

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 GEÇİREN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MAHMUT ZİYA ÜNSAÇAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 GEÇİREN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MAHMUT ZİYA ÜNSAÇAR

ORCID: 0000-0003-4634-2519

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ABDULLAH YAZAR

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimi yazma süresince bana engin bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli Meram Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkür eder, sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve tezimi hazırlamamda beni hep destekleyen Dr. Kübra Taşar'a

Tezimin analizinde yardımları için Dr. Çağrı Emin Şahin'e

Yan dal asistanı, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Aralık 2022

Dr. Mamut Ziya Ünsaçar

ÖZET

COVID-19 GEÇİREN ÇOCUKLARDA BÖBREK HASARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MAHMUT ZİYA ÜNSAÇAR

UZMANLIK TEZİ, 2022

Bu çalışmaya ocak ve mart 2022 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi çocuk acil veya diğer çocuk hastalıkları servislerindeki, Şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif saptanan 130 hasta ile çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromu (MIS-C) tanısı ile takip edilen beş hasta dâhil edildi. Akut böbrek hasarı (ABH) tanısı için KDIGO ve pRIFLE kriterleri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Her iki kritere göre de 2019 Koronavirüs hastalığı (COVID-19) hastalarının %31,5'inde ABH tespit edildi. ABH olanlarda hasta yaşının 24,8 ay (min:1 max:211) olduğu ve anlamlı olarak daha küçük olduğu belirlendi ($p = 0,005$). Hastalardan beslenmede azalma şikâyeti ve muayenesinde dehidratasyon, mukoza kuruluğu, cilt kuruluğu olanlarda ABH sıklığının anlamlı olarak arttığı tespit edildi (sırasıyla $p = 0,041$, $p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,035$). Yoğun bakımda takip edilen hastalarda da ABH sıklığı artmış bulundu ($p = 0,038$). Kronik hastalıklarla ya da ilaç kullanımıyla ABH sıklığının değişmediği tespit edildi. ABH olan hastalarda serum fibrinojen düzeyinin anlamlı olarak daha düşük, D-dimer düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla $p = 0,047$, $p = 0,035$). COVID-19 hastalarının %24'ünde idrar albümin/kreatinin oranı, %48,8'inde idrar protein/kreatinin oranı yüksek tespit edildi. ABH olan hastalarda idrar albümin, idrar sodyum ve idrarda fraksiyonel sodyum atılımı anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (sırasıyla $p = 0,038$, $p = 0,044$, $p = 0,038$). COVID-19 hastalarının %44,4'ünde metabolik asidoz tespit edildi. Serum bikarbonat düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p = 0,006$). COVID-19 hastalarının %21'inde hipofosfatemisi, %17,8'inde hiponatremisi, %2,4'ünde hipoalbüminemi tespit edildi. ABH olan hastalarda hiponatremisi ve hipofosfatemisi anlamlı olarak daha sık tespit

edildi (sırasıyla $p= 0,022$, $p= 0,028$). ABH olan hastaların serum albümin düzeyi, olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p= 0,043$). COVID-19 hastalarının üç aylık takibinde hastaların bir kısmında ABH'nin ve elektrolit bozukluğunun devam ettiği tespit edildi.

MIS-C hastalarının %40'ında da her iki kritere göre ABH tespit edildi. ABH olan hastaların serum interlökin-6, prokalsitonin, C-reaktif protein, D-dimer düzeyi ABH olmayanlara göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik tespit edilmedi. Hastaların hepsinde hiponatremi görülürken, %80'inde hipokalsemi, %60'ında hipokalemi, %60'ında hipokloremi, %60'ında hipofosfatemi tespit edildi. Hastaların hepsinin idrar sodyum düzeyi 40 mmol/l'nin üzerinde, %60'ının fraksiyonel sodyum atılımı birin altında bulundu. Hastaların %40'ının idrar protein/kreatinin oranı yüksek tespit edildi. Hastaların üç aylık takibinde ABH'nin devam etmediği tespit edildi. Takipleri sırasında hastaların idrar protein/kreatinin oranı normale gerilediği tespit edildi. İlk başvuruda tespit edilen serum elektrolit bozuklukları ikinci ve üçüncü ayda düzeldiği tespit edildi. Sadece bir hastanın üçüncü ay kontrolünde hiperfosfatemi tespit edildi.

Çalışma verilerimiz göstermiştir ki; COVID-19 ve MIS-C hastalığı olan çocuklarda sıklıkla ABH gelişmektedir. ABH yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında artmakla birlikte herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve ayaktan takip edilen hastalarda da sıklıkla görülmektedir. Hasarın beslenme azlığı ve dehidratasyon görülen hastalarda artmış olması prerenal ABH'yi düşündürmektedir. Ancak hastalarda sıklıkla proteinüri ve serum elektrolit bozukluğu gibi tubuler hasar göstergelerinin bozulmuş olması, böbrek hasarının renal düzeyde de meydana geldiğini göstermektedir.

Sonuç olarak hastalarımızda gerek başvuru anında, gerekse üç aylık takiplerinde ABH'nin gelişmesi ve/veya devam etmesi, çocukluk çağı COVID-19 hastalarının da böbrek hasarı yönünden incelenmesi ve uzun dönem takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, MIS-C, Akut böbrek hasarı, Çocuk

ABSTRACT

EVALUATION OF RENAL DAMAGE IN CHILDREN WITH COVID-19

DR. MAHMUT ZİYA ÜNSAÇAR

SPECIALTY THESIS, 2022

In this study, cases in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty pediatric emergency or other pediatric services between January and March 2022 were examined. The study included 130 patients with positive severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) polymerase chain reaction (PCR) test and five patients followed up with the diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). KDIGO and pRIFLE criteria were used for the diagnosis of acute kidney injury (AKI). The IBM SPSS 22.0 software was used to analyse collected data and the result was considered as significant $p < 0.05$.

According to the obtained results, it was found that AKI occurred in 31.5% of COVID-19 patients. The patient's age (24.8 months, min:1 max:211) was determined in those with AKI and it was considered statistically significant. ($p = 0.005$). In addition, it was determined that the frequency of AKI was significantly increased in patients with complaints of decreased nutrition and dehydration, dry mucous membranes, and dry skin in the examination (respectively $p = 0,041$, $p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,035$). The frequency of AKI was also found to be increased in patients followed in the intensive care unit ($p = 0,038$). The frequency of AKI did not change in the patients having chronic diseases or drug use. In addition, patients with AKI had significantly lower serum fibrinogen levels but significantly higher D-dimer levels (respectively $p = 0,047$, $p = 0,035$). It was found that 24% of patients had higher urinary albumin/creatinine ratio and 48.8% of patients had higher urinary protein creatinine levels. It was found that patients with AKI had significantly higher urinary albumin, sodium levels and urinary fractional sodium excretion (respectively $p = 0,038$, $p = 0,044$, and $p = 0,038$). Additionally, metabolic acidosis was detected in 44.4% of COVID-19 patients, and a significant positive correlation was found between serum bicarbonate level and estimated glomerular filtration rate ($p = 0,006$). Our study showed that 21% hypophosphatemia, 17.8% hyponatremia, and 2.4% hypoalbuminemia were detected in COVID-19 patients. While hyponatremia and

hypophosphatemia were detected more frequently in patients with AKI (respectively $p= 0,022$, $p= 0,028$), serum albumin levels were significantly lower in patients with AKI ($p= 0,043$). In the three-month follow-up of COVID-19 patients, it was determined that AKI and electrolyte disturbances continued in some of the patients.

It was determined that 40% of MIS-C patients had AKI according to both criteria. Although serum interleukin-6, procalcitonin, C-reactive protein, and D-dimer levels of the patients with AKI were higher than those without AKI, it was not considered statistically significant. Hyponatremia was detected in all of the patients, hypocalcemia 80%, hypokalemia 60%, hypochloremia 60%, and hypophosphatemia 60%. The urinary sodium level of all the patients was >40 mmol/L, and the fractional sodium excretion was <1 in 60% of the patients. The urinary protein/creatinine ratio was higher in 40% of the patients. However, after a three-month follow-up, AKI has not detected. During the follow-ups, the urine protein/creatinine ratio of the patients regressed to be normal. It was determined that serum electrolyte disorders detected in the first diagnosis improved in the second and third months. Hyperphosphatemia was detected in only one patient at the third-month follow-up.

The findings showed that; AKI often causes in children with COVID-19 and MIS-C disease. Although AKI is increasing in COVID-19 patients who need intensive care, it is also frequently seen in outpatients without any chronic disease. The damage is increased in patients with undernutrition and dehydration that suggesting the possibility of prerenal AKI. However, primarily tubular damage indicators such as proteinuria and serum electrolyte disturbances are frequently impaired in patients indicating that kidney damage is also present at the renal level.

