır.[79] CRP yüksekliğinin COVID-19 hastalığında kötü prognoza işaret ettiği saptanmıştır. [79], [80] CRP normal değerleri <5 mg/dL olarak bilinmektedir. CRP >10 mg/dl ise belirgin yükseklik olarak kabul edilir. Genellikle viral enfeksiyon veya bakteriyel enfeksiyonlar, malignitelerde vaskülit gibi enflamasyonlarda ve travmalarda saptanabilir. CRP>50 mg/dl ise şiddetli yükselme olarak kabul edilir. Bu miktarda yükseklik %90 oranında bakteriyel enfeksiyon ile ilişkilidir. [81]

Prokalsitoninin, pozitif akut faz reaktanı olduğu bilinmekle birlikte SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerde yüksek seviyeleri hastalığını kliniğine ek sekonder bakteriyel bir enfeksiyon eklendiğini düşündürmektedir. [71]

D-dimer, fibrin hidrolizi sonucu oluşan bir yıkım ürünüdür. Trombüsün fibrinolitik sistem tarafından parçalanması ile oluşur. D-dimer seviyesinin artışı COVID-19 pnömonisinde kötü prognoz belirteci olarak kullanılabilir. Çin'de yapılan bir araştırma da; şiddetli COVID-19 hastalarında oransal olarak daha yüksek olmak üzere hastaların %46.4'ünde yüksek D-dimer seviyeleri ($\geq 0,5$ mg/L) bulunmuştur. [79]Yine Çin'de gerçekleştirilen başka bir araştırma da, yüksek serum D-dimer seviyelerinin(>1 μ g/mL), mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. [82]

Ferritin, demirin depolandığı protein olarak görev alırken, demirin oksidatif – toksik etkilerinden DNA'yı ve yapısal proteinleri korumaktadır. [83] Sağlıklı bireylerde serum ferritin düzeylerinin düşüklüğü, demir eksikliğini yansıtırken, serum ferritin yüksekliği ise vücuttaki aşırı demir yüküne işaret eder. Ferritin aynı zamanda akut bir enfeksiyon veya vücutta bir enflamasyonun varlığında da pozitif akut faz reaktanı görevini görür. Enfeksiyon sırasında artan ferritin, bakteriyi serbest demirden mahrum bırakarak hem bağışıklık fonksiyonların korunmasında hem de demir serbest radikallerini azaltarak immün modülasyona katkı sağlamaktadır. [84] Şiddetli

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında gelişen sitokin fırtınası IL-6 düzeylerinin aracılığıyla serum ferritin düzeyini de arttırmaktadır. Bu nedenle hiperferritinemi oluşur. [85]

Trombositler endotel bütünlüğü bozulduğunda, primer hemostaz –koagülasyon kaskadında önemli bir rol oynarlar. Nörofil ve monositler gibi antimikrobiyal etkilerle yara iyileşmesinde ve inflamatuvar cevabın oluşmasında rol oynarlar.[86] SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda %36 oranın trombositopeni izlenmektedir. [79]

LDH, karaciğer, lenf dokusu, kan hücreleri, myokard gibi vücuttaki birçok organda hücresel düzeyde bulunmaktadır. Uzun süredir klinik pratikte anemilerin değerlendirilmesi veya çeşitli tümörler için kaba bir prognostik enzim belirteci olarak kullanılmıştır. [87] Özellikle çeşitli hastalık ya da organ yaralanmalarında, hücresel hasara sekonder olarak kan LDH düzeyi artmaktadır. SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte hastalarda yapılan araştırmalarda LDH Yüksekliğinin mortaliteyi etkileyen kendi başına bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Hastaneye başvuruda ölçülen yüksek LDH seviyesinin, SARS-CoV-2 hastalarında kötü klinik gidişat ve mortalite de artış üzerinde etkili bulunmuştur. Yüksek LDH düzeyi yaygın doku ve akciğer hasarına sekonder olarak ilişkilendirilmiştir. [88] Yirmi sekiz çalışmanın derlendiği bir meta-analizde hastalar klinik anlamda kritik ve kritik olarak kabul edilmeyen hastalar karşılaştırılmış ve kritik hastalarda daha yüksek LDH seviyeleri bildirilmiştir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu hastalığında kötü prognostik faktörler:

- Lenfosit <800/ μ l
- CRP 10 x normal değer üst sınırı
- Ferritin >500ng/ml
- D-dimer >1000 ng/ml

olarak kabul edilmektedir. [89]

2.2.7 Tedavi

SARS-CoV-2'nin tedavisi ve yatış – ayaktan izlem kararı hastalığın şiddetine göre verilmektedir. Tanı alan tüm hastaların, tedavi süresince temas- ya da damlacık izolasyonun da

olmalarına önem verilmelidir. Şüpheli vakalar aksi ispatlanana kadar pozitif kabul edilmeli ve ona göre tedavileri düzenlenmelidir. [90] Evde takibe alınmış olup; ≥ 65 yaş olanlar, kanser tanılı vakalar, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalık tanısı olan kişiler, serebrovasküler hadise öyküsü, mental sağlık problemi (şizofreni, vb.) gibi komorbiditeleri olan yine kardiyovasküler ve ya renovasküler sorunları olan hastalar da ağır hastalık gelişiminin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Bu hastaların evden takibi ilgili hekim tarafından yakından yapılmalı ve ateşin düşürülememesi ya da nefes darlığı gibi şikayetlerin oluşması durumunda, gecikilmeden mutlaka herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurulması gerektiği konusunda hasta veya hasta yakınlarına bilgi verilmelidir. [91]

Hastalığın ağır seyrettiğini anlamamıza yarayan ve hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi gerektiğini gösteren bulgular sıralanmıştır:

- Hafif-orta şiddette pnömonisi olup 1 dakika da solunum sayısı ≥ 24 veya oda havası $SpO_2 \leq 93$ olanlar
- Hafif-orta şiddette pnömonisi olup, alınmış kan örneklerinde kötü prognostik ölçüm değerleri bulunması (hemogramda lenfosit $> 10 \text{ mg/L}$ x Normal değerin üst sınırı veya ferritin $> 500 \text{ ng/ml}$ veya D-Dimer $> 1000 \text{ ng/ml}$, vb)
- Ağır şiddetli pnömonisi olanlar ((bilinç değişikliği (konfüzyon, letarji), dispne semptomu olanlar, 1 dakika da solunum sayısı ≥ 30 , oda havası $SpO_2 \leq 90$, akciğer görüntülemelerinde bilateral yaygın ($> 50\%$) konsolidasyon alanı olanlar))
- Hipotansiyon ($TA < 65 \text{ mm-Hg}$), taşikardi ($HR > 100/\text{dk}$)
- Sepsis, septik şok,
- Myokardit, myokard enfarktüsü (AKS), disritmi,
- Akut böbrek hasarı olan hastalar.[91]

SARS-CoV-2 olgularında, sadece Influenza tanısı doğrulanırsa oseltamivir tedaviye eklenir. Ayrıca yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 pozitif vakaların sadece %3.5 kadarında bakteriyel koenfeksiyon saptanması nedeniyle, mevcut olağan tedaviye ampirik antibiyoterapi eklenmesi önerilmez. Takiplerinde gelişen CRP yüksekliği, özellikle 2. haftaya tekabül eden hiperinflamatuvar yanıt/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) nedeniyle olabileceği hatırlanmalıdır. Bu sebeple tek başına CRP yüksekliğinin antibiyoterapi başlaması için gerekçe olmamalıdır.

Prokalsitonin için ise hastalığın seyrinde bir miktar artabileceği hatırlanmalıdır. Ancak bakteriyel enfeksiyon düşündürecek klinik, bulgular, görüntüleme (lober pnömoni), mikrobiyolojik pozitif sonuçlar (idrar kültüründe üreme, vb) olduğunda, yine hastalığın başlangıcında prokalsitonin değerlerinde anlamlı yükseklik varlığında ampirik antibiyoterapi eklenmesi düşünülebilir. Kullanılacak antibiyotiğin seçimi, hastanın kliniğine, enfeksiyonun kökeni ve şiddetine göre yapılabilir. Antibiyotik verilecekse, atipik etkenleri de kapsamına önem verilmelidir (beta-laktam +makrolid veya solunum yollarına etkin kinolon). Bakteriyel enfeksiyon düşünülmeyen hastalara gereksiz yan etki oluşturabileceği ve hastalığın seyrinin kötü etkilenebileceği hatırlanarak ampirik antibiyoterapi kesinlikle başlanmamalıdır. [91]

