

SARS-CoV-2'ye Bağlı Organ Tutulumlarının Değerlendirilmesi: Geleneksel Derleme

The Assessment of Multiple Organ Involvement Due to SARS-CoV-2: Traditional Review

^{ID} Hande YÜCE^a, ^{ID} Songül ÜNÜVAR^a

^aİnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE

ÖZET Şiddetli akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] enfeksiyonu damlacık yoluyla bulaşan bir solunum yolu hastalığı olarak ortaya çıkmasına rağmen, enfekte olan hastalarda solunum yolu dışındaki organlarda da çoklu organ tutulumları gözlenmiştir. Bu durum, SARS-CoV-2'nin spike proteinin hücrelere girişi için anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 [angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2)] reseptörlerini kullanmasıyla ilişkilendirilmiştir. ACE-2 ekspresyonunun; akciğer, kalp, testis, ince bağırsak, tiroid, böbrek ve az miktarda beyinde olduğu bilinmektedir. Bu bilgiye dayanarak araştırmalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ACE-2 ekspresyonunun diğer organ ve sistemler üzerindeki etkilerine yoğunlaşmıştır. Enfeksiyon sürecinde proinflamatuvar yanıtın ve ACE-2 ekspresyonundaki artışın çoklu organ tutulumuna yol açtığı öne sürülmüştür. Ağır hastalardaki çoklu organ tutulumları hastanede kalış süresini uzatmakta ve ölüm oranlarının artmasına sebep olmaktadır. SAR-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, sitokin fırtınası, pıhtılaşma bozuklukları ve organ yetersizlikleri ölümü hızlandırmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavi stratejileri belirlenirken çoklu organ hasarının altında yatan mekanizmaların bilinmesi, hastalık prognozunun iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu derlemede SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu çoklu organ tutulumlarına neden olan mekanizmalar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Şiddetli akut solunum yolu sendromu-koronavirüs 2; multipl organ yetersizliği; anjiyotensin dönüştürücü enzim-2

ABSTRACT Although severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection appears as a respiratory tract disease transmitted through droplets, multiple organ involvements have also been observed in organs other than the respiratory tract in infected patients. This has been associated with SARS CoV-2's use of angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) receptors to enter the spike protein into cells. ACE-2 expression is known to occur in the lung, heart, testis, small intestine, thyroid, kidney and a small amount of the brain. Based on this information, research has focused on the effects of ACE-2 expression on other organs and systems in SARS-CoV-2 infection. It has been suggested that pro-inflammatory responses and increase in ACE-2 expression during the infection process lead to multi-organ involvement. Multiple organ involvement in seriously ill patients prolongs the duration of hospital stay and causes an increase in mortality rates. Heart failure, kidney failure, cytokine storm, coagulation disorders and organ failure due to SARS-CoV-2 infection accelerate death. While determining the treatment strategies of SARS-CoV-2 infection, it is important to know the mechanisms underlying multiple organ damage in terms of improving the disease prognosis. In this review, the mechanisms that cause multiple organ involvement caused by SARS-CoV-2 infection are discussed.

Keywords: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; multiple organ failure; angiotensin converting enzyme 2

Şiddetli akut solunum yolu sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] yeni bir salgın olarak ilk defa 2019 Aralık ayının sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır. Kısa zamanda tüm dünyaya yayılan bu salgın, koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus di-

sease-2019 (COVID-19)] olarak da adlandırılmaktadır. En önemli bulaş yolu damlacıklar ve kontamine yüzeyler olan SARS-CoV-2, asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum yetersizliğine kadar giden değişken bir tablo sergilemektedir.¹ SARS-CoV-2 vakalarında ateş, öksürük ve miyalji gibi belirtiler

Correspondence: Hande YÜCE

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: eczhande95@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 24 Jan 2021