As a result, the progression and/or persistence of AKI in participating patients, both at first diagnosis and three-month follow-up, is strongly suggested that childhood COVID-19 patients should be examined in terms of kidney damage in the long term.

Key Words: COVID-19, MIS-C, acute kidney injury, child

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 COVID-19.....	2
2.1.1 Pandemi.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Mikrobiyolojik Özellikler	5
2.1.4 Tanı Yöntemi ve Klinik.....	9
2.1.5 Komplikasyonlar	14
2.2 Böbrek Hasarı.....	18
2.2.1 Epidemiyoloji.....	20
2.2.2 Etiyoloji	20
2.2.3 Elektrolit bozukluğu	23
2.2.4 Çocuk Hastalarda Böbrek Hasarı	27
2.2.5 Patoloji.....	29
2.2.6 Uzun Dönemde Böbrek Hasarı	32
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1 Olguların Değerlendirilmesi	33
3.2 İstatistiksel Analiz.....	37
3.3 Etik Kurul	37
4 BULGULAR.....	39
5 TARTIŞMA	73
6 SONUÇ.....	110
7 KAYNAKLAR	118

TABLULAR

Sayfa

Tablo 2.1 Koronavirüsler ile influenza epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	4
Tablo 2.2 COVID-19 hastalığında çocukların başvuru özellikleri.....	12
Tablo 2.3 COVID-19 hastalarında laboratuvar bozuklukları ve sıklığı	12
Tablo 2.4 MIS-C hastalarının başvuru şikâyetleri ve sıklığı	16
Tablo 2.5 MIS-C hastalarının klinik bulgular, laboratuvar değişiklikleri ve sıklığı	16
Tablo 2.6 Akut böbrek hasarı tanısı için pRIFLE kriterleri	19
Tablo 2.7 Akut böbrek hasarı tanısı için KDIGO kriterleri.....	19
Tablo 2.8 Akut böbrek hasarının anatomik ayrımı	21
Tablo 2.9 Akut böbrek hasarı nedenleri	22
Tablo 2.10 Elektrolit ve moleküllerin böbreklerden geri emilim oranı.....	26
Tablo 2.11 COVID-19 hastalarının böbrek patolojileri ve sıklığı.....	30
Tablo 3.1 Yaş aralığına göre normal serum kreatinin düzeyi.....	34
Tablo 3.2 Akut böbrek hasarının anatomik ayrımı.....	36
Tablo 3.3 Yaş aralığına göre normal serum fosfor değeri.....	36
Tablo 4.1 COVID-19 ve MIS-C hastalarının ilk başvuru sırasında böbrek hasarı sıklığı.....	40
Tablo 4.2 COVID-19 hastalarında şikâyetlere göre akut böbrek hasarı sıklığının değerlendirilmesi.....	42
Tablo 4.3 COVID-19 hastalarında muayene bulguları ve akut böbrek hasarı sıklığının değerlendirilmesi.....	43
Tablo 4.4 COVID-19 hastalarının takip edildiği servislere göre akut böbrek hasarı sıklığı...	45
Tablo 4.5 Hastanede yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarının aldıkları tedavi ile akut böbrek hasarı sıklığının değerlendirilmesi	46
Tablo 4.6 Yatarak takip edilen hastalarda kullanılan antibiyotikler ve nefrotoksisite sıklığı.	47
Tablo 4.7 COVID-19 hastalarının akut faz reaktanlarına ve koagülasyon parametrelerine göre ABH sıklığının değerlendirilmesi	49
Tablo 4.8 COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarına göre akut faz reaktanlarının ve koagülasyon parametrelerinin serum düzeyi.....	50
Tablo 4.9 MIS-C hastalarında akut böbrek hasarına göre akut faz reaktanlarının ve koagülasyon parametrelerinin serum düzeyi.....	51
Tablo 4.10 COVID-19 hastalarının akut böbrek hasarına göre tam kan parametrelerinin serum düzeyi	52

Tablo 4.11 MIS-C hastalarının akut böbrek hasarına göre tam kan parametrelerinin serum düzeyi	52
Tablo 4.12 COVID-19 hastalarının kan parametrelerine göre akut böbrek hasarı sıklığı.....	54
Tablo 4.13 COVID-19 hastalarının tam kan ve diğer parametrelerin korelasyonu.....	55
Tablo 4.14 COVID-19 hastalarının idrar parametrelerine göre akut böbrek hasarı sıklığı.....	56
Tablo 4.15 COVID-19 hastalarının spot idrar parametrelerinde göre akut böbrek hasarı sıklığı	57
Tablo 4.16 COVID-19 hastalarının idrar, serum kreatinin ve üre oranına göre akut böbrek hasarı sıklığı	58
Tablo 4.17 COVID-19 hastalarının kan gazı incelemesine göre akut böbrek hasarı sıklığı ...	59
Tablo 4.18 COVID-19 hastalarının serum elektrolit parametrelerine göre akut böbrek hasarı sıklığı.....	60
Tablo 4.19 COVID-19 hastalarının akut böbrek hasarına göre serum elektrolit düzeyi.....	61
Tablo 4.20 COVID-19 hastalarının serum sodyum, osmolalite ve idrar sodyumunun değerlendirilmesi.....	62
Tablo 4.21 COVID-19 hastalarının ilk başvurudaki serum elektrolit bozuklarının zamanı....	62
Tablo 4.22 COVID-19 hastalarının üç aylık tam idrar parametrelerinin değerlendirilmesi ...	65
Tablo 4.23 COVID-19 hastalarının üç aylık spot idrar parametrelerinin değerlendirilmesi...	67
Tablo 4.24 COVID-19 hastalarının üç aylık serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi.....	69
Tablo 4.25 Kronik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının üç aylık serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi	70
Tablo 4.26 COVID-19 hastalarının üçüncü ay serum Ca ve P yüksekliğinin, kronik hastalıklara ve akut böbrek hasarına göre dağılımı	71

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1	Koronavirüslerin filogenetik yapısı	5
Şekil 2.2	SARS-CoV-2'nin genetik yapısının şematik gösterimi.....	6
Şekil 2.3	SARS-CoV-2 varyantlarının zamana göre Türkiye'de dağılımı	7
Şekil 2.4	SARS-CoV-2 varyantlarının zamana göre dünyadaki sıklığı.....	8
Şekil 2.5	Elektrolit ve moleküllerin proksimal tubullerden geri emilimi	26

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- ABH: Akut böbrek hasarı
- ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
- ADH: Antidiüretik hormon
- aPTT: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı testi
- ATN: Akut tubuler nekroz
- CDC: Hastalık kontrol ve önleme merkezleri
- CK-MB: Kreatinin kinaz miyokard bandı
- CoV: Koronavirüs
- COVAN: COVID ile ilişkili nefropati
- COVID-19: 2019 Koronavirüs hastalığı
- CRP: C-reaktif protein
- DIK: Dissemine intravasküler koagülasyon
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı
- FENA: Fraksiyonel idrar sodyum atılımı
- GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
- HCoV: İnsan Koronavirüs
- IL-6: İnterlökin 6
- INR: İnternational normalized ratio
- IVIG: İntravenöz immünglobulin
- KDIGO: Kidney disease improving global outcomes
- MIS-C: Multisystem inflammatory syndrome in children

NSAI: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PTH: Parathormon

ProBNP: Pro-brain natriüretik peptid

RNA: Ribonükleik asit

GFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

VFH: Vaka fatalite hızı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs hastalığına 2019 (COVID-19) neden olan viral enfeksiyon etkeni severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), aralık 2019'dan beri pandemiye yol açmıştır (Önal 2020). Akut böbrek hasarının (ABH) etyolojisinde daha önce birçok virüsün olduğu gösterilmiştir (Kormann ve ark. 2020). COVID-19 pandemisi sırasında yetişkin hastalarda ABH'nin sıklıkla geliştiği bildirilmiştir (Bowe ve ark. 2020). Bu hasarın SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili özel bir nefropati olabileceği düşünülmektedir (Ünal 2021). COVID-19 hastalığında meydana gelen ABH'nin hangi mekanizmayla olduğu henüz netlik kazanmamıştır (Şahin 2021). Yetişkin hastaların incelendiği çalışmalarda ABH'nin özellikle yoğun bakım ihtiyacında artışa neden olduğu ve mortalite için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