Hidroksiklorokin pandeminin başlarında hastalara verilmekteydi. Bu ajan ilk olarak sıtma tedavisinde kullanılma endikasyonu almış; sonrasında ise sistemik lupus, Sjögren sendromu, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklarda da kullanılmıştır. Bu ajanın uzun süreli kullanımı miyopati, kardiyomyopati, retinopati gibi yan etkiler oluşturmaktadır. Hidroksiklorokin bir diğer korkulan yan etkisi QT uzamasıdır. QT uzamasını kolaylaştıran etmenler arasında; hipokalemi, hipokalsemi, >65 yaş, kronik kardiyak-karaciğer- börek yetmezlikleri, diüretik kullanımı veya çoklu ilaç kullanımı sayılabilir. Hidroksiklorokin, yapılan güvenilir randomize çalışmalar sonrasında SARS-CoV-2 tedavisinde yeterli etkinliğe sahip olmadıkları için güncel kılavuzlardan çıkarılmıştır.[91], [92]

SARS-CoV-2'ye karşı pandemi başlangıcı ile kullanılan çoğu antiviral ilaç; daha önce İnfluenza, SARS/MERS enfeksiyonların da amaca yönelik olarak viral replikasyonu durdurma amacıyla üretilen RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri olan favipravir, ribavirin ve remdesivir'dir. Umut bağlanan bu ilaçlarla ilgili yapılan son çalışmalarda remdesivir adlı antiviral ajanın, hastaların hastanede yatış süresini kısalttığı ve hiç ilaç kullanmayan hastalara nazaran daha kısa sürede iyileşme olanağı kazandırdığı tespit edilmiştir. Ancak mortalite üzerindeki etkisi belirsizdir. Favipravir kullanan hastalar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu, hasta semptom sürelerinin kısılacağı bildirildiğinden bu ilacın, hekiminin hasta için uygun görmesi halinde, hastalara kullanılabileceği düşünülmüştür. [91], [93]

Şiddetli pnömoni varlığı veya yoğun bakımda takip edilen SARS-CoV-2 vakalarında sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmekte olup, genellikle önerilen rejim deksametazon 6

mg/gündür (eşdeğer olarak 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metil-prednisolon). Bu rejim intravenöz ya da oral bir şekilde 7-10 gün süreyle kullanılabilir. Steroid başlanan hasta da 24 saat içerisinde hastanın oksijen ihtiyacı artarsa veya akut faz reaktanlarının yükseliş eğilimi devam ederse yüksek doz kortikosteroid (pulse steroid ≥ 250 mg/gün metil-prednisolon) tedavisi 3 gün kadar uygulanabilir. Hasta kliniğine göre kullanım süresi uzatılabilir. Dekametazon başlanmadan önce kan kültürü alınmalı, vaka şiddetine göre antibiyoterapi başlanmalıdır. [94]

COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınasına sekonder makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişen olgularda kortikosteroid tedavi uygulanmasına rağmen yeterli cevap alınamıyorsa, endikasyon dışı anakinra (Interlökin-1 antagonisti) ya da tocilizumab (Interlökin-6 antagonisti) tedavileri de kullanılmaktadır. MAS tablosuna, antisitokin ilaçlar da yetersiz kalıyorsa Janus Kinaz (JAK) İnhibitörü ruxolitinib de tedavide kullanılabilir. [94]

Molnupiravir, SARS-CoV-2 tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif - orta seyirli, semptomları yeni başlayan ve hastalığın ağırlaşması yönünden yüksek riskli olan erişkin (≥ 18 yaş) hastalara aşılama durumuna bakılmaksızın verilebilir. Bu riskli hastalar ≥ 65 yaş, immün yetmezliği olan, son 6 ayda radyoterapi veya son 1 sene de kemoterapi alan, solid organ nakli öyküsü bulunan, immunsupresif ajan kullanan, kronik karaciğer – kalp yetersizliği bulunan, son dönem böbrek yetmezliği bulunan, SVO öyküsü ya da alzheimer vb. gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalığı olan kişilere, evre 3-4 KOAH hastalarına ve VKI >40 olan morbid obez hastalara başlanabilir. Molnupiravir her gün 2x800 mg/gün olarak 5 gün kadar süreyle hastalara verilir. Molnupiravir <18 yaş olan SARS-CoV-2 vakalarında kullanılmamalıdır. Gebelerde de kullanım izni olmayıp, emziren annelerde ilaç alım döneminde emzirme durdurulmalı, son dozdan 4 gün sonra tekrar başlanmalıdır. [91]

2.3 Fosfor Metabolizması

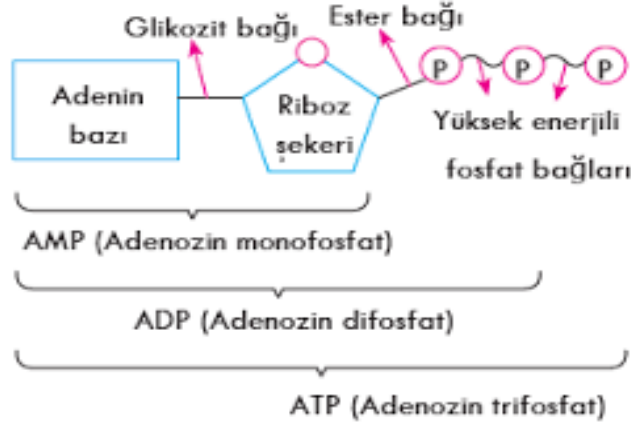
İnsan vücudu toplam 700 gram kadar fosfor barındırır. Bu miktarın %85'i hidroksiapatit kristalleri şeklinde kemik dokusunda, geri kalan miktarın %14'ü hücre içinde, %1 geri kalan kısım ise hücre dışında bulunur. Bu hücre dışı fosforun %30'u inorganik fosfor olarak bulunurken, %70 kadarı ise organik fosfor halinde hücre zarının yapısını oluşturmaktadır. Hücre dışı inorganik fosforun %85'i sodyum, kalsiyum ya da magnezyum ile birleşerek monohidrojen ya da dihidrojen formda serbest olarak bulunurken, %15'i ise proteine bağlı olarak bulunur. Ölçülebilen fosfor ise

vücutta serbest olarak bulunan inorganik fosfordur. Doğal olarak ölçülebilen fosfor vücuttaki total fosforun çok az bir kısmıdır. Normal fosfor düzeyleri serumda 2,5-4,5 mg/dl arasındadır. Hemen hemen her yiyecekte bulunan fosfor, vücutta kemik gelişimi, hücrelerin fonksiyonunda, enerji üretimi ve taşınmasında, platelet agregasyonunda görev alma gibi vücut için gerekli hayati fonksiyonlarda görev almaktadır. Vücuda oral yoldan alınan fosforun üçte biri gaita ile vücuttan uzaklaştırılırken, üçte ikisi ise idrar yoluyla atılır. Malnütrisyon, özellikle yaşlı ve bakım hastalarında tek başına hipofosfatemi sebebi olabilir. [95]

Fosfor alımı, sağlıklı ve yeterli bir beslenmenin göstergesi olarak kabul edilir ve toplum genelinde tüketilmeye alışık olunan et, süt, balık, yumurta, fındık gibi gıdaların tüketimiyle, kolayca ve bol miktarda alınabilir. Gıdalardan karşılanması her ne kadar kolayda olsa, yetersiz beslenme riskiyle karşı karşıya olan hasta gruplarında (örn. kronik alkolizm) ve yeniden beslenme (refeeding) sendromunda serum fosfor eksikliği temel bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Alınan fosforun genel olarak işlevi iskelet modellenmesinin devamlılığı, günlük idrar ya da gaita ile atılan fosforun yerine konması ve hücre dışı fosfor seviyesinin devamlılığıdır. [96]

Hücre zarının ana yapısında bulunan fosfolipitler fosfat içerir. Ayrıca fosfor fosfoproteinlerin, fosfoglikanların, hücrenin genetik yükün taşıyan nükleik asitlerin (DNA ve RNA) de yapısında da bulunmaktadır. Fosfatın bulunduğu bir molekülden çıkarılması veya başka bir moleküle eklenmesi, sırasıyla defosforilasyon ve fosforilasyon olarak adlandırılır. Bu işlemler, hücrelerde kimyasal enerji depolanmasını ya da var olan enerjinin serbest bırakılmasını desteklerken aynı zamanda birçok enzim, hormon ve ikinci haberci yollarının düzenlenmesini içerir. Fosforilasyon, hücre sinyal yollarında rol oynar, adenosin trifosfat şeklinde ise hücresel metabolizma ve enerjinin depolanması için de kritiktir. Adenosin trifosfatın (ATP) hidrolizinden, biyosentez dahil olmak üzere hücresel enerji harcanması gerektiren reaksiyonlar için gereken enerji üretilir.