Accepted: 11 May 2021

Available online: 02 Jun 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gözlenmekle birlikte, çoğu zaman semptomlar gözlenmemektedir. Ancak kardiyovasküler sistem hastalıkları, böbrek hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları, obezite gibi altta yatan hastalıklar varlığında hastalık prognozu daha kötü bir hâl almaktadır.² Dünya Sağlık Örgütü, SARS-CoV-2 kaynaklı ölüm oranını %3,4 olarak bildirmiştir.³ Ancak altta yatan ikincil hastalıklara bağlı bu oranın %10,5'e kadar çıktığı öne sürülmüştür.⁴ SARS-CoV-2'ye bağlı ölümlerin çoklu organ hasarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akciğer, böbrek, kalp, üreme sistemi, sinir sistemi gibi pek çok organ ve sistemi etkilemektedir.⁵ Bu nedenle SARS-CoV-2, akciğerin yanı sıra pek çok organda tutulumlara neden olmaktadır. Viral enfeksiyonun ilk adımı, virüsün konakçı hücreye girmesidir. SARS-CoV-2'nin zarfında bulunan spike proteinler konakçı hücredeki spesifik reseptörlere bağlanır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 [angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2)], SARS-CoV-2'nin spesifik reseptörüdür. SARS-CoV-2'nin spike proteinlerinin ACE-2 reseptörlerine karşı güçlü affinitesi vardır. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'un her ikisinin de reseptör bağlanma alanlarında aynı 3-D yapı konfigürasyonunun olduğu bulunmuştur. Her 2 virüsün de spike protein yapılarındaki amino asit sekans dizilimlerinin %76,5 aynı olduğu tespit edilmiştir.⁶ SARS-CoV-2'nin insan ACE reseptörlerine yüksek bağlanma affinitesi hem in vivo hem de in vitro çalışmalarla ispatlanmıştır.^{7,8} Ayrıca ACE reseptör gen ekspresyonunun arttığı durumlarda SARS-CoV'un vücuda girişinin arttığını gösteren hayvan çalışmaları da mevcuttur. Her 2 virüs arasındaki bu benzerlikler, SARS-CoV-2'nin vücuda girişi için ACE reseptörlerinin kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir.⁹ ACE-2, sinir sistemi ve iskelet kasları dâhil olmak üzere pek çok organda bulunan, kan basıncını ve antiateroskleroz mekanizmaların düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir enzim sistemidir. ACE-2 gen ekspresyonu %83 oranında alveoler epitelyal Tip 2 hücrelerinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonunda akciğerler hedef organlardır.¹⁰ Ancak ACE-2 reseptörlerinin akciğerler dışında da bulunması, SARS-CoV-2'den akciğer dışındaki organların da etkilenmesine neden olmaktadır. Çoklu organ hasarının altında yatan mekanizma SARS-

CoV-2'nin hücrelere ACE-2 reseptörü aracılığıyla girerek, ACE-2 ekspresyonu gözlenen hücreleri etkilemesidir.¹¹⁻¹³

SARS-CoV-2 VE AKCİĞER TUTULUMU

Solunum sistemi bileşenleri SARS-CoV-2'nin ana hedefleridir. Bu durum alveoler de yoğun olarak bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlıdır. SARS-CoV-2'nin akciğer tutulumu ve alveoler epitelyal hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹⁴ Kuba ve ark.nın fareler üzerinde yaptığı çalışmada akciğer hasarının SARS-CoV'un spike proteinlerinin ACE-2 reseptörlerinde meydana getirdiği down regülasyon sonucu gerçekleştiği bulunmuştur.¹⁵ Azalmış ACE-2 aktivitesi ve negatif feedback mekanizması ile artan ACE aktivitesi, anjiyotensin-2 [angiotensin-2 (ANG-2)] üretimini tetikler. Bu tetikleme sonucunda inflamasyon, oksidatif hasar ve damarlarda meydana gelen daralma ile doku hasarı gözlenir.¹⁶ ACE-2'nin temel işlevi ANG-2'nin ANG'ye dönüşmesini sağlamaktır. ACE/ACE-2 dengesinin bozulması, sistemik inflamatuvar süreçlerin başlamasına ve bradikinin düzeylerinin artmasına neden olur.^{17,18} ACE/ACE-2 dengesinin tekrar sağlanmasıyla ciddi akciğer hasarının düzeleceği yönünde yeni tedavi yaklaşımları literatürlere eklenmiştir. Ayrıca yüksek ACE-2 ekspresyonu, virüsün replikasyonunda artışa ve virüsün konakçı hücredeki olumsuz etkilerinin belirlenmesine neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak, akciğer hasarına ACE-2 down regülasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. COVID-19'a bağlı akciğer tutulumu 3 evrede meydana gelir; ilk olarak üst solunum yolu semptomlarının ortaya çıktığı erken enfeksiyon dönemi, ikinci evre virüsün spike proteinlerinin ACE-2 reseptörlerine bağlanarak akciğere girdiği pulmoner dönem ve son olarak öksürük, balgam, nefes darlığı ve bilgisayarlı tomografide akciğerde buzlu cam opasitelerinin meydana geldiği hiperinflamasyon dönemidir.¹⁹