COVID-19 hastalığında elektrolit bozukluklarının sıklıkla geliştiği bildirilmiştir. Yine COVID-19 hastalarında sıklıkla bildirilen bir diğer durum olan inflamasyon artışının, elektrolit bozukluklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Atan Uçar ve Ecdar 2021). COVID-19 hastalığında, özellikle ağır klinik bulgularla başvuran hastalarda dirençli ateş olması ve inflamasyon markerlarında ciddi artış olması, sepsiste görülen sitokin salınımı sendromuna benzer bir sitokin fırtınası ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Leisman ve ark. 2020). Yetişkin hastalarda enfeksiyonun akut döneminde görülen sitokin fırtınasına benzer klinik durum, çocuk hastalarda enfeksiyonun akut döneminden yaklaşık üç dört hafta sonra ortaya çıkmaktadır ve multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) olarak isimlendirilmektedir (Whittaker ve ark. 2020). Ayrıca COVID-19 hastalarında derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi tromboembolik olayların sıklığının arttığı bildirilmiştir (Katsoularis ve ark. 2022). Benzer şekilde MIS-C hastalarında da tromboembolik olayların sıklığının arttığı bildirilmiştir (Whitworth ve ark. 2021). COVID-19' da organ hasarı gibi komplikasyonların endotel hasarına bağlı meydana geldiği düşünülmektedir (Libby ve Lüscher 2020). COVID-19 hastalarının böbrek biyopsilerinin incelendiği çalışmalarda ise akut tubuler nekroz (ATN), kollaps glomerülopati, endotel hasarı ve trombotik mikroangiopati bulgularının sıklıkla gözlendiği bildirilmiştir (Akilesh ve ark. 2021)

COVID-19'un yetişkinlerde meydana gelen klinik bulgularıyla ilgili bildirilen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, çocuklar üzerindeki etkisine yönelik çalışmalar az sayıdadır. Özellikle böbrek tutulumuyla ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı COVID-19 hastalığı geçiren çocuklarda ve MIS-C hastalarında ABH'nin sıklığını, tipini belirlemek ve gelişmesini etkileyen klinik, laboratuvar özellikleri incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1 Pandemi

Koronavirüsler (CoV) pandemiyle birlikte son yıllarda dikkat çekse de 1912 yılından beri bilinen bir enfeksiyon etkenidir (Tanrıverdi ve ark. 2020). CoV'lar hayvanlarda peritonit, hepatit, gastroenterit, nefrit, ensefalit ve solunum yolu enfeksiyonu yapabilen, insanlarda da solunum yolu enfeksiyonu yapabildiği bilinen zoonotik enfeksiyon etkenleridir (Meşe ve Ağaçfıdan 2020). Mutasyonlar sonucu insanlarda enfeksiyona sebep olabilen yeni genetik özellikte virüsler meydana gelmektedir. CoV'ların hayvanlardan insanlara geçişi solunum yolu ile olduğu bilinmektedir. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan CoV'lar, insan Koronavirüsleri (HCoV) olarak adlandırılmaktadır ve varlığı ilk kez 1966 yılında solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada gösterilmiştir. Bugüne kadar yedi HCoV tespit edilmiştir, bunlardan dört tanesi özellikle kış ve yaz mevsimlerinde olan üst solunum yolu enfeksiyonlarının en sık etkenlerindedir. Son 20 yılda tespit edilen üç HCoV ise özellikle yıkıcı salgınlara sebep olmuştur, bunlar: Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), middle east respiratory syndrome (MERS) ve son olarak hala devam eden pandeminin de etkeni olan SARS-CoV-2'dir (Özyurt ve Vahid 2020).

8 aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde pnömoni vakalarından izole edilen yeni bir HCoV etkeni olan SARS-CoV-2 kıtalar arası çok sayıda vakadan da izole edilmesi üzerine 1 mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 pandemisini ilan etmiştir (Önal 2020). Şubat 2020'de DSÖ, hastalığı 2019 Koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak tanımlamıştır (WHO 2020). Türkiye'de 10 mart 2020'de ilk olgu ve 7 mart 2020'de ise SARS-CoV-2'ye bağlı ilk ölümün olduğu açıklanmıştır (Ataç ve ark. 2020).

Bu çalışmanın hazırlandığı döneme kadar 572.239.451 kişinin hastalandığı, 6.390.401 kişinin öldüğü bu pandemide, çocuk yaş grubundaki hastalar da birçok açıdan olumsuz olarak etkilenmiştir (WHO 2022). Türkiye'de şu ana kadar bildirilen toplam vaka sayısı ise 15.297.539, toplam ölüm sayısı ise 99.088'dir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2022). Türkiye'de bu vakalardan ne kadarının 18 yaş altı olduğu ile ilgili sağlık bakanlığı verisine ulaşılammıştır. Türkiye'nin 18 yaş altı nüfusun toplam nüfustaki sıklığı %26,9'dır (TÜİK 2021). On sekiz yaş altı nüfusu benzer (%22,2) olan Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise vakaların yaklaşık yüzde %12,7'sini 18 yaş altında olduğu bildirilmiştir (American Academy of Pediatrics 2022).

2.1.2 Epidemiyoloji

SARS-CoV-2 ile enfekte bir kişi, semptomlar başlamadan iki gün önce bulaştırıcılığa başlamaktadır (He ve ark. 2020). Bulaştırıcılık üst solunum yolunda virüs partiküllerinin en yoğun olduğu zaman olan, hastalığın ilk yedinci ile 10. gününde daha fazladır (He ve ark. 2020). Ağır enfeksiyonu olmayan ve semptomları düzelen kişilerde 10. günden sonra bulaştırıcılık nadir olarak bildirilmiştir (Basile ve ark. 2021).

SARS-CoV-2'nin insandan insana temel bulaşma şekli, enfekte kişinin solunum yolundan çıkan partiküllerin sağlıklı kişinin solunum yoluna ulaşmasıyla olmaktadır (Meyerowitz ve ark. 2021). Solunum partiküllerinin havada asılı kaldığı, uzak mesafelere kadar yayılabildiği gösterilse de, bu şekilde bulaşmanın ön planda olmadığı düşünülmektedir (Chagla ve ark. 2021). Ayrıca SARS-CoV-2 ribonükleik asiti (RNA) gaita, kan, semen gibi diğer vücut sıvılarında bulunduğu gösterilse de bunlarla enfeksiyonun bulaştığı kanıtlanamamıştır (Chen ve ark. 2020; Leblanc ve ark. 2020).

Enfeksiyon hastalıklarının epidemiyolojik özelliklerini tanımlamak için bazı ölçütler kullanılmaktadır. Enfeksiyon etkeninin bulaştırıcılığını göstermek için temel üreme katsayısı "R0" kullanılmaktadır. Temel üreme katsayısı enfekte bir kişinin, enfeksiyon etkenini bulaştırıcılık süresi içinde kaç kişiye bulaştırdığını gösteren epidemiyolojik bir ölçüttür. Kullanılan diğer önemli iki ölçüt ise, vaka fatalite hızı (VFH) ve enfeksiyon fatalite hızıdır. VFH, belirli bir zaman aralığındaki ölümlerin, tüm vakalara oranıdır. Enfeksiyon fatalite hızı kavramı ise enfekte kişiler arasında gerçekleşen ölümleri ifade etmektedir (Ataç ve ark. 2020). SARS-CoV-2 için pandeminin ilk yılında VFH dünya genelinde %6,73, Türkiye'de %2,19 olarak bildirilmiştir (Kara ve Sütçü 2020). Johns Hopkins üniversitesinin online takip sistemine göre bu tezin yazıldığı dönemde Türkiye'de VFH %0,65'dir (Johns Hopkins Medicine 2022).

SARS-CoV-2, SARS, MERS gibi diğer CoV'lar, influenza A ile karşılaştırıldığında daha hızlı bulaştığı, influenza A'ya göre VFH'nin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca influenza A'da 60 yaş altı mortalite daha fazla iken, SARS-CoV-2'de özellikle 70 yaş üzeri kişilerde mortalite daha fazla olduğu gösterilmiştir (Abdelrahman ve ark. 2020). Karşılaştırmalı epidemiyolojik bilgiler Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1 Koronavirüsler ile influenza epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması (Abdelrahman ve ark. 2020)

Özellikler	SARS-CoV2	SARS	MERS	İnfluenza A
İlk vaka yılı	2019	2002	2012	1918
İlk vaka yeri	Çin	Çin	Ortadoğu	ABD
Rezervuar	Yarasa	Yarasa	Yarasa	Kuş
Ara konak	Pangolin	Misk kedisi	Tek hörgüçlü deve	Domuz
Bulaş şekli	Damlacık, Aerosol, Temas	Damlacık, Aerosol, Temas	Damlacık, Aerosol, Temas	Damlacık, Aerosol, Temas
İnkubasyon süresi	2-14 Gün	2-7 Gün	2-14 Gün	2 Gün
Bağlandığı reseptör	ACE2	ACE2	DPP4	Sialik asit
Vaka fatalite hızı	%1-3	%15	%34.4	%0,1
Temel üreme katsayısı	3,1	0,58	0,69	1,27
Toplam ölüm	2.136.684 /Yıl*	774	866	290.000 -650.000 /Yıl **

Severe acute respiratory syndrome (SARS), middle east respiratory syndrome (MERS)

*WHO 2022,**Maragakis 2022

ABD ve Avrupa’da yapılan seroprevalans çalışmalarında SARS-CoV-2 maruziyetinin, tespit edilen vakalardan 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Havers ve ark. 2020). COVID-19 kümülatif enfeksiyon işbirlikçilerinin (2022) Lancet dergisinde birçok veri tabanını analiz ederek yaptığı bir çalışmada, kasım 2021’e kadar dünya nüfusunun %44’ünün SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu öne sürülmüştür.