Şekil:4 ATP'nin yapısı [97]



ATP, vücudumuz dahil, biyolojik sistemlerdeki enerji alışverişinde anahtar rolünde oynayan evrensel enerji molekülüdür. ATP'nin yapısını; bir adenin bazı, bir riboz şekeri ve 3 adet fosfor elementi oluşturmaktadır. ATP'nin bu enerji taşıyıcısı olma özelliğindeki en önemli birim, içerdiği trifosfat birimidir. ATP bu kısmından hidrolizlendiğinde, yüksek oranda serbest enerji açığa çıkar. ATP yapısından iki adet fosfoanhidrit bağı mevcuttur. Bu sebeple ATP, adenosin difosfat (ADP) ve fosfata (Pi) hidrolizlenebildiği gibi; adenosin monofosfat (AMP) ve pirofosfata (PPi) kadar da ayrışabilir. [98]

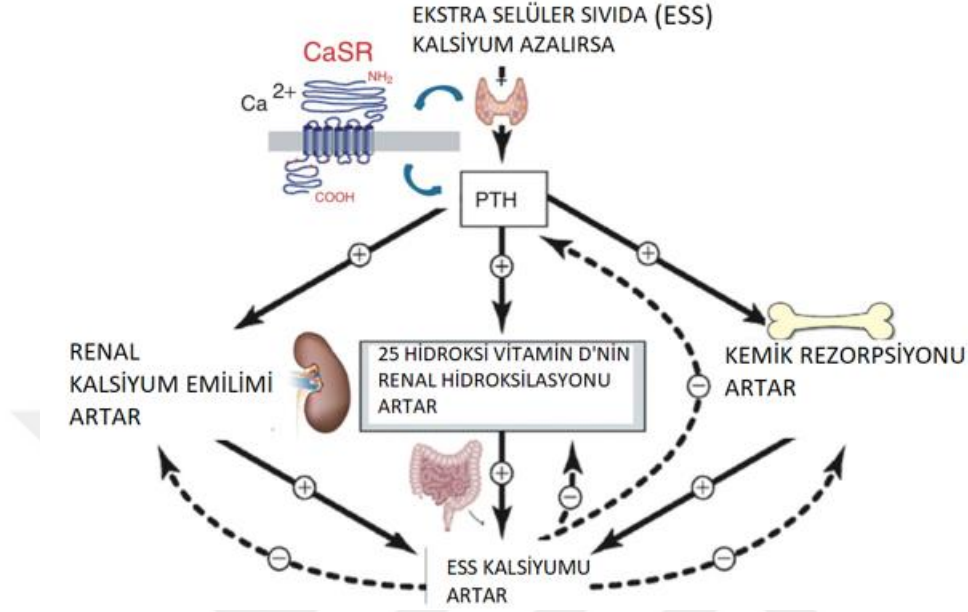
Fosfor metabolizması konusunda en önemli rol oynayan vitaminlerden biri, steroid yapıda olup yağda çözünebilen vitamin D'dir. Vitamin D, deride güneş ışığının etkisiyle üretilerek kana verilir. Diğer dokular üzerinde etkisi görülürken, bu etki feedback mekanizmalarınca düzenlenir. [99] Vitamin D; kandaki kalsiyum ve fosfor düzeylerinin dengesinde, kemik anabolizma ve katabolizmasının düzenlenmesini sağlayan en önemli fizyolojik ajandır. Bu düzenlemeyi paratiroid bezleri, kemikler, böbrekler ve bağırsaklar üzerinde gösterdiği etkiler ile düzenler. Özellikle serum kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile beraber etkide bulunurlar. Vitamin D'nin aktif hali 1,25-dihidroksivitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃), hücre çekirdeğinde bulunan vitamin D reseptörü sayesinde hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve immünmodülasyonu gibi hayati etkilere sahiptir. D vitamini yetersizliğinin infant ve çocuklarda riketse yol açtığı

bilinmektedir. Erişkinlerde ise osteoporoza yatkınlık oluştururken, ağırlı bir kemik hastalığı olarak adlandırılan osteomalaziye neden olmaktadır. [100]

Vitamin D, böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtasıyla, aktif olan hormon formu 1,25 dihidroksivitamin D'ye çevrildikten sonra bağırsaklardan kalbindin vasıtasıyla kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Vitamin D eksikliğinde, bağırsaklardan kalsiyum Emilimi %10-15 civarındayken, vitamin D etkisiyle bu oranın %30-80 bandına çıkması sağlanır. Böbreklerden kalsiyumun normal olarak emilmesinin devamlılığında rol oynar. Kemiklerde ise osteoklast miktarını ve aktivitesini artırır. Bu etkilerden bağımsız olarak fosforun bağırsaklardan absorpsiyonu artarken, direkt etki ile böbreklerden fosfor geri Emilimi artırır. [99]

Serum fosfor düzeylerinin diğeri bir belirleyicisi olan parathormon (PTH) ise ekstraselüler kalsiyumun normal seviyelerde tutulması için salgılanır. PTH böbreklerde ve kemikte direkt olarak etki gösterirken, bağırsaklara indirek olarak etkir. Serum kalsiyum düştüğünde PTH, böbreklerden kalsiyum Emilimini artırır. 1,25-dihidroksivitamin D3 üretimini arttırarak bağırsaklardan daha fazla kalsiyum emilerek, kalsiyum serum konsantrasyonun artmasını sağlar. Kemik üzerinde ise beraber etki göstererek kemik resorpsiyonunu hızlandırır. PTH'ın artmadığı durumlarda kemikler üzerinde kalsiyumu tutucu ve anabolizan etkisi bulunmaktadır. PTH arttığında kemik rezorpsiyonuyla kana kalsiyum ve fosfor geçişi artar. Ancak PTH böbrekler üzerinde fosfor geri Emilimini engelleyerek fosfatürik etki de bulunur. Net etkisi serum fosfor düzeylerinin düşmesi olarak görülür. Hiperfosfatemi durumlarında da, kalsiyum düşüklüğü nedeniyle, serum kalsiyum düzeylerini arttırmak adına PTH serumda artar. [101]

Şekil:5 Parathormon'un, Kalsiyum – Forfor üzerine etkisi [102]



Fosfor düşüklüğünün kemotaksisin bozulmasına ve makrofaj hücrelerinin fagositik etkisinin azalmasına ve bakterisidal etkisinin azalmasına neden olduğu görülmüştür. Özellikle ATP azalması ile beraber, oksidatif fosforilasyon yerine glikolize bırakır. Organ disfonksiyonları ve kas güçsüzlükleri görülür. Yoğun bakım hastalarında hipofosfatemi görülmesi ise absorpsiyon azalmasına, renal atılımın artmasına ve alkalozisten dolayı hücre içi dağılımın artmasına sekonder olarak düşünülmüştür. Bunu nazogastrik beslenme, ishal ya da malnütrisyon da destekler. Fisher ve arkadaşları hipofosfateminin solunum yolu hastalıklarında hastane de kalım süresini uzattığını ancak mortalite de artışını etkilemediğini öne sürmüşlerdir. Sankaran ve arkadaşları ise pnömoni hastalarını, normofosfotemik ve hipofosfatemik olarak karşılaştırmış olup hastane de kalım süresi ve mortalite de artış konusunda hipofosfateminin etkili olduğunu öne sürmüşlerdir. [103] Wei Li ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği bulunan yaşlı hastalarda hipofosfateminin pnömoni hastalığı geçirimi için bir risk faktörü olabileceğini öne çıkarmışlardır. [9] Liu Bo ve arkadaşları ise hipofosfatemili 1555 hatayı kapsayan bir meta-analiz yayınlayarak yoğun bakım hastalarında, hipofosfateminin hastalığın şiddetini arttırdığını ileri sürmüşlerdir. [104]

Özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda hücre içi fosfor dağılımının değişmesi, fosfor düşüklüğünün en yaygın sebebi olarak öne çıkar. Respiratuar alkalozis hücre içi pH değerinin artmasını, bu da fosforun glikoliz için hücre içine girişine neden olur. Hem glikoz alımı, hem insülin salınımı karbonhidrat metabolizmasını harekete geçirir. Bu sayede hücre içine eş zamanlı glikoz ve fosfor girişi olur. Aynı zamanda serumda yüksek doz epinefrin – norepinefrin de serum fosfatını düşürürler. Bazı özel durumlarda da hücre içi fosfor alımı artar. Örnek vermek gerekirse aç kemik sendromu, akut lösemi gibi yüksek hücresel turnover'ın olduğu durumlar, metabolik asidoza sekonder fosforun renal sekresyonunun artması verilebilir. Yine glikokortikoidler, diüretikler, aminoglikozidler, antiretroviral ve anti-kanser ilaçlarda hipofosfatemi yapabilmektedir. [34]

Serum fosfor düzeyleri ile interlökin-6 (IL-6) ve TNF-alfa serum düzeyleri ters orantılı olarak değişir. Bu anti-kanser ilacı olarak alınan Interlökin tedavisine sekonder, renal fosfor atılımının artmasına bağlı olarak düşünülmüştür. Ancak mekanizması halen daha net olarak açıklanamamıştır. [34] Tahmini olarak yüksek Interlökin seviyelerinin, fosforun immun hücreler tarafından enerji elde etmek amacıyla daha çok tüketilmesine sebep olarak hipofosfateminin geliştiği bir diğer öneridir. Sepsis ya da şiddetli enfeksiyonlarda da hipofosfatemi görülebilmektedir. Özellikle gram negatif sepsislerde fosfor düşüklüğü hastalığı şiddetiyle uyumlu olarak görülür. [105] Hipofosfatemi sepsisli hastalarda hastalığın şiddetiyle birlikte prognostik bir faktör olarak kullanılabilir. [106]

