

# Kritik COVID-19 Hastalarında Hepsidin, D Vitamini ve Enflamasyon Belirteçlerinin İlişkisi ve Yoğun Bakım Ünitesi Sonuçlarına Etkisi

The Relation of Hepsidin, Vitamin D and Inflammatory Parameters, and Effects on Intensive Care Unit Outcome in Critically Ill COVID-19 Patients

© Leyla Ferliçolak<sup>1</sup>, © Nur Seren Bildiren<sup>2</sup>, © Özlem Doğan<sup>3</sup>, © Merve Yüksel<sup>4</sup>, © Meltem Kurt Yüksel<sup>4</sup>, © Neriman Defne Altıntaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız kritik koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalarında hepsidin düzeylerinin değişimi ve D vitamini düzeylerinin, enflamatuvar belirteçler, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış süresi ve yoğun bakım sonucu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Mart 2021 ile 17 Mayıs 2021 arasında hastanemiz pandemi YBÜ'de yatışı yapılan yetişkin hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 1, 2, 3 ve 7. gün hepsidin düzeyleri ve diğer enflamatuvar belirteçleri, kabul vitamin D düzeyleri, yoğun bakım yatış süreleri ve yoğun bakım sonuçları kaydedilerek incelendi.

**Bulgular:** Hastaların ortanca yaşı 60,5 (52,50-71,25) ve 20'si (%66,7) erkekti. Hepsidin ve lenfosit sayısının 1. günden 7. güne olan süre içerisinde anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi ( $p=0,01$  ve  $p<0,01$ , sırasıyla). C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin seviyelerinin ise 1. günden 7. güne olan süre içerisinde gerilediği gözlemlendi ( $p<0,01$  ve  $p<0,01$ , sırasıyla). Hastaların YBÜ'ye kabulünde çalışılan hepsidin düzeyi ile enflamatuvar parametreler [IL-6 ( $p=0,61$ ), CRP ( $p=0,82$ ) ve ferritin ( $p=0,27$ )], D vitamini ( $p=0,13$ ) ve demir düzeyi ( $p=0,90$ ) arasında korelasyon saptanmadı. Hepsidin düzeyleri ile yoğun bakım mortalitesi arasında ilişki tespit edilemedi ( $p=0,95$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma ile kritik COVID-19 hastalarında hepsidin düzeylerinin normal sınırlar üzerinde seyrettiği tespit edilmiştir. Ancak bulgularımız, hepsidin, IL6, serum ferritin ve D vitamini düzeylerinin COVID-19 mortalite tahmininde kullanımını destekler nitelikte değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Yoğun Bakım, Hepsidin, Mortalite

## Abstract

**Objectives:** Aim of this study was to evaluate hepcidin levels and its correlation with inflammatory markers, vitamin D levels as well as its effects on intensive care unit (ICU) mortality in critically ill coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients.

**Materials and Methods:** Adult patients those were admitted to pandemic ICU between March 1st, 2021 and May 17th 2021 were prospectively included to the study. Hepsidin levels and inflammatory markers on day 1, 2, 3 and 7, admission vitamin D levels, length of ICU stay and ICU mortality were recorded and analysed.

**Results:** Median age of patients was 60.5 (52.50-71.25) and 20 (66.7%) of them was male. It was observed that hepcidin levels and lymphocyte counts were increased significantly from day 1 to day 7 ( $p=0.01$  and  $p<0.01$ , respectively). In contrast, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin levels were decreased from day 1 to day 7 ( $p=0.01$  and  $p<0.01$ , respectively). In the analysis admission hepcidin levels and inflammatory markers [IL-6 ( $p=0.61$ ), CRP ( $p=0.82$ ) and ferritin ( $p=0.27$ )], vitamin D ( $p=0.13$ ) and iron level ( $p=0.90$ ) was not correlated. There was no correlation between hepcidin levels and ICU mortality ( $p=0.95$ ).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Leyla Ferliçolak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 350 49 40 E-posta: lferlicolak@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2023-5985

Geliş Tarihi/Received: 01.09.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 04.01.2023

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



**Conclusion:** In this study, hepsidin levels were above normal limits in critically ill COVID-19 patients. However, our findings do not support the use of hepsidin, IL6, serum ferritin, and vitamin D levels in predicting COVID-19 mortality.