Sitokin fırtınası genel olarak interferonların, interlökinlerin (IL), tümör nekrozis faktörlerin [tumor necrosis factor (TNF)] ve diğer bağışıklık sistemi elemanlarının aşırı aktivasyonudur. ACE-2 ekspresyonu sitokin fırtınası ile IL-1, IL-10 ve IL-6 üretiminde artışa neden olur. ACE-2 ekspresyonu sonucu gelişen sitokin fırtınası, bağışıklık sistemindeki fonksiyon

bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca Wuhan'da yapılan bir klinik çalışmada hastalık sürecinde IL-1 β , IL-10 ve IL-8 düzeylerinin önemli ölçüde arttığı, proinflatuar sitokin yanıtın belirginleştiği gösterilmiştir.²⁰ ACE ile artmış hücresel yanıt apoptoz sürecini başlatarak, akciğerde doku hasarının gelişmesine neden olur.²¹

SARS-CoV-2 VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM TUTULUMU

SARS-CoV-2'ye bağlı gözlenen en yaygın komplikasyonlar arasında kardiyak komplikasyonlar yer almaktadır. Bu komplikasyonlar, kardiyomiyositlerin viral tutulumuna bağlı olarak tüm hasta grubunun %8-12'sinde meydana gelmektedir. SARS-CoV-2 beta koronavirüsler (büyük RNA virüsü) arasında yer almaktadır ve kardiyovasküler sistem üzerinde de etkileri bulunmaktadır.²² SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı artmış troponin salınımının hastalık sürecinde ve sonrasında gözlenen kardiyak aritmiler, kalp yetersizliği, miyokardit, prekardit ve vaskülit gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Kardiyak ve vasküler dokuda yüksek miktarda ACE-2 ekspresyonu tespit edilmiştir. ACE-2 ekspresyonundaki artış, SARS-CoV-2'nin hücreye girişini kolaylaştırarak, miyokardiyal hasara neden olur.²³ Kardiyovasküler komplikasyonların bir diğer nedeni ise proinflatuar yanıtındaki artıştır. Proinflatuar yanıtındaki artışa bağlı olarak, inflammatuar kardiyomiyopati ve aterotromboz gözlenir.²⁴ Proinflatuar yanıtın bileşenleri olan sitokinler ve kemokinler (IL-2, IL-6, IL-7 ve TNF) mikrovasküler endoteliumu aktive ederek miyokardiyal iskemi ve hasara neden olur.^{25,26} Miyokardiyal hasar, miyokardiyal oksijen ihtiyacının bozulması sonucunda gelişebilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu görülen hipoksik tablo yaygın gözlenen bir durumdur. Hipoksik tablo, doku iltihabına öncülük ederek kardiyak hasara yol açabilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında oluşan bir diğer kardiyak yanıt ise endotel disfonksiyondur.²⁷ Sitokin fırtınası, pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirerek, koagülasyon bozukluklarına ve endotel hasara neden olur.²⁸ Hastalarda trombosit agregasyonundaki artışa bağlı endotel hasar ciddi organ yetersizliği ve ölümle sonuçlanır.²⁹

Aritmi, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda görülen en yaygın komplikasyon olarak rapor edilmiştir. Çin'de, Guo ve ark.nın 187 hasta üzerinde yaptıkları klinik bir çalışmada hastaların %5,9'unda ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gözlenmiştir.³⁰ Aritmi ve viral enfeksiyon arasındaki ilişki netlik kazanmamış olsa da bu konuda bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. SARS-CoV-2 ile renin-ANG sistemi arasındaki etkileşim sonucu gelişen elektrolit dengesizlik aritminin sorumlusu olarak gösterilmektedir. SARS-CoV-2 ve aritmiler arasındaki olası mekanizmalar arasında; akciğerlerin viral tutulumu, viral enfeksiyon sonrası konakçı immün yanıtındaki aşırı aktivasyon, hipoksi, miyokardiyal iskemi, elektrolit ve hacim değişiklikleri yer almaktadır.³¹ Hipoksiye bağlı metabolik asidoz, sitozolik kalsiyumu artırarak anaerobik glikolizi aktive eder.³² Bu durumun sonucunda aksiyon potansiyeli bozulur, hücre dışı artan potasyum düzeyleri beraberinde depolarizasyon eşliğinde azalmaya neden olur ve elektrik iletiminde bozulmalar gözlenir.³³