Malnütrisyonlu hastalarda da, tekrar enteral ya da parenteral beslenme başlatıldığında, ciddi metabolik anormallikler gelişir. Bu total vücut fosforunun azalması – hücre içine dağılımı sonucu ciddi hipofosfatemiye neden olabilir. [34]

Hipofosfatemi, respiratuar kas disfonksiyonuna neden olarak akut respiratuar yetmezliğe ve solunum gücü azalmasına sekonder hastanın mekanik destek ihtiyacına neden olabilir. Bu mekanizma fosfor bağımlı enerji kaynaklarını kullanımının azalmasına bağlıdır. 2,3-difosfoglisarat oksijen diasosiasyon eğrisinde sola kayma gözlenir, bu nedenle periferel dokuya oksijen serbestleşmesi azalır. Bu özellikle kronik solunum yetmezliği olan hastalarda 2,3- DPG'ın yüksekliğini hipoksemiye kompanze etmek için arttığını açıklar. Ayrıca hipofosfatemi ile dokuların düşük oksijenlenmesi ve 2,3-DPG arasında bağlantı kurulabilir. [34]

Hipofosfatemi myokard disfonksiyonuna ve aritmilere de sebep olabilir. Fosfor azalması ile birlikte enerji metabolizması bozulunca, myokard'ta kontraktilite azalır. Şiddetli hipofosfatemi de şiddetli kalp yetersizliği geliştiğine dair tanımlanan vakalar mevcuttur. Kardiyak operasyon sonrasında gelişen hipofosfatemilerde yüksek miktarda pozitif inotrop ihtiyacı bulunmaktadır. [107] Hipofosfatemini düzeltilmesi ile kardiyak output'un düzeldiği gözlemlenmiştir. Myokard infarktüsü sonrası hipofosfateminin ventriküler taşikardi için önemli bir prediktör olduğu gözlemlenmiş olup sepsisli hastalarda da benzer durum geçerlidir. Hipofosfatemi düzeltildiğinde, hipokalseminin de normal sınırlara geleceği ve bu saye de kardiyak fonksiyonlarda iyileşme görüleceği ileri sürülmektedir. [34]

Hipofosfatemi ve şiddetli ya da yoğun bakım takibinde olan Covid-19 hastalarında, hastalığın şiddetini değerlendiren bir kaç adet çalışma mevcuttur. [104]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Türü

Açık (kontROLSÜZ), retrospektif, tek merkezli çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı alınarak hazırlanmıştır.

3.2 Katılımcı Seçilimi

Fatih Sultam Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Covid-19 servisinde yatış öyküsü bulunan, >18 yaş üstü, biyokimyasal ve hemogram verilerine ulaşılabilen 164 hastadan oluşmuştur. Takip verisi ve dosya verileri eksik olan hastalar çalışma dışında bırakılmış ve değerlendirmeye alınmamışlardır.

3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultam Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.07.2020 ve 01.07.2021 tarihleri arasında COVID-19 pnömonisi tanısıyla hastane yatışı sağlanıp,

takip ve tedavisi sağlanan 484 hastanın dosyaları retrospektif - gözlemsel olarak incelenerek veriler elde edildi.

484 Hasta içerisinde labaratuvar değerlerinden, serum fosfor düzeyi eksik olanlar çalışma dışında bırakıldı. Kalan 164 hastanın Toraks BT'leri değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları (KKY, Tip 2 DM, KBY, KOAH) not edildi. Hastaların Covid-19 enfeksiyonunun durumu, test edilen Covid PCR sonuçları toplandı. Sigara kullanımları sorgulanıp, not edildi. Kreatin, c-reaktif protein, lökosit, nötrofil, lenfosit, LDH, d-dimer, fibrinojen, ferritin, fosfor, ürik asit değerleri not edildi. Hastaların takibinde nazal kanül ile oksijen gereksinimi, Non-invaziv mekanik ventilatör ya da high flow oksijen ihtiyaç gereksinimi, entübasyon ihtiyacı dosyalarından incelenerek not edildi. Takiplerinde verilen tedaviler (kolşisin, plaquanil, favipravir, deksametazon, antibiyotik, tedavi dozunda antikoagülan, immun plazma) incelendi. Taburculuk, ölüm hali ya da yoğun bakım ihtiyacına kadar ki serviste yatış süresi not edildi. Hastaneden çıkış şekli ayrı olarak incelendi.

3.4 İstatiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada saptanan bulguların irdelenmesinde, istatistiki analizler için SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır. Çalışma yapılması esnasında, elde edilen veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlarla (Median, Standart sapma, ortalama) birlikte niceliksel verilerin karşılaştırmasında normal dağılım izlenen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmasında Student t test, normal dışı dağılım gösteren değerlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Diğer etmenlerin etkilerini elimine etmek amacıyla lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ve değerlendirilmesinde Fisher's Exact Ki-Kare ve Ki-Kare testi kullanılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarında ise anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Toplam 164 çalışma olgusunun yaş ortalaması 64,63±16,02 yıl idi. Hastaların 70'i (% 42,7) kadın ve 94'ü (%57,3) erkekti. Hastalar fosfor seviyelerine göre gruplandırıldıklarında 118 (%72) hasta fosfor seviyesi normal sınırlarda değerlendirilirken, 46 (%28) hastanın fosfor seviyesi ise düşük olarak değerlendirilmiştir.

		Fosfor düşük (n:46)	Normal fosfor (n:118)	P değeri
Yaş (yıl)	Mean±SD	57.54±18.55	69.77±13.17	0.275
Cinsiyet	Erkek (%)	16 (34.8)	54 (45.8)	0.223
	Kadın (%)	30 (65.2)	64 (54.2)	
Hipertansiyon (-):	n (%)	20 (43.5)	57 (48.3)	0.605
Hipertansiyon (+)	n (%)	26 (56.5)	61 (51.7)	
KKY (-)	n (%)	34 (73.9)	90 (76.3)	0.840
KKY (+)	n (%)	12(26.1)	28 (23.7)	
Diyabetes Mellitus (-)	n (%)	30 (65.2)	81 (68.6)	0.712
Diyabetes Mellitus (+)	n (%)	16 (36.8)	37 (31.4)	
KOAH (-)	n (%)	38 (82.6)	103 (87.3)	0.458
KOAH (+)	n (%)	8 (17.4)	15 (12.7)	
ABY/KBY (-)	n (%)	29 (63)	70 (59.3)	0.724
ABY/KBY (+)	n (%)	17 (37)	(40.7)	

Tablo:1 Hipofosfatemi ile hastaların demografik verileri ve kronik hastalıkları arası ilişki

COVID-19 için belirlenmiş hastalık şiddet belirteçlerinden lenfopeni, hiperferritinemi, LDH, D-dimer ve CRP yüksekliği ile hipofosfatemi arasında anlamlı ilişki saptandı.

Lenfopeni (lenfosit seviyesi < 800), hipofosfatemisi olan hastaların %84.8'inde saptanırken, fosfor değerleri normal sınırlarda olan hastaların %47.5'inde saptandı ($X^2 (1, N: 164) = 18.92$ p: 0.000), (OR: 6.16 (95% CI:2.55-14.9)).

LDH yüksekliği (LDH>250), hipofosfatemisi olan hastaların %97.8'inde, fosfor değerleri normal sınırlarda olanların %86.2'inde saptandı (X^2 (1, N: 162) = 4.73 p: 0.043), (OR: 7.2 (95% CI:0.92-55.96))

D-dimer yüksekliği (D-dimer>1), hipofosfatemisi olanların %86.7'sinde, fosfor değerleri normal sınırlarda olanların % 69.'inde saptandı. (X^2 (1, N: 155) = 5.15 p: 0.026), (OR: 2.9 (95% CI: 1.12-7.51)).

Ferritin yüksekliği (Ferritin >500) hipofosfatemisi olanların % 81.6'sında, fosfor değerleri normal sınırlarda olanların % 46.2'sinde saptandı (X^2 (1, N: 131) = 13.71 p: 0.000), (OR: 5.15 (95% CI: 2.06-12.86)).