**Key Words:** ICU, Hepsidin, Mortality

## Giriş

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ciddi olgularda çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme yol açabilen hastalıktır (1). Hastalığın seyrinde sitokin salınımı önemli olarak yer almaktadır. Enflamatuvar sitokinler; özellikle interlökin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) demir metabolizmasını etkiler ve ferroportini bloke ederek karaciğerden salgılanan antimikrobiyal peptid olan hepsidin üretimini uyarır. Sistemik enflamasyon sırasında hepsidin artışı, serum demirini azaltarak; hemoglobin sentezini ve eritrosit üretimini bozarak enflamasyon anemisine yol açar (2). Bu süreç, konağı mikroorganizmalara karşı koruyucu savunma mekanizması olarak da düşünülmektedir. Birçok mikroorganizma çoğalmak ve büyümek için demiri kullanır. Hipoksi ve anemi ise hepsidin sentezini baskılayarak eritropoez için gerekli demirin erişilebilir olmasını sağlamaktadır (3).

D vitamininin de pleotropik etki ile immün sistemin normal fonksiyonlarının sağlanmasında önemli yere sahip olan hepsidin baskılayan önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir (4). Bununla birlikte, D vitamini eksikliği olanlarda, demir eksikliği de sık olarak gözlenmektedir (5).

COVID-19 özellikle ağır seyreden olgularda, hastalığın ikinci fazında hiperenflamatuvar yanıt özelliğine sahiptir (6). Enflamasyonun, oksidatif stres ve demir metabolizması ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (7). COVID-19 akut enflamatuvar süreç seyrinde artan IL-6 düzeyleri; ferritin ve hepsidin düzeylerinin de belirgin olarak artmasına yol açmaktadır (8). COVID-19 seyrinde ferritin yüksekliğinin mortalite için önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir (8-10). Düşük demir düzeylerinin de daha ağır hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmektedir, ancak ferritin düzeylerindeki artışın ve demir metabolizmasındaki değişimin sadece enflamasyon ilişkili olduğu veya hastalık patogenezinde yer alan süreçleri de yansıtan bir parametre olup olmadığı tartışılmaktadır (7,10).

Hepsidin antimikrobiyal peptid olarak da bilinmektedir. Hepsidin düzeylerindeki artış, enfeksiyondan koruyucu özelliğe de sahip olabilir (5). Bu nedenle, COVID-19 seyrinde demir metabolizmasındaki değişikliklerin daha belirgin olarak tanımlanması; sonrasında da patolojik süreçte yer aldığı düşünüldüğünde, modülasyonuna yönelik girişimlerin araştırılması önemli olacaktır.

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda hepsidin düzeylerinin seyrini

incelemek ve hepsidin düzeyleri ile D vitamini, enflamatuvar belirteçler, YBÜ yatış süresi ve sonucu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesi Sağlık Bakanlığı ilgili kurulundan alınan izin sonrası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 11.03.2021 tarihinde İ3-218-21 karar numarası ile onam alınmıştır.

Tek merkezli, prospektif, korelasyonel çalışma, 1 Mart 2021 ile 17 Mayıs 2021 arasında hastanemiz pandemi YBÜ'de gerçekleştirildi. Bu tarihlerde yatan; 18 yaş üzerinde ve katılmak için onam veren hastalar çalışmaya alındı.

Kronik hemodiyaliz programında olan, sirotik karaciğer hastalığı olan, terminal süreçte malignitesi olan, YBÜ'de öngörülen yatış süresi 72 saatten kısa olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Oluşturulan çalışma veri tabanına; prospektif olarak çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, akut fizyoloji ve kronik organ yetmezliği (APACHEII) skoru, ardışık organ yetmezliği (SOFA) skoru, komorbid hastalıkları, YBÜ öncesi ve sırası yatış süresi, kabul D vitamini ve demir düzeyi kaydedildi. Hastaların yatış günü 1 olarak kabul edilerek; 1-2-3 ve 7. günlerde hepsidin (ng/mL), interlökin-6 (pg/mL), ferritin (ng/mL), C-reaktif protein (CRP) (mg/L), prokalsitonin (ng/mL), lökosit ( $\times 10^9/L$ ), lenfosit ( $\times 10^9/L$ ), hemoglobin (g/dL), kan üre nitrojeni (BUN) (mg/dL), kreatinin (mg/dL), kalsiyum (mg/dL) ve fosfor (mg/dl) düzeyleri ölçülerek kaydedildi. Hastalara steroid tedavisi uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi. Hastaların YBÜ'ne kabul sırasındaki PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> düzeyleri hesaplanarak hastalar hafif, orta ve ağır akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olarak kaydedildi. Hastaların YBÜ sonuçları veri tabanına kaydedildi.

## İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 25.0 veri tabanı üzerinde analiz edilmiştir. Sayısal veriler medyan (çeyrekler arası aralık), kategorik veriler yüzde olarak sunulmuştur. Değişkenlerin süre içindeki değişimlerini incelemek amacıyla Friedman analizi kullanılmıştır. Hepsidin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Independent Sample test kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışma süresince kriterleri karşılayan 30 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortanca yaşı 60,5 [52,50-71,25] ve 20'si (%66,7) erkekti. Medyan APACHE II skoru 11 [10-16] ve SOFA skoru 2 [1,75-4] olarak saptandı. Hastalarda en sık gözlenen yandaş hastalıkların sırasıyla hipertansiyon (13 hasta, %43), aterosklerotik kalp hastalığı (10 hasta, %33) ve diabetes mellitus (7 hasta, %23) olduğu belirlendi. YBÜ'ye kabul sırasında 5 hastanın hafif, 13 hastanın orta ve 12 hastanın ağır ARDS tablosuna sahip oldukları gözlemlendi. Hastalara solunum desteği yüksek akımlı nazal oksijen (11 hasta, %36), invaziv olmayan mekanik ventilasyon (10 hasta, %33) ve invaziv mekanik ventilasyon (6 hasta, %20) ile sağlanmıştır. İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanan hastalardan ikisinin daha sonra invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olduğu belirlendi. Diğer hastalar basit oksijen destek tedavileri (nazal kanül, basit maske) ile izlendi.

Hastaların ortanca yatış sürelerinin YBÜ öncesi 1,5 [0-3] ve sırasında 9,5 [5-15,25] gün olduğu belirlendi. Hastaların YBÜ kabul sırasındaki ortanca D vitamini ve demir düzeyleri sırasıyla 9,18 µg/L [6,02-25,58] ve 46,5 µg/dL [34,75-70,75] olarak belirlenmiştir. YBÜ ve hastane mortalitesi sırasıyla %16,7 (5) ve %20 (6) olarak saptandı.

Hastaların laboratuvar parametreleri 1.günden 7. güne olan süre içerisinde irdelendiğinde, hepsidin düzeyi ve lenfosit sayısı anlamlı olarak artarken ( $p=0,01$  ve  $p<0,01$ , sırasıyla), CRP ve prokalsitonin düzeylerinin ise azaldığı ( $p<0,01$  ve  $p<0,01$ , sırasıyla) belirlendi (Tablo 1). Şekil 1'de hepsidin, CRP ve lenfosit düzeylerinin değişimi gösterilmiştir.

Hastaların YBÜ'ye kabulündeki hepsidin düzeyi ile enflamatuvar parametreler [IL-6 ( $p=0,61$ ), CRP ( $p=0,82$ ) ve

ferritin ( $p=0,27$ )], D vitamini ( $p=0,13$ ) ve demir düzeyi ( $p=0,90$ ) arasında korelasyon saptanmadı.

Yoğun bakım mortalitesi %17 (5 hasta) olarak izlendi. Hepsidin düzeyleri ile yoğun bakım mortalitesi arasında ilişki tespit edilemedi ( $p=0,95$ ).

## Tartışma

Kritik COVID-19 hastalarında hepsidin ve enflamasyon göstergeleri arasındaki ilişki ve bu parametrelerin mortaliteye etkisinin incelendiği bu çalışmada parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır. Yapılan analizlerde de bu parametrelerin mortalite üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Delaye ve ark. (11) COVID-19 şüphesiyle hastaneye yatırılan, gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan ve olmayan hastaları (32 hasta) içeren gözlemsel çalışmada, RT-PCR testi negatif olanlara göre RT-PCR testi pozitif olanlarda medyan hepsidin konsantrasyonlarının belirgin olarak yüksek olduğunu ( $p=0,003$ ), CRP düzeylerinin ise gruplar arasında önemli oranda farklı olmadığını ve kritik hastalarda hepsidin düzeylerinin daha yüksek gözlemlendiğini belirlemişlerdir. Çalışmamıza alınan hastaların izlem süresince klinik tablolarının iyileşmesi ile CRP düzeylerinde azalma olmasına rağmen hepsidin düzeylerinin artmasının nedeni çalışmaya alınan tüm hastaların kritik düzeyde olmasına bağlı olabilir. Bu iki parametre arasında korelasyon saptanamamış olmasının çalışılan hasta grubunun küçük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