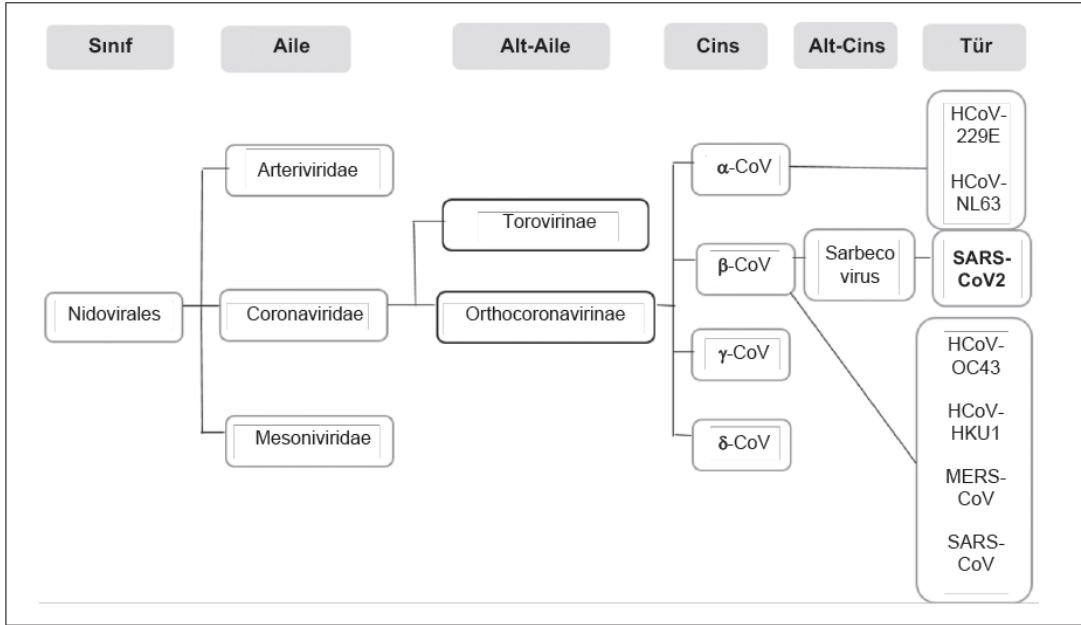
Bulaşın en fazla hane içinde olduğu gösterilmiştir (Fung ve ark. 2021). Ayrıca kişisel koruyucu ekipmanlarının kullanılmadığı ve enfekte kişilerin daha yoğun olduğu sağlık kuruluşları ve toplu yaşanan yerler bulaş için riskli bölgeler olarak gösterilmiştir (Wang ve ark. 2020; Fisher ve ark. 2020). Pandeminin erken döneminde okulların kapatılması ve çocukların daha çok evde durmaları, çocuklara enfeksiyonun bulaşmasında hane içi bulaş ön plana çıkarmıştır (Lee ve Raszka 2020). Enfekte çocukların, enfeksiyon kaynağının %75 oranında aynı evde olan yetişkinler olduğu bildirilmiştir (Bozdemir ve Öncel 2020). Hane içinde çocuklarda ikinci atak hızının, yetişkinlere kıyasla daha düşük olduğu (18'e, 30) gösterilmiştir (Madewell ve ark. 2021). Çocukların erişkinlere göre daha az bulaştırıcı olduğu düşünülse de bununla ilgili henüz kesin bilgi yoktur (Lee ve Raszka 2020). Ancak bilinmektedir ki semptomların ağırlığı arttıkça, etkeni bulaştırma riski artmaktadır. Semptomatik bir kişi, asemptomatik bir kişiye kıyasla etkeni bulaştırma riski 3,85 kat daha fazladır (Sayampanathan ve ark. 2021). Asemptomatik kişilerden bulaş riski düşük olsa da asemptomatik kişilerin sayıca fazla olması ve bu kişilerin izolasyon önlemlerine semptomu olanlara kıyasla daha az uymaları sebebiyle, asemptomatik SARS-CoV-2 etkeni pozitif kişiler de enfeksiyonun yayılmasına neden olmaktadır. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) yaptığı bir analizde etkenin bulaşmasının %59'u semptomu olan kişilerden, %24'ü semptomları henüz başlamamış kişilerden, %24'ü ise semptomu hiç olmayan enfekte kişilerden olmaktadır (Johansson ve ark. 2021).

Pandeminin ilk yıllarında koruyucu önlemler kapsamında karantina uygulamaları, okulların kapatılması, sokağa çıkma yasağı gibi önlemler uygulanmıştır. Pandemiye yönelik önlemler günlük vaka sayısının azalması, aşıli birey sayısının artmasıyla değişikliğe uğramıştır. Birçok önlem kaldırılrsa da hala DSÖ bulaşma riskinin yüksek olduğu ve sosyal mesafenin zor sağlandığı sağlık kuruluşları gibi kapalı alanlarda maske takmayı tavsiye etmektedir (WHO 2021). Maske takmanın vaka insidansını %53 azalttığı gösterilmiştir (Talic ve ark. 2021).

2.1.3 Mikrobiyolojik Özellikler

Enfeksiyonların mikrobiyolojik özellikleri, enfeksiyonun epidemiyolojik, klinik özelliklerini belirlemesi, etkenlere yönelik koruyucu ve engelleyici çalışmaları yönlendirmesi bakımından önemlidir. CoV; zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli, 26-32 kilobaz büyüklüğünde genoma sahip RNA virüslerindedir (Yaşar Durmuş 2020). CoV familyası, Letovirinae ve Orthocoronavirinae olmak üzere iki subfamilya içermektedir. Orthocoronavirinae subfamilyasının üyeleri olan Alpha CoV ve Beta CoV sadece memelileri enfekte etmektedir (Meşe ve Ağaçfidan 2020). HCoV de alfa ve beta cinsinden köken almaktadır. Beta CoV'lar,

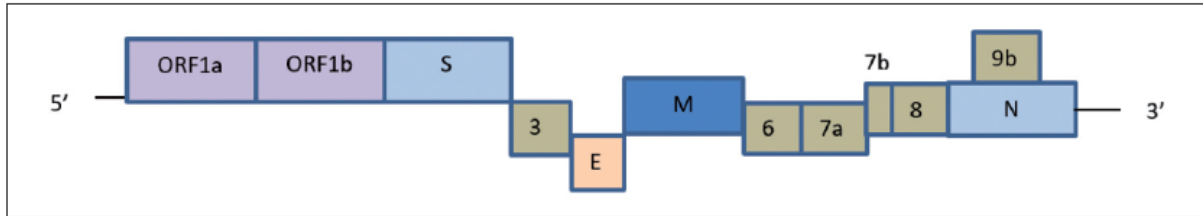
HCoV'un büyük kısmını içerir ve kendi içinde A, B, C, D olmak üzere dört soya ayrılır. Günümüze kadar yedi farklı HCoV tanımlanmıştır (Yaşar Durmuş 2020). CoV'ların filogenetik gösterimi Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Koronavirüslerin filogenetik yapısı (Meşe ve Ağaçfidan 2020)

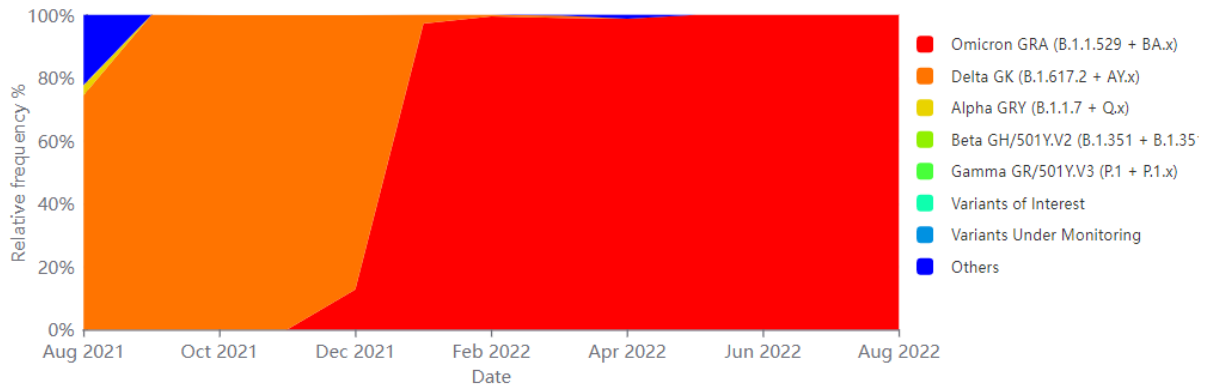
HCoV'lar bilinen en büyük RNA genomuna sahip insan virüsleridir. Büyük genomu sahip olması HCoV'lara mutasyon ve rekombinasyonlarla genetik değişiklik imkânı sağlamaktadır. Böylece farklı türlerde enfeksiyon oluşturma ve savunma sisteminden kaçma imkânı sağlamaktadır (Yaşar Durmuş 2020). HCoV'lar içinde HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 kış aylarında dolaşıma girerek insanlarda şiddetli olmayan solunum yolu enfeksiyonu oluştururken, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 ise şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan salgınlara neden olmuşlardır (Meşe ve Ağaçfidan 2020). Tam genom dizilimi ve filogenetik analiz sonucu, COVID-19 hastalığına neden olan CoV'un, SARS virüsü ile aynı cinste, ancak farklı bir dalda beta CoV olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesinin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsü SARS-CoV-2 olarak isimlendirmiştir (International Committee on Taxonomy of Viruses 2020).