CRP yüksekliği (CRP>40) hipofosfatemisi olanların %97.8'inde, fosfor değerleri normal sınırlarda olanların % 81.4'inde saptandı (X^2 (1, N: 164) = 7.44 p: 0.005), (OR: 10.31 (95% CI: 1.34-78.91)). (Tablo 2)

Tablo-2: COVID-19 hastalık şiddet belirteçleri fosfor seviyeleri arasındaki ilişki

	Fosfor normal N(%)	Düşük fosfor N(%)	OR (%95: CI)	P value
Lenfosit > 800:	62 (52.5)	7 (15.2)	6.18	0.000
Lenfosit < 800:	56 (47.5)	39 (84.8)	(2.55-14.9)	
LDH < 250:	16 (13.8)	1 (2.2)	7.2	0.043
LDH > 250:	100 (86.2)	45 (97.8)	(0.92-55.68)	
D- dimer < 1:	34 (30.9)	6 (13.3)	2.90	0.026
D- dimer > 1:	76 (69.1)	39 (86.7)	(1.12-7.51)	
Feritin < 500:	50 (53.8)	7 (18.4)	5.15	0.000
Ferritin > 500:	43 (46.2)	31 (81.6)	(2.06-12.86)	
Crp < 40:	22 (18.6)	1 (2.2)	10.31	0.005
Crp > 40:	96 (81.4)	45 (97.8)	(1.34-78.91)	

Hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak sürekli nazal oksijen ihtiyacı bakımından hastalar değerlendirildiğinde fosfor seviyesi düşük olan hastalarda bu oran %84,4 olarak görülmüşken, fosfor seviyeleri normal olan hasta grubunda ise bu oran %65,3 olup istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($X^2(1, N: 164) = 6.097$ p: 0.014), (OR: 2.96 (95% CI:1.21-7.21) Tablo 3.

Tablo-3: Nazal oksijen desteği ve fosfor seviyesi arasında ilişki

		Fosfor seviyesi	
		Normal	Düşük
Nazal oksijen desteği	- Hasta sayısı	41	7
	%	34,7%	15,6%
	+ Hasta sayısı	77	39
	%	65,3%	84,8%

Tablo-4 de fosfor seviyeleri ile high flow oksijen ihtiyacı olan hastaların karşılaştırmalarında da görüldüğü üzere fosfor seviyesi düşük olanlarda bu oran %39.1 (18 hasta) ile fosfor seviyeleri normal sınırlarda olan 12 hasta (%10.2) belirgin olarak daha fazla çıkmıştır ($X^2(1, N: 164) = 18.57$ p: 0.000), (OR: 5.67 (95% CI:2.45-13.16) Tablo 4.

Tablo-4: High-flow ihtiyacı ve fosfor seviyesi ilişkisi

			Fosfor seviyesi	
			Normal	Düşük
High-flow oksijen ihtiyacı	Yok	Hasta sayısı	106	28
		%	89,8%	60,9%
	Var	Hasta sayısı	12	18
		%	10,2%	39,1%

Yoğun bakım ihtiyacı hipofosfatemisi olan hastalarda %58.7 iken, fosfor seviyeleri düşük olmayan grupta %27.1'idi ($X^2(1, N: 164) = 14.32$ p: 0.000), (OR: 3.81 (95% CI:1.87-7.79). (Tablo 5)

Tablo-5: YBÜ ihtiyacı olan hastalar ile fosfor seviyeleri arasında ilişki

			Fosfor seviyesi	
			Normal	Düşük
YBÜ yatış öyküsü	Yok	Hasta sayısı	86	19
		%	72,9%	41,3%
	Var	Hasta sayısı	32	27
		%	27,1%	58,7%

Entübasyon ihtiyacı hipofosfatemisi olanlarda % 43.5 iken, fosfor seviyeleri düşük olmayan hasta grubunda %20.8 idi. ($X^2(1, N: 164) = 9.027$ p: 0.005), (OR: 3.01 (95% CI:1.44-6.28)). (Tablo 6)

Tablo-6: Entübasyon ihtiyacı olan hastalar ile fosfor seviyeleri arasında ilişki

			Fosfor seviyesi	
			Normal	Düşük
Entübasyon ihtiyacı	Yok	Hasta sayısı	94	26
		%	79,7%	56,5%
	Var	Hasta sayısı	24	20
		%	20,3%	43,5%

Tablo-7’ da fosfor seviyeleri ile hastaların taburculuk şekillerinin karşılaştırmalarında da görüldüğü üzere fosfor seviyesi düşük olan hastalarda mortalite %43,5 iken fosfor seviyeleri düşük olmayan hastalardan % 21.2 ile belirgin olarak daha fazla çıkmıştır ($X^2(1, N: 164) = 8.26$ p: 0.006), (OR: 2.86 (95% CI:1.37-5.49)).

Tablo-7: Taburcu - ex olan hastalar ile fosfor seviyeleri arasında ilişki

			Fosfor seviyesi	
			Normal	Düşük
Taburculuk şekli	Taburcu	Hasta sayısı	93	26
		%	78,8%	56,5%
	Ex	Hasta sayısı	25	20
		%	21,2%	43,5%

Tablo-8: COVID-19 hastalığında hipofosfatemi ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişki

	Fosfor düşük N(%)	Normal fosfor N(%)	OR (%95: CI)	P value
Nazal oksijen desteği yok :	7 (15.6)	41 (34.7)	2.96	0.014
Nazal oksijen desteği var :	39 (84.8)	77 (65.3)	(1.21-7.21)	
High flow desteği yok :	28 (60.9)	106 (2.2)	5.67	0.000
High flow desteği var :	18 (39.1)	12 (10.2)	(2.45-13.16)	
YBÜ yatış öyküsü yok:	19 (41.3)	86 (72.9)	3.81	0.000
YBÜ yatış öyküsü var:	27 (58.7)	32 (27.1)	(1.87-7.79)	
Entübasyon yok:	26 (56.5)	94 (79.7)	3.01	0.005
Entübasyon var:	20 (43.5)	24 (20.3)	(1.44-6.28)	
Taburcu:	26 (56.5)	93 (78.8)	2.86	0.006
ex:	20 (43.5)	25 (21.2)	(1.37-5.49)	

Yukarıda görüldüğü üzere fosfor düşüklüğü, tek tek hastalık şiddet belirteçleri ve univariate analizlerde morbidite ve mortalite ile ilişkili görülmüştür. Hastalık şiddet belirteçlerinin de morbidite ve mortalite üzerine etkileri düşünülerek nazal oksijen, High flow, entübasyon, yoğun bakımda yatış ve mortalite üzerine etkileri düşünülerek fosfor seviyeleri dahil edilerek her bir parametre için regresyon analizleri yapıldı.

Hastaların sürekli nazal oksijen ihtiyacını etkileyen faktörler bakımından regresyon analizi yaptığımız zaman fosfor seviyelerinin univariate analizde etkili olmaları yanında regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olmadıkları görüldü. Crp ve ferritin değerlerinin nazal oksijen ihtiyacı için bağımsız risk faktörleri oldukları görüldü (Tablo 9)

Tablo-9: Nazal oksijen ihtiyacı üzerine regresyon analizi sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
crp	1,857	,616	9,096	1	,003	6,402
Ferritin	,952	,464	4,217	1	,040	2,592
Constant	-,988	,559	3,127	1	,077	,372

Hastaların High flow ihtiyacını etkileyen faktörler bakımından regresyon analizi yaptığımız zaman fosfor seviyelerinin univariate analizde olduğu gibi regresyon analizinde de ferritin seviyeleri ile birlikte bağımsız risk faktörleri oldukları görüldü (Tablo 10)

Tablo-10: High flow ihtiyacı üzerine regresyon analizi sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Ferritin	2,173	,783	7,705	1	,006	8,781
Fosfor	1,602	,508	9,926	1	,002	4,963
Constant	-3,617	,757	22,837	1	,000	,027

Hastaların entübasyon ihtiyacını etkileyen faktörler bakımından regresyon analizi yaptığımız zaman fosfor seviyelerinin univariate analizde olduğu gibi regresyon analizinde de tek başına bağımsız risk faktörü olduğu görüldü. D-dimer, crp, lenfosit, LDH ve ferritin değerlerinin ise entübasyon ihtiyacı bakımından bağımsız risk faktörleri olmadıkları görüldü (Tablo 11).

Tablo-11: Entübasyon ihtiyacı üzerine regresyon analizi sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Fosfor	1,609	,435	13,697	1	,000	4,996
Constant	-1,555	,284	29,930	1	,000	,211

Hastaların YBÜ ihtiyacını etkileyen faktörler bakımından regresyon analizi yaptığımız zaman fosfor ve ferritin seviyelerinin tek başlarına bağımsız birer risk faktörü oldukları görüldü. (Tablo 12).