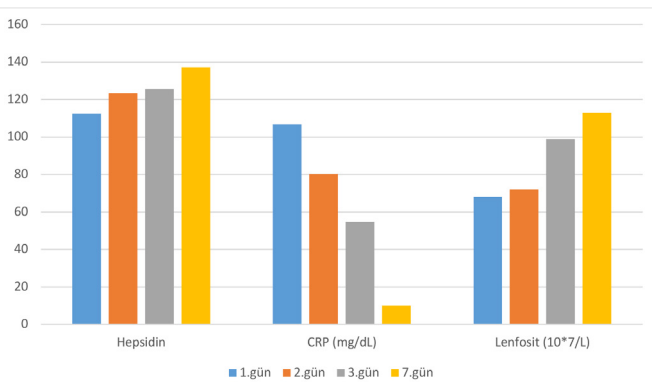
Zhou ve ark. (12) tarafından yapılan 50 COVID-19 hastasının ve 50 sağlıklı grubun karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada, özellikle daha ağır hastalık tablosunda hepsidin ve serum ferritin düzeyleri daha yüksek saptanmış ve COVID-19 şiddetinin belirlenmesinde en iyi özgüllüğü ve duyarlılığı sağladığı belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamıza alınan

**Tablo 1: Hasta değerlerinin 1, 2, 3 ve 7. günlerdeki değişimleri**

Parametre	1. gün	2. gün	3. gün	7. gün	p-değeri
Hepsidin	112,27 (82-166)	123,28 (92-182)	125,60 (78-208)	137,19 (92-252)	0,01
IL-6 (pg/mL)	23,31 (7-69)	37,64 (11-93)	37,64 (8-111)	24,28 (5-108)	0,83
Ferritin (ng/mL)	847,3 (414-1504)	721,1 (422-1492)	761,7 (490-1327)	588,4 (370-1130)	0,26
CRP (mg/dL)	106,90 (52-180)	80,20 (34-140)	54,70 (22-92)	9,90 (5-42)	<0,01
Prokalsitonin (ng/mL)	0,29 (0,11-1,33)	0,20 (0,08-0,53)	0,12 (0,06-0,34)	0,07 (0,05-0,22)	<0,01
Lökosit ( $10^9/L$ )	7,28 (5,05-10,89)	7,90 (5,76-12,66)	9,35 (5,83-11,51)	9,54 (7,32-12,86)	0,05
Lenfosit ( $10^9/L$ )	0,68 (0,52-1,03)	0,72 (0,52-1,16)	0,99 (0,59-1,25)	1,13 (0,77-1,53)	<0,01
Hemoglobin (g/dL)	13,2 (11,1-14,1)	12,4 (11,2-13,7)	12,5 (11,3-13,9)	12,8 (10,2-14,47)	0,02
BUN (mg/dL)	21 (16-30)	23 (18-28)	22 (18-28)	19 (16-28)	0,05
Kreatinin (mg/dL)	0,77 (0,69-0,94)	0,78 (0,66-1,05)	0,79 (0,70-0,88)	0,75 (0,63-0,94)	0,14
Kalsiyum (mg/dL)	8,3 (8,1-8,7)	8,3 (7,8-8,8)	8,1 (8-8,5)	8,6 (8,1-9)	0,06
Fosfor (mg/dL)	3,28 (2,77-4,02)	3,34 (2,86-3,47)	(2,78-3,78)	3,34 (2,90-3,78)	0,06

\*Değerler medyan (25-75 çeyreklik) olarak verilmiştir.

IL-6: İnterlökin 6, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre nitrojeni



**Şekil 1:** Hepsidin, CRP ve lenfosit düzeylerinin değişimi

CRP: C-reaktif protein

hastaların tümünün kritik hastalığa sahip olması ve kontrol grubu içermemesi nedeniyle yorum yapılamamaktadır. Bununla birlikte, hastaların kabulünde daha ağır hastalık tablosunda oldukları göz önüne alındığında, ferritin düzeylerinin benzer olarak yüksek olduğu gözlenmektedir. Hastaların izlemli süresince hepsidin düzeylerinin belirgin olarak arttığı ve hepsidin düzeyleri ile yoğun bakım mortalitesi arasında ilişkinin saptanmaması nedeniyle YBÜ'de izlenen hasta grubu için benzer yorumda bulunulamamaktadır.