CoV'lar lipid zarfla çevrilidir, yapısını viral RNA ile yapısal olan, yapısal olmayan ve aksesuar proteinlerden oluşturmaktadır (Yaşar Durmuş 2020). SARS-CoV-2 olgularının teşhisinde altın standart olan polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) virüs RNA'sının yapısal proteinleri (N, E, S) ya da RNA bağımlı RNA polimeraz genindeki belirli nükleik asitler prob olarak kullanılmaktadır (Ergenç ve Kara Aksay 2020). Virüs RNA'sının kodladığı yapısal olan, yapısal olmayan protein bölgelerinin belirlenmesi tanı, tedavi ve aşı çalışmaları için önemlidir çünkü antiviral ilaç ve aşı geliştirme çalışmalarının çoğu bu hedeflere yönelik planlanmıştır (Tanrıverdi ve ark. 2020). SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi spike proteininin (s) konak hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2' ye (ACE2) bağlanması ile olduğu gösterilmiştir (Hoffmann ve ark. 2020). Şekil 2.2'de virüs yapısı şematik olarak gösterilmiştir.

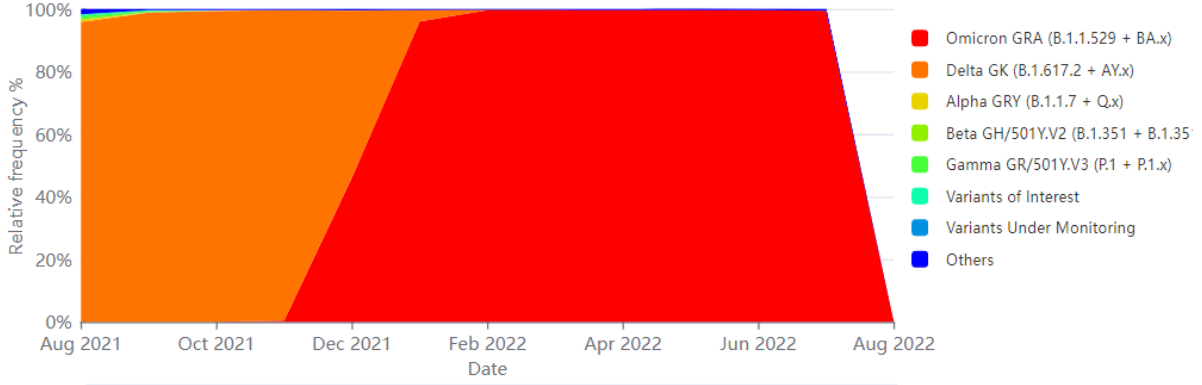


Şekil 2.2 SARS-CoV-2'nin genetik yapısının şematik gösterimi (Tanrıverdi ve ark. 2020)

SARS-CoV-2 genomundaki çoğu mutasyonun viral fonksiyon üzerinde etkisi olmadığı düşünülmektedir ancak mutasyonlar sonucu bulaşma hızı, klinik şiddeti farklı olan yeni varyantlar meydana gelmiştir. Bunlar zamansal sırası ile; Alfa (B.1.1.7 soy), Beta (B.1.351 soy), Gama (P.1 soy), Delta (B.1.617.2 soyu), Omicron (B.1.1.529) varyantlarıdır (WHO 2021).



Şekil 2.3 SARS-CoV-2 varyantlarının zamana göre Türkiye'de dağılımı (Global initiative on sharing all influenza data 2022)



Şekil 2.4 SARS-CoV-2 varyantlarının zamana göre dünyadaki sıklığı (Global initiative on sharing all influenza data 2022)

Kasım 2021’de Güney Afrika’da bildirildiğinden beri dünya üzerinde en aktif varyant Omicron varyantıdır. Türkiye’de de kasım 2021’den başlayarak en aktif olan varyant haline gelmiştir (WHO 2021; T.C. Sağlık Bakanlığı 2021). Şekil 2.3 ve 2.4’te varyantların zamana göre dünya ve Türkiye’de sıklık dağılımı verilmiştir. Omicron varyantı önceki varyantlara göre daha hızlı yayılma ve daha hafif klinik oluşturma özelliğine sahiptir (Wolter ve ark. 2022). CDC’nin yaptığı çalışmaya göre pandeminin başlamasından şubat 2022’ye kadar ABD’deki 17 yaş altındaki çocuklarda SARS-CoV-2 seropozitiflik oranı %75’dir. Bunların yaklaşık üçte biri aralık 2021 ile şubat 2022 arasında gerçekleşmiştir (Clarke ve ark. 2022). Delta varyantı ile Omicron varyantının klinik durumunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; Omicron varyantında hastane yatışının daha az (4’e, 8,8 gün), yoğun bakım yatışının daha az (%4,5’e, %21,3) ve mortalite sıklığının daha az (%1’e, %4,3) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada vakaların ortalama yaşının azaldığı gösterilmiştir (Abdullah ve ark. 2022). Başka bir merkezde yapılan çalışmada ise Omicron varyantında hastaneye yatış veya ölüm riskinin Delta varyantının yaklaşık üçte biri olduğunu gösterilmiştir (Nyberg ve ark. 2022). Hayvan deneylerinde de Omicron varyantının önceki varyantlara kıyasla akciğer dokusunu daha az tuttuğu gösterilmiştir (McMahan ve ark. 2022).

Omicron varyantının bağışıklık sisteminden kaçabilme özelliği, önceki varyantlardan daha yüksektir. Önceki varyantlarla enfeksiyon geçirmiş ya da SARS-CoV-2’ye karşı aşı olmuş kişilerin, önceki varyantlara kıyasla tekrar enfeksiyon olma riski Omicron varyantında daha fazla olduğu gösterilmiştir (Pulliam ve ark. 2022). Ayrıca daha önce enfeksiyon olmuş ya da aşılanmış kişilerden alınan serumlarının, Omicron varyantını nötralize etmediği ve enfeksiyon geçirmiş kişilerin yeniden enfeksiyon için risk taşıdığı gösterilmiştir (Hachmann ve ark. 2022; Lusvarghi ve ark. 2022).

2.1.4 Tanı Yöntemi ve Klinik

CDC ve DSÖ tarafından önerilen vaka tanımı kriterlerine göre Türkiye’de COVID-19 rehberi oluşturulmuştur. Bu rehberde vakalar; kesin, olası ve şüpheli vaka olarak üç gruba ayrılmıştır (Cura Yayla 2020). 7 aralık 2020 tarihinde yayınlanan rehberde; olası vaka semptom veya klinik bulguları COVID-19 ile uyumlu olan kimseler, kesin vakalar ise moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 etkeni saptanan olgular olarak tanımlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020). DSÖ’nün de tavsiyesiyle moleküler tanı yöntemi olarak, SARS-CoV-2 RNA’sının PCR ile tespit edilmesi yöntemi kullanılmaktadır. SARS-Cov-2’nin tespit edilmesinde kullanılan bir diğer laboratuvar testi ise serolojik testlerdir. Serolojik testlerde etkene karşı antikor varlığı araştırılmaktadır (Öncül 2020). Semptom başlangıcından antikor oluşmasına kadar geçen ortalama sürenin 12-14 gün olması sebebiyle, serolojik testler akut enfeksiyon varlığını tespit etmek yerine geçirilmiş enfeksiyonu araştırmak için kullanılmaktadır (Gayretli Aydın ve Oygur 2020).