Tablo-12: YBÜ ihtiyacı üzerine regresyon analizi sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Ferritin	1,419	,456	9,696	1	,002	4,132
Fosfor	1,290	,445	8,410	1	,004	3,634
Constant	-1,801	,389	21,473	1	,000	,165

Hastaların mortalitesini etkileyen faktörler bakımından regresyon analizi yapıldığı zaman fosfor diğer faktörlerden bağımsız olarak tekbaşına mortalite için bağımsız risk faktörü olarak görülmüştür. (Tablo13)

Tablo-13: Mortalite için regresyon analizi sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Fosfor	1,516	0,430	12,404	1	,000	4,552
Constant	-1,462	0,277	27,743	1	,000	0,232

5. TARTIŞMA

Covid-19 pnömonisi nedeniyle yatarak tedavi gören fosfor düzeyleri normal ve düşük olan hastaları karşılaştırdığımız bu çalışmada hipofosfatemi ile hem ferritin, D-dimer, LDH ve crp düzeyleri gibi belirteçler ile; hem de nazal oksijen, High flow kullanımı, entübasyon , yoğun bakımda yatış ve mortalitenin ilişkili olduğunu saptadık.

COVID-19'lu hastalarda fosfor düzeyleri ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Bizim çalışmamız ile benzer şekilde Wang ve arkadaşları, COVID-19 hastalarını şiddetli ve normal hastalık grubu olarak ayırmış ve şiddetli hastalık grubundaki fosfor düzeylerini düşük olarak saptamışlardır. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında hipofosfatemi mortalite için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Yetersiz diyet, ve masif enerji tüketimi nedeniyle oluşan katabolizma, COVID-19 hastalarında kötü prognoz nedeni olarak öne çıkmaktadır. Özellikle selüler fosfor tüketimi sonucu kan fosfor düzeyleri düşmektedir. Azalan fosfor düzeyi nedeniyle hücresel fonksiyonlar bozulduğu ve immün sistemin virüse karşı savaşma kapasitesinin azaldığı öne sürülmüştür. Yine bu çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak lenfosit düzeyleri ile fosfor düşüklüğünü şiddeti korrele olarak bulunmuştur. [73]

Hipofosfatemi, respiratuar kas disfonksiyonuna neden olarak akut respiratuar yetmezliğe ve solunum gücü azalmasına sekonder mekanik destek ihtiyacına neden olabilir.[34]. Bizim çalışmamızda hipofosfatemisi olan hastalarda normal fosfor düzeyleri olanlara göre görülen daha fazla nazal oksijen, high-flow ve entübasyon ihtiyacı ve mortalite oranları daha önceki metaanalizlerde saptanan hipofostateminin yoğun bakımda hastalık ciddiyetini yansıtabileceği sonucunu desteklemektedir. [108]

Hatta, Van Kempen COVID-19 pnömonisinde oluşan sitokin fırtınası sonucu tüketilen ATP'nin yerine konması için fosfor ve magnezyum gerektiğinden özellikle riskli gruplarda COVID-19 un erken dönemlerinde fosfor, magnezyum ve D vitamin replasmanı yapılmasını önermektedir.[15]

COVID-19 sadece akciğer tutulumu, kardiyak aritmi, santral sinir sistemi, koagulopati gibi sık görülen durumlar dışında hipofosfatemi ile de seyreder. [15] Wozniak ve arkadaşlarının 1226

COVID-19 ve COVID-19 pcr negatif hastasını dahil ettiği çalışmada yoğun bakımda yatan hastalarda hipofosfatemi olanların (n:250) fosforu normal(n:976) olan hastalara göre yoğun bakım ünitesinde ve mekanik ventilatörde daha uzun süreyle kaldıklarını ortaya koymuştur. [109]

Wozniak ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da sadece COVID-19 hastalarının (n:192) COVID-19 bağımsız diğer hastalara göre hem hipofosfatemi sıklığı hem de yoğun bakım yatışı öyküsü ve ventilatörde kalış zamanı daha uzundu.[109]

Chen ve arkadaşlarının böbrek yetmezlikli COVID-19 hastalarında yaptığı çalışma da, hipofosfatemili hastalar da daha düşük lenfosit değeri, daha yüksek aminotransferaz düzeyi, uzamış protrombin zamanı, yüksek CRP ve LDH düzeyleri, hipofosfateminin hastalığı şiddetiyle ve multipl organ disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. [110]

Çalışmamızda, COVID-19 pnömonisi hastalık ciddiyetinde sık kullanılan laboratuvar parametrelerinden ferritin, LDH, D-dimer, CRP yüksekliği ve lenfosit düzeylerindeki düşüklük ile hipofosfatemi ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gözlemlendi. Yang ve arkadaşlarının düşük serum kalsiyum ve fosfor düzeyi ile yine COVID-19 şiddetini değerlendirdiği çalışmalarında benzer olarak düşük fosfor ve kalsiyum düzeyleri, LDH artışı ve lenfosit sayılarındaki düşüş ile ilişkili saptanmıştır. [111]

Çalışmamızın limitasyonları arasında retrospektif bir çalışma olup, tek merkezli ve sınırlı sayıda hastanın verileriyle oluşturulması bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda bulunan fosfor yüksekliği, normal fosfor sınıfında gruplandırılmış olup, fosfor değeri<2.5 mg/dl olan hastalar hipofosfatemik olarak adlandırılmıştır. Ancak hipofosfatemi nedenleri ve uygulanan tedavi sonuçları değerlendirilmemiştir

6. SONUÇ

Sonuç olarak, hipofosfatemi COVID-19 hastalığının şiddetini, mortalite ve morbidite artışını değerlendirmede kullanılabilecek bir parametredir. Hipofosfatemi düzeyleri hastalığın klinik gidişatını ön görmede diğer laboratuvar belirteçleri arasında yerini almalıdır.

7. KAYNAKÇA

- [1] L. Morawska and D. K. Milton, “Morawska-2020-It Is Time to Address Airborne T,” 2020.
- [2] J. E. Flythe *et al.*, “Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 77, no. 2, pp. 190-203.e1, 2021, doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.003.
- [3] G. Lippi *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 57, no. 3, pp. 262–265, 2021, doi: 10.1177/0004563220922255.Electrolyte.
- [4] A. Izcovich *et al.*, “Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review,” *PLoS One*, vol. 15, no. 11 November, pp. 1–30, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
- [5] L. Wang, C. Xiao, L. Chen, X. Zhang, and Q. Kou, “Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: A retrospective cohort study,” *BMC Anesthesiol.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1186/s12871-019-0746-2.
- [6] J. Amanzadeh and R. F. Reilly, “Hypophosphatemia: An evidence-based approach to its clinical consequences and management,” *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, vol. 2, no. 3, pp. 136–148, 2006, doi: 10.1038/ncpneph0124.
- [7] R. Wang, M. He, and Y. Kang, “Hypophosphatemia at admission is associated with increased mortality in COVID-19 patients,” *Int. J. Gen. Med.*, vol. 14, pp. 5313–5322, 2021, doi: 10.2147/IJGM.S319717.
- [8] H. Murer, I. Forster, and J. Biber, “The sodium phosphate cotransporter family SLC34,” *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*, vol. 447, no. 5, pp. 763–767, 2004, doi: 10.1007/s00424-003-1072-5.
- [9] W. Li, C. Ding, and S. Yin, “Severe pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk factors,” *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 8, no. 8, pp. 12463–12475, 2015.
- [10] T. S. Fung and D. X. Liu, “Human Coronavirus : Host-Pathogen Interaction,” pp.

529–560, 2019.

- [11] S. Su *et al.*, “Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses,” *Trends Microbiol.*, vol. 24, no. 6, pp. 490–502, 2016, doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
- [12] Y. Zhou, Y. Yang, J. Huang, S. Jiang, and L. Du, “Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain,” *Viruses*, vol. 11, no. 1, pp. 1–18, 2019, doi: 10.3390/v11010060.
- [13] T. Kuiken *et al.*, “Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome Thijs,” *Lancet*, no. January, 2020.
- [14] J. Cui, F. Li, and Z. L. Shi, “Origin and evolution of pathogenic coronaviruses,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 17, no. 3, pp. 181–192, 2019, doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- [15] T. A. T. G. van Kempen and E. Deixler, “SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19,” *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 320, no. 1, pp. E2–E6, 2021, doi: 10.1152/AJPENDO.00474.2020.
- [16] M. Hasöksüz, S. Kiliç, and F. Saraç, “Coronaviruses and sars-cov-2,” *Turkish J. Med. Sci.*, vol. 50, no. SI-1, pp. 549–556, 2020, doi: 10.3906/sag-2004-127.
- [17] N. Satija and S. K. Lal, “The molecular biology of SARS coronavirus,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1102, pp. 26–38, 2007, doi: 10.1196/annals.1408.002.
- [18] W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock, and H. C. Prescott, “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 324, no. 8, pp. 782–793, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- [19] N. Zhu *et al.*, “A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001017.
- [20] Y. Zhang *et al.*, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource

centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 127, no. January, p. 110195, 2020, [Online]. Available:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S07533332220303875?via%3Dihub>

[21] S. E. Park, “Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19),” *Pediatr. Infect. Vaccine*, vol. 27, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi: 10.14776/piv.2020.27.e9.

[22] P. Y. Chia *et al.*, “Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients,” *Nat. Commun.*, vol. 11, no. 1, 2020, doi: 10.1038/s41467-020-16670-2.