İtalya'da 111 COVID-19 hastasının incelendiği çalışma hepsidin düzeylerinin enflamatuvar belirteçlerle korelasyon gösterdiği ve YBÜ'deki kritik hastalarda morbidite ve mortalite için önemli belirteç olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (13). Bu çalışmada  $PO_2/FiO_2 < 300$  ve  $> 300$  olan hastalar karşılaştırılarak gruplar arasındaki hepsidin ve enflamatuvar belirteçlerin farkı irdelenmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastaların tümünde  $PO_2/FiO_2 < 300$  ve hasta sayısının az olmasının, korelasyonun belirlenmesini etkileyebileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyon göstergelerinin ve özellikle IL-6, CRP ve ferritin düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir (14,15). Bu parametrelerin çalışma grubumuzdaki hastaların yoğun bakım sonucuna etkisinin saptanmaması, sınırlı hasta sayısı ve hasta grubunun kritik hastalardan oluşmasına bağlı olabilir.

D vitamininin hepsidin ekspresyonunu azaltarak proenflamatuvar sitokin salınımını baskılayacağı ve demir döngüsünü düzenlemede etkili olduğu gözlenmiştir (4). Çalışmamızda, D vitamini, hepsidin veya demir düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezde yürütülmüş olan ve küçük hasta grubu ile yapılan çalışmadır. Özellikle sınırlı sayıda hasta alınması nedeniyle analiz sonuçları yeterliliği tartışılabilir. İkinci olarak

alınan hastaların tümünün kritik hasta olması ve kontrol grubu içermemesi farklılıkların ortaya konmasında zorluk oluşturabilmektedir. Son olarak hastaların ilk hafta izlenmeleri, sonrasındaki parametrelerinin incelenmemiş olması da mortalite ile sonuçlanan hastaların belirlenmesinde eksiklik olarak düşünülebilir.

## Sonuç

Bu çalışma ile kritik COVID-19 hastalarında hepsidin düzeylerinin normal sınırlar üzerinde seyrettiği belirlenmiştir. Bulgularımız, hepsidin, IL6 ve serum ferritin düzeylerinin COVID-19 mortalite öngörülmesinde kullanımını destekler nitelikte değildir. Çalışmanın sınırlamaları göz önüne alındığında, kritik COVID-19 hastalarında hepsidin, D vitamini ve enflamatuvar belirteçlerin YBÜ sonuçlarına etkisini belirlemek için geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 11.03.2021 tarihinde İ3-218-21 karar numarası ile onam alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: L.F., M.K.Y., N.D.A., Dizayn: L.F., M.K.Y., N.D.A., Veri Toplama veya İşleme: L.F., N.S.B., O.D., M.Y., Analiz veya Yorumlama: L.F., N.S.B., O.D., Literatür Arama: L.F., N.S.B., O.D., Yazan: L.F., O.D., M.K.Y., N.D.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction. *Bmj.* 2020;368:m1036.
2. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020;105:260.
3. Loreal O, Cavey T, Bardou-Jacquet E, et al. Iron, hepcidin, and the metal connection. *Front Pharmacol.* 2014;5.
4. Smith EM, Alvarez JA, Kearns MD, et al. High-dose vitamin D-3 reduces circulating hepcidin concentrations: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Clin Nutr.* 2017;36:980-5.
5. Rauf A, Shariati MA, Khalil AA, et al. Hepcidin, an overview of biochemical and clinical properties. *Steroids.* 2020;160:108661.
6. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, et al. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology (Bethesda).* 2020;35:288-301.
7. Edeas M, Saleh J, Peyssonau C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020;97:303-5.

8. Zhou C, Chen Y, Ji Y, et al. Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e926178.
9. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2020;21:276.
10. Hippchen T, Altamura S, Muckenthaler MU, et al. Hypoferremia is Associated With Increased Hospitalization and Oxygen Demand in COVID-19 Patients. *Hemasphere.* 2020;4:e492.
11. Delaye JB, Alarcan H, Vallet N, et al. Specific changes of erythroid regulators and hepcidin in patients infected by SARS-COV-2. *J Investig Med.* 2022;70:934-938.
12. Zhou C, Chen Y, Ji Y, et al. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2020;26:e926178-1.
13. Nai A, Lorè NI, Pagani A, et al. Hepcidin levels predict Covid-19 severity and mortality in a cohort of hospitalized Italian patients. *American journal of hematology.* 2021;96:E32-E5.
14. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-7.
15. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1021-8.