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda, SARS-CoV-2 enfeksiyonu kardiyak tutulumları tetiklemektedir. Kötü prognoz gösteren bu hastalarda ciddi komplikasyonlar gözlenebilir. Çin'de yapılan bir çalışmanın verilerine göre COVID-19 tanısı alan hastalarda diyabet, kardiyoserebrovasküler hastalık ve hipertansiyon görülme sıklığının sırasıyla %9,7, %16,4 ve %17,1 olduğu bildirilmiştir. Araştırmanın bir diğer sonucu ise komorbiditelerin varlığı COVID-19 hastalarında ölüm riskini artırdığıdır. Mevcut kardiyoserebrovasküler hastalıklar, hastaların yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır.³⁴ ABD'de 21 hasta ile yürütülen bir çalışmanın verilerine göre hastaların var olan kronik hastalıkları arasında; %33,3 diyabet ve %42,9 konjestif kalp yetersizliği yer almaktadır. Hastaların %33,3'ünde akut kardiyak disfonksiyon meydana gelmiş ve hastaların %52,4'ünde ise ölüm gözlenmiştir. Bu bilgilere dayanarak altta yatan metabolik hastalıkların, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ciddi bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Bu hastaların sağkalım oranlarının artırılması ve tedavi prognozunun iyileştirilmesi için yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir.³⁵

SARS-CoV-2 VE BÖBREK TUTULUMU

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ilk etkilenen organlardan biri akciğerler olmakla birlikte, akciğerlerden sistemik dolaşıma geçen virüsün ulaşabileceği organlardan biri de böbreklerdir. SARS-CoV-2, ACE-2'ye bağlanır ve ANG-2'nin ANG 1-7'ye indirgenmesini azaltarak ANG-2'nin birikmesini indükler bu mekanizma ile sistemik vazokonstriksiyon, inflamasyon, endotel hücre fonksiyonlarında bozulma ve oksidatif stres gözlenir.³⁶

Bu nedenle böbrekler, akciğerlerden sonra organ tutulumunun en sık gözleendiği organ olarak düşünülmektedir. Mevcut çalışmalarda SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalarda böbrek tutulumuna bağlı olarak böbrek yetersizliği geliştiği bildirilmiştir.³⁷ Yapılan literatür taramalarında, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu gözlenen en önemli komplikasyonun akut böbrek yetersizliği olduğu bulunmuştur. Böbrek yetersizliği özellikle yatan hastalarda, ayaktan tedavi alan hastalara göre daha sık gözlenmektedir.³⁸ Enfeksiyon sürecinde böbreklere ulaşan virüs; proteinüri, hematüri, kan üre nitrojen düzeylerinde artışa neden olarak renal hücrelerde hasara neden olur ve hastaların %3-9'unda böbrek tutulumu gözlenir.³⁹ Böbrek hasarının patolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, bazı hipotezler öne sürülmüştür. ACE-2 ekspresyonunun böbreklerde yoğun bulunmasıyla ilişkili olarak SARS-CoV-2'nin bu yolla renal hücrelere saldırdığı düşünülmektedir.⁴⁰ İkinci bir yaklaşım ise enfeksiyon sırasında meydana gelen proinflamatuvar yanıtın böbrek hasarıyla sonuçlanmasıdır.⁴¹ Bir diğer yaklaşım, virüsün antijen-antikör kompleksleri meydana getirebileceği ve bu komplekslerin oluşumuna bağlı böbrek hasarının gözlenmesidir.⁴² Hastalardaki yüksek IL-6 seviyeleri damar endoteli hasarıyla ilişkilidir ve bu durum akut böbrek hasarı (ABH) ile karakterizedir. Ayrıca IL-6'nın zararlı rolü, iskemik ABH, nefrotoksin kaynaklı ABH ve sepsisin indüklediği ABH dâhil olmak üzere farklı ABH modellerinde gösterilmiştir.^{43,44} Aşırı sitokin üretimi, akciğer ve böbrek dokularını çift yönlü etkilemektedir. SARS-CoV-2 ACE-2'ye bağlanarak proksimal tübül hücrelerine nüfuz edebilir. Virüs girişi, fokal segmental glomerüloskleroz gibi glomerüller hastalıklara ve tübüler hasara yol açabilir.⁴⁵ Ek

olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında böbrek yetersizliğinin nedenleri arasında; küçük damar vaskülitleri, hipoksi, şok, rabdomiyoliz ve dehidrasyon gibi durumlar, eşlik eden ikincil hastalıklar ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların bilinçsizce kullanımı sayılabilir. Özellikle hastanede yatan hastalarda ABH gelişimine sık rastlanmaktadır. Ayrıca morbidite ve mortalite oranında da artışa neden olmaktadır. Böbrek yetersizliği özellikle ek metabolik hastalıkları olan hastalarda yaşamı tehdit eden bir durumdur. Hastanede yatan ve ayaktan tedavi alan hastalarda kreatinin, kan üre azotu, proteinüri ve hematüri gibi böbrek fonksiyon parametrelerinin incelenmesi, olası böbrek hasarına karşı alınabilecek önlemler arasında düşünülebilir. Yatan hastalarda düzenli olarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Şiddetli enfeksiyonlarda gelişebilecek böbrek hasarı açısından dikkatli olunmalıdır.

SARS-CoV-2 VE TİROİD TUTULUMU

SARS-CoV-2'nin tiroid tutulumu üzerindeki etkileriyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Virüsün spike proteininin ACE-2 reseptörlerine tutunarak hücreye girmesini sağlayan enzim grubu serin proteazlardır. Bu enzim grubu içerisinde yer alan "serin protez TMPRSS2" virüsün S proteini ile etkileşerek konak hücreye girmesine yardımcı olur. Tiroid bezlerinde ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyonu akciğerlerden daha yüksektir.⁴⁶ SARS-CoV-2, Th1/Th17 lenfositlerinin aşırı aktivitesi ile IL-6, TNF-alfa salınmasına yol açabilir. Bu durum, sitokin fırtınasına öncülük ederek tirotoksikozaya neden olur. Tiroid fonksiyonlarında değişiklik gözlenir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda serum tiroid uyarıcı hormon, T3 ve T4 seviyeleri azalır. Hastaların %6,7'sinde hipotiroidi geliştiği tespit edilmiştir.⁴⁷ Virüs, tiroid bezlerini enfekte ettiğinde subakut tiroidit gözlenir. Subakut tiroidit, boyun ağrısı ve tiroid fonksiyonlarında meydana gelen bozukluklar ile karakterizedir. Hastalarda şiddetli boyun ağrısı, ateş, yorgunluk ile birlikte tiroid bezindeki hasara bağlı kanda tiroid hormonu düzeyi artarak hipertiroidi görülür. Klinikte COVID-19 vakaları değerlendirilirken; boyun ağrısı ve hipertiroidi varlığında subakut tiroidit şüphesi unutulmamalıdır. Özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastaların tiroid fonksiyon testlerinin yapılması önem arz eder. Enfek-

siyondan bağımsız önceden var olan tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların hipotiroidizm veya hipertiroidizm ilaçlarına devam etmesi önerilir. Ancak antitiroid ilaç kullanan hasta gruplarında agranülositoz riski de göz ardı edilmemelidir. Agranülositoz belirtileri sıklıkla COVID-19 ile örtüşebilir ve klinik olarak birini diğerinden ayırmak zordur. Bu hastalarda tam kan sayımı yapılmalı ve klinik seyre göre tedavi rejimi tekrar gözden geçirilmelidir. COVID-19 hastalarında hipotalamik tutulumun doğrudan tiroid bezini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

SARS-CoV-2 VE KARACİĞER TUTULUMU

Karaciğer hücrelerinin doğrudan virüsle teması akut karaciğer yetersizliğiyle sonuçlanabilir. ACE-2 reseptörleri kolanjiyosit ve hepatosit hücrelerinde ekspres edilir. SARS-CoV-2 bu reseptörler aracılığıyla karaciğer hücrelerini istila ederek hücreye girebilir. Virüsün replikasyonu sırasında şiddetli inflamatuvar yanıt oluşmasına bağlı karaciğer hasarı gelişmektedir. Diğer patofizyolojik mekanizmalar arasında hipoksik ve vasküler değişiklikler, ilaca bağlı ya da altta yatan karaciğer hastalıklarının şiddetlenmesine bağlı karaciğer hasarı sayılabilir. Karaciğer tutulumu karaciğer transaminazlarında [alanin aminotransferaz [alanine aminotransferase (ALT)] aspartat aminotransferaz [aspartate aminotransferase (AST)] ve bilirubin düzeyindeki artışa göre değerlendirilir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda karaciğer enzimlerindeki artış oranı %2,5 ve %76,3 arasında değişmektedir.⁴⁸ Wong ve ark.nın yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarının %14,8-53,1'inde ALT ve AST düzeylerinde anormal artışın ciddi karaciğer hasarıyla bağlantılı olabileceği gösterilmiştir.⁴⁹ Bu konuda yapılmış çalışmalar AST düzeylerinin, ALT düzeylerinden daha sık yükseldiğini göstermektedir.⁵⁰ Karaciğer tutulumunun şiddetli olduğu vakalarda pıhtılaşma sinyal yollarında azalmış aktivasyon ve trombosit sayılarında azalma gözlenmiştir.⁵¹ Karaciğer detoksifikasyondan sorumlu birincil organdır. Bu nedenle karaciğerdeki önemsiz sayılabilecek fonksiyon kayıpları bile dikkate alınmalıdır. Zhang ve ark., SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda aminotransferaz, gama-glutamilttransferaz ve alkalın fosfataz gibi enzimlerin düzeylerinde artış tespit etmişlerdir.⁵² Yapılan bir diğer çalışmada, COVID-19 hastalarının %33'ünde kardiyomiyopati