[23] D. Taylor, A. C. Lindsay, and J. P. Halcox, “Correspondance Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1,” *Nejm*, pp. 0–2, 2010.

[24] M. Khan *et al.*, “Epidemiology and Progress So Far,” *Moléculas*, vol. 26 (1), pp. 1–25, 2021.

[25] D. Yesudhas, A. Srivastava, and M. M. Gromiha, “COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics,” *Infection*, vol. 49, no. 2, pp. 199–213, 2021, doi: 10.1007/s15010-020-01516-2.

[26] M. R. Tfi, M. R. Hamblin, and N. Rezaei, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 508, no. January, pp. 254–266, 2020, [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/cca Review

[27] WHO, “WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2 : China Part (14 January-10 February 2021)LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 13, p. 1199–1207,” *Jt. WHO-China Study Team Rep.*, no. February, p. 120, 2021.

- [28] J. A. Backer, D. Klinkenberg, and J. Wallinga, “The incubation period of 2019-nCoV infections among travellers from Wuhan, China,” *medRxiv*, no. January, pp. 1–6, 2020.
- [29] S. Garg *et al.*, “Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with,” *Morb. Mortal. Wkly. Report, US Dep. Heal. Hum. Serv. Dis. Control Prev.*, vol. 69, no. 15, pp. 458–464, 2020, [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>
- [30] R. Wölfel *et al.*, “Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019,” *Nature*, vol. 581, no. 7809, pp. 465–469, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [31] Q. Li *et al.*, “Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001316.
- [32] M. Štefan, A. Chrdle, P. Husa, J. Beneš, and P. Dlouhý, “COVID-19: diagnosis and treatment,” *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*, vol. 27, no. 2, pp. 61–87, 2021.
- [33] M. Hoffmann *et al.*, “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 271–280.e8, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [34] D. A. Geerse, A. J. Bindels, M. A. Kuiper, A. N. Roos, P. E. Spronk, and M. J. Schultz, “Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: A review,” *Crit. Care*, vol. 14, no. 4, 2010, doi: 10.1186/cc9215.
- [35] J. K. Millet *et al.*, “Ezrin Interacts with the SARS Coronavirus Spike Protein and Restrains Infection at the Entry Stage,” *PLoS One*, vol. 7, no. 11, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0049566.
- [36] Y. Chen, Q. Liu, and D. Guo, “Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis,” *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 4, pp. 418–423, 2020, doi: 10.1002/jmv.25681.
- [37] A. J. Turner, “ACE2 Cell Biology, Regulation, and Physiological Functions,” *Prot. Arm Renin Angiotensin Syst. Funct. Asp. Ther. Implic.*, no. January, pp. 185–189, 2015, doi:

10.1016/B978-0-12-801364-9.00025-0.

[38] E. M. Richards and M. K. Raizada, “ACE2 and pACE2: A pair of aces for pulmonary arterial hypertension treatment?,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 198, no. 4, pp. 422–423, 2018, doi: 10.1164/rccm.201803-0569ED.

[39] I. Hamming, W. Timens, M. L. C. Bulthuis, A. T. Lely, G. J. Navis, and H. van Goor, “Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis,” *J. Pathol.*, vol. 203, no. 2, pp. 631–637, 2004, doi: 10.1002/path.1570.

[40] X. Zou, K. Chen, J. Zou, P. Han, J. Hao, and Z. Han, “Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection,” *Front. Med.*, vol. 14, no. 2, pp. 185–192, 2020, doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

[41] D. Wrapp *et al.*, “Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation,” *Science (80-.)*, vol. 367, no. 6483, pp. 1260–1263, 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.

[42] Z. Wu, R. Hu, C. Zhang, W. Ren, A. Yu, and X. Zhou, “Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients,” *Crit. Care*, vol. 24, no. 1, pp. 1–3, 2020, doi: 10.1186/s13054-020-03015-0.

[43] T. C. Hanff, M. O. Harhay, T. S. Brown, J. B. Cohen, and A. M. Mohareb, “Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, no. 15, pp. 870–874, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa329.

[44] R. L. Chua *et al.*, “COVID-19 severity correlates with airway epithelium–immune cell interactions identified by single-cell analysis,” *Nat. Biotechnol.*, vol. 38, no. 8, pp. 970–979, 2020, doi: 10.1038/s41587-020-0602-4.

[45] I. P. Trougakos *et al.*, “Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications,” *J. Biomed. Sci.*, vol.

28, no. 1, pp. 1–18, 2021, doi: 10.1186/s12929-020-00703-5.

[46] P. Kumar, M. Sharma, A. Kulkarni, and P. N. Rao, “Pathogenesis of Liver Injury in Coronavirus Disease 2019,” *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 10, no. 6, pp. 641–642, 2020, doi: 10.1016/j.jceh.2020.05.006.

[47] C. Fan, W. Lu, K. Li, Y. Ding, and J. Wang, “ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients,” *Front. Med.*, vol. 7, no. January, pp. 1–9, 2021, doi: 10.3389/fmed.2020.563893.

[48] S. Belouzard, J. K. Millet, B. N. Licitra, and G. R. Whittaker, “Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein,” *Viruses*, vol. 4, no. 6, pp. 1011–1033, 2012, doi: 10.3390/v4061011.

[49] Jacomy, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information,” no. January, pp. 19–20, 2020.

[50] T. Sun and J. Guan, “Novel coronavirus and the central nervous system,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 27, no. 9, p. e52, 2020, doi: 10.1111/ene.14227.

[51] B. Alhalaili, I. N. Popescu, O. Kamoun, and F. Alzubi, “Coronavirus 2019-nCoV and Other,” *Sensors*, vol. 20, pp. 1–45, 2020.

[52] W. Tai *et al.*, “Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine,” *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 17, no. 6, pp. 613–620, 2020, doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.

[53] A. Akbiyik *et al.*, “Coronavirüs Enfeksiyonu Hastalığının (COVID-19) Epidemiyolojisi ve Kontrolü Epidemiology and Control of Coronavirus Infection Disease (COVID-19),” *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilim. Fakültesi Derg.*, vol. 5, no. 2, pp. 109–116, 2020, [Online]. Available: <https://covid19.who.int/>

[54] M. Kishimoto *et al.*, “Tmprss11d and tmprss13 activate the sars-cov-2 spike

protein,” *Viruses*, vol. 13, no. 3, 2021, doi: 10.3390/v13030384.

[55] A. Parasher, “COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 97, no. 1147, pp. 312–320, 2021, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.

[56] P. V’kovski, A. Kratzel, S. Steiner, H. Stalder, and V. Thiel, “Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 19, no. 3, pp. 155–170, 2021, doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.

[57] N. Barabutis, “P53 in acute respiratory distress syndrome,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 77, no. 22, pp. 4725–4727, 2020, doi: 10.1007/s00018-020-03629-1.

[58] Y. Zuo *et al.*, “Neutrophil extracellular traps in COVID-19,” *JCI Insight*, vol. 5, no. 11, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1172/jci.insight.138999.

[59] R. Channappanavar and S. Perlman, “Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology,” *Semin. Immunopathol.*, vol. 39, no. 5, pp. 529–539, 2017, doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.

[60] M. A. Matthay *et al.*, “Acute respiratory distress syndrome,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 5, no. 1, 2018, doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.

[61] Y. Yi, P. N. P. Lagniton, S. Ye, E. Li, and R. H. Xu, “COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease,” *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 16, no. 10, pp. 1753–1766, 2020, doi: 10.7150/ijbs.45134.

[62] F. Zhang *et al.*, “SARS-CoV-2 pseudovirus infectivity and expression of viral entry-related factors ACE2, TMPRSS2, Kim-1, and NRP-1 in human cells from the respiratory, urinary, digestive, reproductive, and immune systems,” *J. Med. Virol.*, vol. 93, no. 12, pp. 6671–6685, 2021, doi: 10.1002/jmv.27244.

[63] Z. Xu *et al.*, “Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;:]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X,” *Lancet Respir Med.*, vol. 8, no. feb 25, pp. 420–22, 2020, [Online].

Available: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

- [64] T. A. Bhat, S. G. Kalathil, P. N. Bogner, B. C. Blount, M. L. Goniewicz, and Y. M. Thanavala, “An Animal Model of Inhaled Vitamin E Acetate and EVALI-like Lung Injury,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 12, pp. 1175–1177, 2020, doi: 10.1056/nejmc2000231.
- [65] A. Kronbichler, D. Kresse, S. Yoon, K. Hwa, M. Effenberger, and J. Il, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,,” no. January, 2020.
- [66] D. L. Heymann and N. Shindo, “COVID-19: what is next for public health?,” *Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. 542–545, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
- [67] J. Yang, Y. Zheng, X. Gou, K. Pu, and Z. Chen, “Prevalence of Comorbidities and Its Effects in Patients infected with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 94, no. March, pp. 91–95, 2020, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
- [68] E. Amir, J. Fatemeh, P. Neda, and A. Ali, “Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta- Analysis,” *Arch. Acad. Emerg. Med.*, vol. 8, no. 1, pp. e35–e35, 2020, [Online]. Available: <http://europepmc.org/article/MED/32232218><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232218>
- [69] Z. Wu and J. M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [70] E. Williams, K. Bond, B. Zhang, M. Putland, and D. A. Williamson, “Saliva as a noninvasive specimen for detection of sars-cov-2,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, no. 8, pp. 1–2, 2020, doi: 10.1128/JCM.00776-20.