Türkiye’de COVID-19 hastalığının yaş gruplarına göre dağılımı yayınlanmamıştır ancak ABD’de CDC’nin (2022) yaptığı, 14 milyondan fazla çocuğun dahil edildiği analize göre hastalığın dağılım sıklığı yaşlara göre şu şekildedir;

- 0-4 yaş arasında %19,2
- 5-11 yaş arasında %38,2
- 12-15 yaş arasında %26,8
- 16-17 yaş arasında %15,7

Yetişkinlerin de dâhil edildiği SARS-CoV-2 pozitif 44.500 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaneye yatan hastaların %87’sinin yaşlarının 30 ile 79 arasında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada tüm hastalar için VFH %2,3 olarak hesaplanırken, 70 ile 80 yaş arası grup için %8, 80 yaş üstü grup için %15 olarak hesaplanmıştır (Wu ve McGoogan 2020). ABD’de sağlık sistemi veri tabanından elde edilen verilere göre COVID-19 hastalığı sebebiyle hastaneye yatan hastaların sadece %5’ini 18 ile 34 yaş arası genç nüfus oluşturmaktadır (Cunningham ve ark. 2020). COVID-19 hastalarında hastane yatış sıklığı 100.000’de 48,2’dir. 18 yaş altında ise yaş gruplarına göre yatış sıklığı şu şekildedir (Delahoy ve ark. 2022):

- 0-4 yaş arasında 100.000 çocukta 66,8
- 5-11 yaş arasında 100.000 çocukta 59,9
- 12-17 yaş arasında 100.000 çocukta 59,9

Omicron varyantının hakim olduğu ocak ayı ve sonrasında hastane yatış sıklığı önceki varyantlara kıyasla artmış olsa da yoğun bakım ve mekanik ventilatör kullanım sıklığı Delta varyantın hakim olduğu dönemle benzer bulunmuştur (Marks ve ark. 2022).

SARS-CoV-2'ye bağlı mortalite sıklığı, yedi ülkenin dahil edildiği bir çalışmada 100.000 nüfusa 0,17 olarak bulunmuştur (Bhopal ve ark. 2021). Eşlik eden kronik sağlık sorunu olan çocukların, olmayanlara göre hastaneye yatma, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından riskli olduğu belirtilmiştir (Williams ve ark. 2021). Yetişkinlerde mortalite ile ilişkili olduğu düşünülen kronik sağlık sorunlarının şunlar olduğu düşünülmüştür (Bixler ve ark. 2020):

- Kronik akciğer hastalığı, astım
- Obezite
- Nörolojik hastalıklar
- Kardiyovasküler hastalıkları

Yetişkin çalışmalarında böbrek hastalığına sahip olmak mortalite ile ilişkili olsa da çocuk yaş grubunda gösterilmemiştir (Williams ve ark. 2021). İmmün yetmezlikle COVID-19 hastalığının şiddeti arasında ilişki net olmasa da primer ve sekonder immün yetmezliği olan çocuklarda hastalık şiddetinin hafif olduğu gösterilmiştir (Marlais ve ark. 2020). Kanser tedavisi alan 1500 tane SAS-CoV-2 pozitif olgunun incelendiği çalışmada ise, popülasyona göre artmış mortalite ve hastalığın daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (Mukkada ve ark. 2021). Hematolojik olmayan kanser hastalarının, olanlara göre hastalığı daha ağır geçirdiği gösterilmiştir (Millen ve ark. 2022).

Çocuklar COVID-19 hastalığını yetişkinlere kıyasla daha hafif geçirmektedir (Liguoro ve ark. 2020). mart 2020 ile aralık 2021 tarihleri arasında 18 yaş altı 82.798 kesin tanıli hastanın incelendiği bir çalışmada, kişilerin %66'sının asemptomatik olduğu gösterilmiştir. Vakaların %27'si hafif klinikte olduğu, %5'inin orta klinikte olduğu, %2'sinin ağır klinikte olduğu ve yoğun bakım ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (Forrest ve ark. 2022). Çocukların yetişkinlere göre COVID-19 hastalığını daha hafif klinikle geçirmesinin olası nedenleri ise şu şekilde olduğu düşünülmektedir (Brodin 2020):

- Çocuklarda sitokin salınımı sendromunun daha az olması
- Solunum yollarında diğer virüslerle etkileşim sonucu daha az SARS-CoV-2 yüküne maruz kalmaları

- Solunum yollarında daha az ACE-2 olması
- Daha önce geçirilen HCoV'lara karşı oluşan antikorların çapraz reaksiyonla SARS-CoV-2'ye karşı koruması
- Doğal bağışıklık sisteminin çocuklarda, yetişkinlere kıyasla daha güçlü olması

COVID-19 hastalığının erken döneminde Çin'de yapılan klinik sınıflama ise aşağıdaki gibidir (Dong ve ark. 2020);

- Asemptomatik enfeksiyon: SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan ancak herhangi bir semptomu olmayan hastalar
- Hafif enfeksiyon: Ateş, yorgunluk, miyalji, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve hapşırma gibi üst solunum yolu şikayetleri olan ancak akciğer muayenesi normal olan hastalar.
- Orta düzey enfeksiyon: Pnömoni bulguları olan ancak hipoksi, nefes darlığı gibi şikâyeti olmayan hastalardır. Bilgisayarlı tomografide subklinik bulgu saptanabilir.
- Şiddetli enfeksiyon: Siyanoz, nefes darlığı olması, oksijen saturasyonunun 92 ve altında olması
- Kritik hasta: Akut solunum sıkıntısı sendromu, solunum yetmezliği, şok, ensefalopati, miyokard hasarı veya kalp yetmezliği, pıhtılaşma bozukluğu ve ABH gibi organ disfonksiyonu olan hayatı tehdit edici durumlardır.

Çocuklarda klinik başvuru Tablo 2.2'de gösterildiği gibi değişkendir. Çocukların hastane başvurularında %29'unda takipne, %42'sinde taşikardi olduğu, hastaların %2'sinde oksijen saturasyonunun %92 ve altında saptandığı bildirilmiştir. Doğrulanmış enfeksiyonu olan çocukların %19'unda üst solunum yolu enfeksiyonu ve %65'inde pnömoni olduğu gösterilmiştir (Bozdemir ve Öncel 2020).

Tablo 2.2 COVID-19 hastalığında çocukların başvuru özellikleri (Stokes ve ark. 2020)

	Toplam n (%)	9 yaş altı n (%)	10-19 yaş n (%)
Tüm hastalar	69.703	20.458 (29,3)	49.245 (70,6)
Semptomu olan toplam	17.877 (25,6)	5.188 (25,4)	12.689 (25,8)
Ateş, öksürük, nefes darlığı olan	10.862 (60,7)	3.278 (63,2)	7.584 (59,8)
Öksürük	7.169 (40,1)	1.912 (36,9)	5.257 (41,4)
Ateş	6.847 (38,3)	2.404 (46,3)	4.443 (35,0)
Baş ağrısı	6.100 (34,1)	785 (15,1)	5.315 (41,9)
Miyalji	5.867 (32,8)	537 (10,4)	3.797 (29,5)
Boğaz ağrısı	4.292 (24)	664 (12,8)	3.628 (28,6)
Burun akıntısı	3.095 (17,3)	354 (6,8)	1.025 (8,1)
Nefes darlığı	2.469 (13,8)	399 (6,5)	2.070 (16,3)
İshal	2.416 (13,5)	704 (13,6)	1.712 (13,5)
Bulantı kusma	1.820 (10,2)	506 (9,8)	1.314 (10,4)
Karın ağrısı	1.327 (7,4)	349 (6,7)	978 (7,7)
Tat veya koku kaybı	1.324 (7,4)	67 (1,3)	1.257 (9,9)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ortalama 4-5 gün süren inkübasyon süresi sonrasında şikâyetler başlamaktadır. Hastalığın prodromal bulgusu ya da kardinal bulgusu yoktur (Öncül 2020). En sık şikâyet ateş ve öksürüktür. Delta ve Omicron varyantlarının aktif olduğu dönemde ise burun tıkanıklığı, baş ağrısı, hapşırma ve boğaz ağrısı şikâyetlerinin daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tat ve koku kaybı Delta ve Omicron varyantı dönemlerinde daha fazla olduğu saptanmıştır (Menni ve ark. 2022). Miyalji, boğaz ağrısı ve baş ağrısı 10 yaşından büyük çocuklarda, küçük çocuklara göre daha sık olduğu saptanmıştır (Stokes ve ark. 2020). COVID-

19 hastası çocuklarda ortalama hastalık süresinin altı gün olduğu bildirilmiştir (Molteni ve ark. 2021).