geliştiği gözlenmiştir. Kardiyak disfonksiyon sonrasında gelişen karaciğer konjesyonu, karaciğer hasarına sebep olan etkenlerden biridir.^{53,54} Hastalarda artmış inflamatuvar yanıtın IL-6'ya bağlı gelişebileceği gösterilmiştir. IL-6, sitokin fırtınasında önemli bir basamağı temsil etmektedir. Bu nedenle karaciğer enzimleri COVID-19 hastalarındaki mortalitenin azaltılmasında kullanılacak göstergeler arasında yer alır. Karaciğer hastalığı öyküsü olanlar SARS-CoV-2 kaynaklı karaciğer hasarına karşı daha duyarlıdır. Bununla birlikte, bu hastalarda tedavi prognozu bozulabilir, ilaçların etkinlikleri değişebilir ve hastaların hastanede kalış süresi uzayabilir.

SARS-CoV-2 VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

Viral enfeksiyonlar, nörolojik işlevlerde fonksiyonel bozukluklara neden olabilirler. SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastaların %36,4'ünde baş ağrısı, bilinç bozukluğu ve istenmeyen nörolojik etkilerin geliştiği bulunmuştur. Virüsün elektron mikroskobu ile santral sinir sisteme (SSS) girdiği gözlenmiştir.⁵⁵ Hastalardaki ani koku ve tat kaybının bu durum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2, spike proteininin kapiller endotelde ekspres edilen ACE-2 ile etkileşime girip, kan-beyin bariyerine zarar verdiği ve SSS'ye bu yolla girdiği düşünülmektedir. CoV'ların SSS'ye giriş mekanizmaları tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, olası mekanizmalar arasında; olfaktör sinir ile retrograd transport sonucu beyin sapının tutulumu, III, V, IX, X. kranial sinirler ya da periferik sinirler aracılığıyla kan dolaşımındaki virüsle enfekte monosit ve makrofajların kan beyin bariyerini geçişi yer almaktadır. SARS-CoV-2'nin SSS'ye geçişi ise retrograd aksonal transport ile olmaktadır.⁵⁶ Nazal hücrelerin enfekte olması, koku alma soğanı yoluyla SSS'ye geçişin bir diğer göstergesidir. Yapılan çalışmalarda koku ve tat alma duyusundaki bozulmaların buna bağlı geliştiği öne sürülmüştür.⁵⁷ Ayrıca gastrointestinal sistem üzerinden de virüsün SSS'ye geçişi bir diğer yaklaşımdır. Gastrointestinal sistem SSS'ye vagus siniri ve sempatik sinir sistemi ağı ile bağlıdır. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların test sonuçlarının negatife dönmesinin ardından 5 hafta süreyle dışkılarında SARS-CoV-2 partiküllerine rastlanmıştır.⁵⁸

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sürecinde gelişen hipoksik tablo serebral ödem ve serebral dolaşım bozukluğunu da beraberinde getirir.⁵⁹ Kafa içi basıncındaki artış ile beyin fonksiyonları yavaş yavaş bozularak koma gibi ciddi komplikasyonların görülmesine neden olur. Hastalardaki hipoksi durumu SSS'deki hasar mekanizmaları arasında yer almaktadır.⁶⁰

SARS-COV-2 enfeksiyonunun diğer sistemlerde olduğu gibi SSS üzerindeki etkileri de hâlâ belirsizliğini korumaktadır. COVID-19 ve SSS arasındaki etkileşimle ilgili somut verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Enfeksiyon sırasında farklı nörolojik tabloların gözlenmesi nedeniyle nörolojik muayenelerde hastaların detaylı nörolojik öykülerinin alınması önem taşımaktadır.