- [71] H. Yue *et al.*, “Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China,” *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 9, no. 4, pp. 1404–1412, 2020, doi: 10.21037/apm-20-887.
- [72] H. Shi *et al.*, “Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 4, pp. 425–434, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- [73] D. Wang *et al.*, “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [74] E. A. Al-Suhaimi *et al.*, “Review thymus gland: A double edge sword for coronaviruses,” *Vaccines*, vol. 9, no. 10, 2021, doi: 10.3390/vaccines9101119.
- [75] L. Tan *et al.*, “Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study,” *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 5, no. 1, pp. 16–18, 2020, doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.
- [76] Y.-C. Liao, W.-G. Liang, F.-W. Chen, J.-H. Hsu, J.-J. Yang, and M.-S. Chang, “IL-19 Induces Production of IL-6 and TNF- α and Results in Cell Apoptosis Through TNF- α ,” *J. Immunol.*, vol. 169, no. 8, pp. 4288–4297, 2002, doi: 10.4049/jimmunol.169.8.4288.
- [77] S. Singh, A. Sharma, and S. K. Arora, “High producer haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A polymorphisms in the promoter region of TNF- α gene associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North India,” *PLoS One*, vol. 9, no. 5, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0098020.
- [78] D. J. Brull *et al.*, “Human CRP Gene Polymorphism Influences CRP Levels: Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 23, no. 11, pp. 2063–2069, 2003, doi: 10.1161/01.ATV.0000084640.21712.9C.
- [79] C. Wu *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., vol. 180, no. 7, pp. 934–943, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

[80] D. G/Tsadik *et al.*, “No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における 健康関連指標に関する共分散構造分析Title,” *Int. J. Hypertens.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–171, 2020, [Online]. Available:

<http://etd.eprints.ums.ac.id/14871/%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.025%0Ahttp://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/%0Ahttp://jukeunila.com/wp-content/uploads/2016/12/Dea>

[81] N. L. Vuong *et al.*, “C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: A multi-country observational study,” *BMC Med.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–13, 2020, doi: 10.1186/s12916-020-1496-1.

[82] F. Zhou *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

[83] C. Rosário, G. Zandman-Goddard, E. G. Meyron-Holtz, D. P. D’Cruz, and Y. Shoenfeld, “The Hyperferritinemic Syndrome: Macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome,” *BMC Med.*, vol. 11, no. 1, 2013, doi: 10.1186/1741-7015-11-185.

[84] K. F. Kernan and J. A. Carcillo, “Hyperferritinemia and inflammation,” *Int. Immunol.*, vol. 29, no. 9, pp. 401–409, 2017, doi: 10.1093/intimm/dxx031.

[85] M. Edeas, J. Saleh, and C. Peyssonnaud, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.

[86] H. D. Flad and E. Brandt, “Platelet-derived chemokines: Pathophysiology and therapeutic aspects,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 67, no. 14, pp. 2363–2386, 2010, doi: 10.1007/s00018-010-0306-x.

- [87] M. Panteghini, “Lactate dehydrogenase: An old enzyme reborn as a COVID-19 marker (and not only),” *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 58, no. 12, pp. 1979–1981, 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-1062.
- [88] B. M. Henry *et al.*, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.
- [89] . T.C. Sağlık Bakanlığı, “Covid-19 Genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı,” *Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü*, vol. 19, no. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU), pp. 1–32, 2020.
- [90] S. Asia, “20210223_Weekly_Epi_Update_28.pdf,” no. February, 2021.
- [91] B. Dan, “Erişkin hasta tedavisi,” vol. 19, 2022.
- [92] S. Satarker *et al.*, “Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2,” *Curr. Pharmacol. Reports*, vol. 6, no. 5, pp. 203–211, 2020, doi: 10.1007/s40495-020-00231-8.
- [93] W. F. Qomara, D. N. Primanissa, S. H. Amalia, F. V. Purwadi, and N. Zakiah, “Effectiveness of remdesivir, lopinavir/ritonavir, and favipiravir for COVID-19 treatment: A systematic review,” *Int. J. Gen. Med.*, vol. 14, no. August, pp. 8557–8571, 2021, doi: 10.2147/IJGM.S332458.
- [94] B. Dan, “(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU),” vol. 19, 2021.
- [95] J. Bover and M. Cozzolino, “Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: New insights into vitamin D receptor activation,” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 1, no. 4, pp. 122–129, 2011, doi: 10.1038/kisup.2011.28.
- [96] U. Trautvetter, G. Jahreis, M. Kiehntopf, and M. Glei, “Consequences of a high phosphorus intake on mineral metabolism and bone remodeling in dependence of calcium intake in healthy subjects - A randomized placebo-controlled human intervention study,” *Nutr. J.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1186/s12937-016-0125-5.

[97]

https://bahcelievlerkizanadoluihl.meb.k12.tr/meb_iys_dosyalar/46/05/760908/dosyalar/2020_04/21162121_CANLILARDA_ENERJY_DONUYUMLERY.pdf, “Canlılarda enerji dönüşümler,” pp. 1–26.

[98] H. Korkmaz, N. Tinkiliç, T. Özen, and A. Güder, “Biyokimya 2,” p. 289, 2018.

[99] A. Ataş, A. Çakmak, and M. Soran, “D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı,” *Bakırköy Tıp Derg.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–7, 2008, [Online]. Available: <http://www.bakirkoytip.org/pdf/173200815161.pdf>

[100] D. F. Atat, U. Cilt, M. Kodu, and K. Tarihi, “10.17567-Dfd.72382-28184,” vol. 25, pp. 128–134, 2014.

[101] E. Metabolizma and B. Bilim, “Paratiroid Hormon,” pp. 1–8, 2007.

[102] K. DERETARLA, A. TÖREL ERGÜR, A. PAMPAL, and E. KAYMAZ, “Çocukluk Çağında Paratiroid Hormon Bağımlı Hiperkalsemi: Üç Olgu Nedeni Ile,” *J. Med. Palliat. Care*, vol. 2, no. 1, pp. 28–34, 2021, doi: 10.47582/jompac.823761.

[103] M. E. Naffaa *et al.*, “Serum inorganic phosphorus levels predict 30-day mortality in patients with community acquired pneumonia,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1186/s12879-015-1094-6.

[104] X. Xue *et al.*, “Correlation between hypophosphatemia and the severity of Corona Virus Disease 2019 patients,” *medRxiv*, p. 2020.03.27.20040816, 2020, [Online]. Available: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/30/2020.03.27.20040816.abstract>

[105] G. F. Riedler and W. A. Scheitlin, “Hypophosphataemia in Septicaemia: Higher Incidence in Gram-negative than in Gram-positive Infections,” *Br. Med. J.*, vol. 1, no. 5646, pp. 753–756, 1969, doi: 10.1136/bmj.1.5646.753.

[106] R. Shor *et al.*, “Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor,” *Ann. Clin. Lab. Sci.*, vol. 36, no. 1, pp. 67–72, 2006.

[107] J. Cohen, A. Kogan, G. Sahar, S. Lev, B. Vidne, and P. Singer, “Hypophosphatemia

following open heart surgery: Incidence and consequences,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 26, no. 2, pp. 306–310, 2004, doi: 10.1016/j.ejcts.2004.03.004.

[108] J. C. K. Sin, L. King, E. Ballard, S. Llewellyn, K. B. Laupland, and A. Tabah, “Hypophosphatemia and Outcomes in ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *J. Intensive Care Med.*, vol. 36, no. 9, pp. 1025–1035, 2021, doi: 10.1177/0885066620940274.

[109] H. Wozniak *et al.*, “Hypophosphatemia on ICU Admission Is Associated with an Increased Length of Stay in the ICU and Time under Mechanical Ventilation,” *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 3, 2022, doi: 10.3390/jcm11030581.

[110] Z. Chen *et al.*, “Hypophosphatemia is an independent risk factor for AKI among hospitalized patients with COVID-19 infection,” *Ren. Fail.*, vol. 43, no. 1, pp. 1329–1337, 2021, doi: 10.1080/0886022X.2021.1979039.

[111] C. Yang *et al.*, “Low serum calcium and phosphorus and their clinical performance in detecting COVID-19 patients,” *J. Med. Virol.*, vol. 93, no. 3, pp. 1639–1651, 2021, doi: 10.1002/jmv.26515.