Çocuklarda COVID-19 hastalığının klinik sınıflama kriterleri üzerinde henüz ortak bir görüş yoktur. Feldstein ve arkadaşlarının (2021) oluşturduğu COVID-19'un ağır klinik kriterleri şunlardır;

- Solunum desteği ihtiyacı, şiddetli bronkospazm, alt solunum yolu enfeksiyonu, plevral efüzyon varlığı ya da
- Aritmi, sol kalp yetmezliği, koroner arter anevrizması gibi kardiyak tutulum olması, vazopressör desteği alması ya da
- Diyaliz ihtiyacı, ABH olması ya da
- Nöbet, ensefalit, akut kafa içi kanama, serebro-vasküler olay gibi nörolojik hastalık olması ya da
- Apandisit, pankreatit, hepatit gibi gastrointestinal hastalık olması ya da
- Lenfopeni, nötropeni, şiddetli anemi, derin ven trombozu, pulmoner emboli olması (Feldstein ve ark. 2021)

Erişkinlerden farklı olarak, çocuklarda solunum dışı semptomlar daha sıktır. (Cura Yayla 2020). Gastrointestinal şikâyetler çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha sık olup, sadece gastrointestinal şikâyetlerle başvuru olabildiği bildirilmiştir. (Moradveisi ve ark. 2020). COVID-19 hastalığı sırasında akut kolestaz, pankreatit, hepatit vakaları da bildirilmiştir (Perez ve ark. 2020; Brisca ve ark. 2021; Samies ve ark. 2021).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında, çocuklarda nörolojik belirtiler de sıklıkla bildirilmiştir. 1278 çocuğun incelendiği bir çalışmada, vakaların %40'ında nörolojik yakınmanın olduğu bildirilmiştir. Bunlar sıklık sırasında göre; baş ağrısı (%16), akut ensefolapati (%15), nöbet (%8), halsizlik (%7) ve daha nadir olarak deliryum, görme bozukluğu, Guillain-Barré sendromudur (LaRovere ve ark. 2021).

Çocuklarda, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun miyokardit riskini artırdığı düşünölmektedir ancak miyokardit sıklığının %0,15'ten daha düşük olduğu bildirilmiştir (Boehmer ve ark. 2021). COVID-19 hastalığında kliniği kötü olan veya MIS-C hastalığı olanlarda böbrek hasarı bildirilmiştir. Çocuklarda ABH'nin insidansı, kullanılan kritere ve çalışma grubuna göre değişmekle birlikte %1-70 arasında bulunmuştur (Stewart ve ark. 2020; Raina ve ark. 2022). SARS-CoV-2'nin böbrek hasarı ile ilgili bilgi sonraki bölümlerde ayrıntılı verilecektir.

COVID-19 hastası çocukların laboratuvar değerlerinde bozukluklar Tablo 2.3'te olduğu bildirilmiştir.

Tablo 2.3 COVID-19 hastalarında laboratuvar bozuklukları ve sıklığı (Irfan ve ark. 2021)

Laboratuvar bulgusu	Sıklık (%)
C-reaktif protein yüksekliği	54
Ferritin yüksekliği	47
Laktat dehidrogenaz yüksekliği	37
D-dimer yüksekliği	35
Serum aminotransferaz yüksekliği	30
Kreatinin kinaz miyokard bandı yüksekliği	25
Prokalsitonin yüksekliği	21
Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği	19
Lökositoz	20
Lenfopeni	19
Lenfositoz	8

2.1.5 Komplikasyonlar

COVID-19 hastalığının birçok komplikasyonu bildirilmiştir. COVID-19 hastası yetişkinlerde, semptomların başlamasından sekiz gün sonra hastaların %20'sinde akut solunum sıkıntısı sendromu tablosu geliştiği bildirilmiştir (Wang ve ark. 2020). SARS-CoV-2'nin endotel hasarı yaptığı ve akut solunum sıkıntısı sendromu, organ hasarı gibi komplikasyonların bu zeminde meydana geldiği ile ilgili görüşler vardır (Libby ve Lüscher 2020). Ağır COVID-19 hastalığı kliniğine sahip hastalarda derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi tromboembolik olayların sıklığının %10-40 olduğu bildirilmiştir (Helms ve ark. 2020; Katsoularis ve ark. 2022).

ABD'de COVID-19 hastası yetişkinlerin incelendiği çalışmada hastaların %0,6'sına kalp yetmezliği tanısı konulduğu ve yeni tanı konulan hastaların %22'sinin kalp yetmezliği için hiçbir risk faktörüne sahip olmadığı bildirilmiştir (Alvarez-Garcia ve ark. 2021). Çin'de COVID-19 hastası yetişkinlerin hastanede yatırılarak takibinde, kalp yetmezliği sıklığının ilk başvuru sırasında %1 iken taburculuk sırasında artarak %3 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca

COVID-19 hastalığı sebebiyle ölen hastaların %49'unda kalp yetmezliği olduğu tespit edilmiştir (Chen ve ark. 2020).

Kritik hastalarda daha sık olmak üzere nörolojik komplikasyonlar sıktır. Hastanede yatırılarak takip edilen COVID-19 hastası yetişkinlerde takipleri sırasında, hastaların %31,8'inde ensefalopati, %29,7'sinde vertigo olduğu bildirilmiştir (Liotta ve ark. 2020). Ayrıca COVID-19 hastalığı sürecinde Guillain-Barré sendromu, antifosfolipid antikor pozitifliği gibi otoantikor ilişkili tablolar da tespit edilmiştir (Toscano ve ark. 2020).

COVID-19 hastalığında özellikle ağır klinikteki hastalardaki dirençli ateş ve inflamasyon belirteçlerindeki aşırı yüksekliğin, sepsiste görülen sitokin salınımı sendromuna benzer bir sitokin fırtınası ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Leisman ve ark. 2020). Çocuklarda görünen ancak yetişkinlerden farklı olarak akut enfeksiyonun gerilemesinden sonra ortaya çıkan bir başka kontrolsüz sitokin salınımı ise MIS-C tablosudur ve COVID-19 hastalığının çocuklarda en iyi tanımlanmış komplikasyonudur (Feldstein ve ark. 2021).

2.1.5.1 MIS-C

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra bazı çocuklarda MIS-C tablosu görülmektedir. İlk olarak nisan 2020'de İngiltere'de tanımlanmıştır, daha sonra tüm dünyada da benzer vakalar bildirilmiştir (Riphagen ve ark. 2020). MIS-C insidansı henüz net olarak belirlenememiştir, ancak nadir görülmektedir. ABD yapılan bir çalışmada 21 yaş altında 100.000 nüfusta SARS-CoV-2 tahmini insidansının 322, MIS-C insidansının iki olduğu bildirilmiştir (Dufort ve ark. 2020). MIS-C vakaları çoğunlukla, önceden bilinen bir hastalığı olmayan ve beş yaşından büyük çocuklarda bildirilmiştir (Feldstein ve ark. 2021). MIS-C için ortalama yaşın sekiz ile 11 arasında olduğu görülmüştür. En sık eşlik eden kronik hastalığın ise obezite ve astım olduğu bildirilmiştir (Morris ve ark. 2020). MIS-C vakalarının artışı, COVID-19 hastalığının toplumdaki sıklığının artışıyla 3 ile 4 hafta sonra meydana gelmektedir. Bundan dolayı hastalığın akut etkisi değil, SARS-CoV-2'ye karşı oluşan bağışıklık yanıtının bir komplikasyonu olduğu kabul edilmiştir (Whittaker ve ark. 2020).

MIS-C hastalarının çoğunluğunda SARS-CoV-2 PCR testi negatif iken, geçirilmiş enfeksiyonu gösteren serolojik testleri pozitifdir (Whittaker ve ark. 2020). MIS-C ile ilgili şikâyetler akut COVID-19 hastalığının şikâyetlerinden 2 ile 6 hafta sonrasında başlamaktadır. Ancak toplumda asemptomatik COVID-19 vakalarının çokluğu sebebiyle, çoğu vakada COVID-19 hastalığı şikâyetlerinin başlama zamanıyla ilişkisi gösterilememiştir (Cirks ve ark. 2021). MIS-C hastalarının başvuru şikâyetleri Tablo 2.4'teki gibidir.

Tablo 2.4 MIS-C hastalarının başvuru şikâyetleri ve sıklığı (Ahmed ve ark. 2020)

Şikâyet	Sıklık (%)
Dirençli ateş	100
Gastrointestinal şikayetler (karın ağrısı, kusma, ishal)	60-100
Döküntü	45-76
Konjonktivit	30-81
Mukoza zarı tutulumu	27-76
Nörobilişsel şikayetler (baş ağrısı, uyuşukluk, konfüzyon)	29-58
Solunum şikayetleri (takipne, zor nefes alma)	21-65
Boğaz ağrısı	10- 6
Miyalji	8- 7
El ve ayakta ödem	9-16
Lenfadenopati	6- 6

MIS-C tanılı 186 vakanın incelendiği bir çalışmada ateşin, hastaların %10'unda üç gün, %12'sinde dört gün, %78'inde ise beş gün ve üzerinde devam ettiği gösterilmiştir. Ateşin üç günden daha kısa sürdüğü vakalar da bildirilmiştir (Feldstein ve ark. 2020). Ateşten sonra en sık görülen şikâyetler gastrointestinal sistem ile ilgilidir (Tullie ve ark. 2020). COVID-19 hastalığında solunum sistemi tutulu ön plandadır, ancak MIS-C hastalığında solunum sistemi tutulumu ön planda değildir ve solunum sistemi patolojileri çoğunlukla kalp hasarına bağlı meydana gelmektedir (Belhadjer ve ark. 2020). Ayrıca MIS-C hastalarında tromboembolik olaylarının sıklığının arttığı bildirilmiştir (Whitworth ve ark. 2021).