SARS-CoV-2 VE ÜREME SİSTEMİ TUTULUMU

Kabakulak virüsü, hepatit virüsü B/C, herpes simpleks virüsü, insan papillom virüsü, HIV gibi pek çok virüsün erkek üreme sistemini etkilediği bilinmektedir.^{61,62} SARS-CoV-2 enfeksiyonun da üreme sistemi üzerine etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. ACE-2 gen ekspresyonununun en yüksek olduğu dokulardan biri de testislerdir. ACE-2; sperm, leydig ve sertoli hücrelerinde yoğun olarak eksprese edilmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin testis dokusunda ACE-2'ye bağlanarak etkisini gösterebileceği ve viral enfeksiyon için bir alan sağlayabileceği düşünülmektedir.⁶³ Bunun yanı sıra SARS-CoV-2 enfeksiyonuna kaşı testislerin savunmasız olduğuna dair bilgiler mevcuttur.

COVID-19 teşhisi konan 38 yatan hastadan alınan sperm analizleri sonucuna göre 15 hastanın akut fazda olduğu, 23 hastanın ise hastalığı atlattığı olduğu tespit edilmiştir. Akut fazdaki 4 hastanın ve hastalığı atlatan 6 hastanın sperminde virüs saptanmıştır. Bu çalışma, erkek üreme sistemindeki virüs varlığını gösteren ilk çalışmadır.⁶⁴ Ancak bu çalışmada semen-deki virüs saçılması, hayatta kalma süresi ve viral konsantrasyon değerlendirilmemiştir.

Virüsler, doğrudan testislere ulaşabilmektedir. Bunun nedeni kan-testis bariyerinin virüsleri tamamen izole edecek kadar korunaklı olmamasıdır. Viral enfeksiyonlardaki testis hasarının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, SARS-CoV-2 kaynaklı

yüksek ateşin erkek üreme sistemi üzerindeki hasarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek ateş, testis germ hücrelerinde apoptoza yol açar.⁶⁵ SARS-CoV-2 ve ACE-2 etkileşimi, testis fonksiyonunu doğrudan bozarak orşide neden olabilir. Virüsün pıhtılaşma mekanizmaları üzerindeki etkileri sonucu testisteki segmental vaskülarizasyon orşid benzeri bir tabloya yol açar.⁶⁶

Enfekte hastaların semeninde SARS-CoV-2 tanımlanması, COVID-19 enfeksiyonunu takiben testis hasarının ve kısırılığın gözlenebileceği ve hastalığın cinsel yolla bulaşma olasılığının bulunduğunu akla getirmektedir. SARS-CoV-2'nin doğurganlık ve testis üzerindeki potansiyel etkileri de dâhil olmak üzere erkek üreme fonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkilerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Erkek üreme sisteminin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı olup olmadığı, hasar yapma potansiyelinin ne derece olduğu bilinmeyen ve aydınlatılması gereken noktalar arasında yer almaktadır. COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunu erkek hastaların oluşturması nedeniyle virüsün erkek üreme sistemi üzerindeki olası etkilerinin araştırılması da ayrı bir önem taşımaktadır.

SONUÇ

Viral bir pnömoni olarak tanımlanan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, pek çok organı etkileyerek çoklu organ hasarıyla karşımıza çıkmaktadır. SARS-CoV-2 farklı organlarda bulunan ACE-2 reseptörleri aracılığıyla çoklu organ hasarına neden olur. Hastalarda gözlenen; pıhtılaşma bozuklukları, sitokin fırtınası, bağışık yanıtındaki değişiklikler bu duruma katkı sağlar. COVID-19 enfeksiyonu sonrasında çoklu organ tutulumunu araştıran çalışmalarda; hastalık sürecinde ve sonrasında kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, şok ve nörolojik komplikasyonların gözlemlendiği bildirilmiştir. ACE-2 enziminin akciğer dışında pek çok dokuda eksprese edilmesi, SARS-CoV-2 kaynaklı çoklu organ hasarının oluşmasının en önemli nedenlerinden biridir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma

ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üye-

liği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Robba C, Battagliani D, Pelosi P, Rocco PRM. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(9):865-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology.* 2020;72(2):389-98. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- World Health Organization [Internet]. ©2021 WHO. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020. (Erişim tarihi: 15 Aralık 2020-15 December 2020). Erişim linki: [Link]
- Surveillances V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)-China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113-22.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32. [Crossref] [PubMed]
- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. Epub 2020 Mar 3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wu K, Peng G, Wilken M, Geraghty RJ, Li F. Mechanisms of host receptor adaptation by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2012;287(12):8904-11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;1;202(5):756-9. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(6):782. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Daniczyk U, Sarao R, Remy C, Benabbas C, Stange G, Richter A, et al. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature.* 2006;444(7122):1088-91. [Crossref] [PubMed]
- Hamming I, Timens W, Bultuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2):631-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. Erratum in: *JAMA.* 2021;325(11):1113. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol.* 2008;93(5):543-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock.* 2016;46(3):239-48. [Crossref] [PubMed]
- Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, Jabeen K. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: an observational study from Pakistan. *Mycoses.* 2020;63(8):766-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. Erratum in: *Lancet.* 2020;30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Winkler ES, Bailey AL, Kafai NM, Nair S, McCune BT, Yu J, et al. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. *Nat Immunol.* 2020;21(11):1327-35. Erratum in: *Nat Immunol.* 2020;2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):751-3. [Crossref] [PubMed]
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Colantuoni A, Martini R, Caprari P, Ballestri M, Capecci PL, Gnasso A, Lo Presti R, Marcoccia A, Rossi M, Caimi G. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Front Physiol.* 2020;11:747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:355-62. [Crossref]
- Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med.* 2011;364(7): 656-65. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15(1):1-11. [Crossref]
- Löf A, Müller JP, Brehm MA. A biophysical view on von Willebrand factor activation. *J Cell Physiol.* 2018;233(2):799-810. [Crossref] [PubMed]
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7): 811-8. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020;5(7): 848. [Crossref] [PubMed] [PMC]

31. Li X, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*. 2020. [Link]
32. Severino A, Narducci ML, Pedicino D, Pazzano V, Giglio AF, Biasucci LM, et al. Reversible atrial gap junction remodeling during hypoxia/reoxygenation and ischemia: a possible arrhythmogenic substrate for atrial fibrillation. *Gen Physiol Biophys*. 2012;31(4):439-48. [Crossref] [PubMed]
33. Lazzerini PE, Boutjdir M, Capocchi PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! *Circulation*. 2020;142(1):7-9. [Crossref] [PubMed]
34. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
37. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020. [Crossref]
38. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Wu H, Uchimura K, Donnelly EL, Kirita Y, Morris SA, Humphreys BD. Comparative analysis and refinement of human PSC-derived kidney organoid differentiation with single-cell transcriptomics. *Cell Stem Cell*. 2018;23(6):869-81.e8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Front Immunol*. 2017;8:405. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, Shriki A, Rose-John S, Galun E, et al. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1106-15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1339-48. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41(1):20-32. [Crossref] [PubMed] [PMC]
49. Wong SH, Lu RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):744-8. [Crossref]
50. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. *Liver Int*. 2020;40(6):1321-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol*. 2020;92(9):1491-4. Epub 2020 May 13. [Crossref] [PubMed]
52. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int*. 2020;40(9):2095-2103. [Crossref] [PubMed]
53. Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011;15(1):1-20. [Crossref] [PubMed]
54. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Velthuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail*. 2010;16(1):84-90. [Crossref] [PubMed]
55. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoignie A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
57. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):833-40. [Crossref] [PubMed]
59. Abdenmour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. Interaction cerveau-poumon [Interaction brain-lungs]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(6):e101-7. [Crossref] [PubMed]
60. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
61. Liu W, Han R, Wu H, Han D. Viral threat to male fertility. *Andrologia*. 2018;50(11):e13140. [Crossref] [PubMed]
62. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006;74(2):410-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
63. Wang Z, Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, leydig and sertoli cells. *Cells*. 2020;9(4):920. [Crossref] [PubMed] [PMC]
64. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2010845. [Crossref] [PubMed] [PMC]
65. Xu J, Xu Z, Jiang Y, Qian X, Huang Y. Cryptorchidism induces mouse testicular germ cell apoptosis and changes in bcl-2 and bax protein expression. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2000;19(1-2):25-33. [PubMed]
66. Corona G, Baldi E, Isidori AM, Paoli D, Pallotti F, De Santis L, et al. SARS-CoV-2 infection, male fertility and sperm cryopreservation: a position statement of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità). *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1153-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]