MIS-C vakalarındaki klinik ve laboratuvar bulguları COVID-19 hastalığına benzemektedir ancak farklılıklar içermektedir. MIS-C hastalarında yapılmış çalışmalara göre klinik ve laboratuvar bulguları sıklığı Tablo 2.5'teki gibidir.

Tablo 2.5 MIS-C hastalarının klinik bulgular, laboratuvar değışiklikleri ve sıklığı (Feldstein ve ark. 2020, 2021; Godfred-Cato ve ark. 2020)

Klinik bulgular	Sıklık (%)
Şok	32-76
Kawasaki hastalığı kriterlerinin tam karşılanması	22-64
Kardiyak hasar (ekokardiyogram, yüksek troponin ya da brain natriüretik peptide ile)	51-90
Aritmi	12
Noninvaziv veya invaziv ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği	28-52
Akut böbrek hasarı	8-52
Serozit (plevral, perikardiyal efüzyon veya batında assit)	24-57
Hepatit veya hepatomegali	5-21
Ensefalopati, nöbet, koma veya meningoensefalit	6-7
Laboratuvar Bulguları	Sıklık (%)
Tam kan bozukluğu	
Lenfopeni	80-95
Nötrofili	68-90
Hafif anemi	70
Trombositopeni	31-80
İnflamatuvar belirteçler yüksekliği	
C-reaktif protein	90-100
Eritrosit sedimentasyon hızı	75-80
D-dimer	67-100
Fibrinojen	80-100
Ferritin	55-76
Prokalsitonin	80-95
İnterlökin 6	80-100
Kardiyak belirteçler yüksekliği	
Troponin	50-90
Brain natriüretik peptide veya pro- brain natriüretik peptide	73-90
Karaciğer enzimlerinde hafif düzeyde yükseklik	62-70
Laktat dehidrojenaz yüksekliği	10-60
Trigliserit yüksekliği	70

2.1.5.2 Uzamış COVID-19

SARS-CoV-2 enfeksiyonun akut döneminden sonra, hastalığın uzamış etkilerini tanımlayan bir başka klinik durum da uzamış COVID-19 olarak tanımlanmıştır. CDC ve DSÖ'nün bu klinik durumlar için oluşturduğu tanım; SARS-CoV-2 enfeksiyonundan en az dört hafta sonra, herhangi bir şiddette devam eden semptomların varlığıdır (CDC 2022). Yaygın olarak bildirilen bu şikâyetler; yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, uyku bozukluğu, kas ve eklem ağrısı, solunum problemleri, çarpıntı, baş dönmesi, tat ve koku kaybıdır (Drogalis-Kim ve ark. 2022; Maddux ve ark. 2022). Bu şikâyetlerin sıklığı ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı meydana gelip gelmediği henüz kesinlik kazanmamıştır (Zimmermann ve ark. 2021). COVID-19 hastalığı sebebiyle hastaneye yatan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, hastaların %25'inde taburculuktan 2 ile 5 ay sonra hala devam eden semptomların olduğu bildirilmiştir (Osmanov ve ark. 2022).

2.2 Böbrek Hasarı

Böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani kaybı tanımlamak için artık akut böbrek yetmezliği yerine ABH tanımı kullanılmaktadır. ABH; böbrek fonksiyonlarda ani azalma sonucu üre ve diğer azotlu son ürünlerin birikmesi, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma, ekstrasellüler hacim ve elektrolit dengesinde bozulmasıyla oluşan tablodur. Çocuklarda ABH, anürik böbrek yetmezliğinden hafif düzeyde serum kreatinin düzeyinde yükselmeye kadar geniş bir klinikte meydana gelebilir (Roy ve Devarajan 2020)

Klinik kullanımda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için en sık kullanılan belirteç serum kreatinin düzeyi olsa da GFR'yi tam olarak yansıtmaması ve fonksiyon kaybının geç döneminde yükselmesi sebebiyle kreatinin güvenilir bir belirteç değildir. Ayrıca serum kreatinin seviyesi yaş, cinsiyet, kişinin kas kütlesi, hidrasyon durumu ve sepsis gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu gibi kısıtlayıcı sebeplerden dolayı ABH tanımı için, yaşa ve cinsiyete göre kreatinin düzeyi yerine kişinin kreatinin düzeyindeki artış miktarının ya da GFR'deki azalma miktarının değerlendirildiği ABH kriterleri oluşturulmuştur (Kaddourah ve ark. 2019; Sandokji ve Greenberg 2020).

Çocuklarda henüz tek bir ABH kriteri oluşturulmaması da standartlaştırılmış ve birçok merkez tarafından kullanılan iki ABH kriteri vardır. Bunlar akut böbrek hasarı ağının (AKIN) yetişkinler için oluşturduğu RIFLE kriterlerinin çocuklar için uyarlanmış şekli olan pRIFLE ve daha sonra kidney disease improving global outcomes (KDIGO) oluşturduğu KDIGO

kriterleridir. PRIFLE kriterlerinde Tablo 2.6’da gösterildiği gibi, serum kreatinin seviyesi yerine Schwartz formülüne göre hesaplanmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) veya idrar çıkışı değerlendirilmektedir. KDIGO kriterlerinde ise Tablo 2.7’de gösterildiği gibi kreatinin düzeyindeki artış miktarı veya idrar çıkışı değerlendirilmektedir (Akcan-Arikan ve ark. 2007; Devarajan 2013).

Tablo 2.6 Akut böbrek hasarı tanısı için pRIFLE kriterleri (Akcan-Arikan ve ark. 2007)

Evre	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR)	İdrar çıkışı
Ciddiyet		
R = Riski	% 25 azalma	8 saat <0.5 mL/kg/saat
I = Yaralanma	% 50 azalma	16 saat <0.5 mL/kg/saat
F = Fonksiyon bozukluğu	%75 azalma veya <35 mL/dk/ 1,73 m ²	24 saat <0,3 mL/kg/saat veya 12 saat anüri
Sonuç		
L = Fonksiyon kaybı	4 haftadan uzun kalıcı böbrek hasarı	
E = Son dönem böbrek hastalığı	3 aydan uzun kalıcı böbrek hasarı	

Tablo 2.7 Akut böbrek hasarı tanısı için KDIGO kriterleri (Devarajan 2013)

Evre	Serum kreatinin artışı	İdrar çıkışı
1	Kreatinin değerinin 7 gün içinde 1,5-1,9 kat artışı veya kreatinin 48 saat içinde 0,3 mg/dl’den fazla artışı	6 -12 saat <0.5 mL/kg/saat
2	Kreatinin değerinin 2-2,9 kat artışı	12 -24 saat <0.5 mL/kg/saat
3	Kreatinin değerinin en az 3 kat artışı veya düzeyinin ≥4 mg/dL veya Renal replasman tedavisi ihtiyacı veya glomerüler filtrasyon hızının <35 mL/dk / 1,73 m ² olması	24 saatten uzun <0,3 mL/kg/saat veya 12 saatten uzun anüri

2.2.2 Epidemiyoloji

Çocuklarda ABH tanımı için henüz tam bir konsensus sağlanmamış olması nedeniyle, ABH'nin insidansının ve prevalansının ortaya konması güçleşmiştir (Zappitelli ve ark. 2008). Ancak yapılan çalışmalarda ABH sıklığı hastanede yatan çocuklarda %0,49-1,4 tespit edilmiştir (Vachvanichsanong ve ark. 2006; Sutherland ve ark. 2013). KDIGO kriterlerinin kullanılarak üçüncü basamak bir hastanede kritik hastalığı olmayan hastalarda ABH sıklığının en az %5 olduğu bildirilmiştir (McGregor ve ark. 2016). Yoğun bakımda yatan çocuklarda ise ABH sıklığının %59 olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark. 2017). Çocuklarda ABH gelişmesi için risk faktörlerinin; sepsis, çoklu organ yetmezliği, nefrotoksik ilaç kullanımı, konjenital kalp hastalığı, maligniteler, hipotansiyon, şok, altta yatan böbrek hastalığının olması ve iskemi olduğu bildirilmiştir (Fitzgerald ve ark. 2018).

SARS-CoV-2 pandemisinin ilk yıllarında yetişkinlerde sıklıkla böbrek hasarının gelişiyor olması dikkat çekmiştir. Yetişkin COVID-19 hastalarını inceleyen meta-analiz çalışmalarında ABH sıklığının %17-32 olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda ABH gelişen hastaların %58'inde evre 1, %13'ünde evre 2, %16'sında evre 3'te olduğu ve %12'sinin renal replasman tedavi ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (Bowe ve ark. 2020; Robbins-Juarez ve ark. 2020). Hastanede COVID-19 hastalığı dışında sebeplerle yatan yetişkin hastalarının COVID-19 hastalarıyla karşılaştırıldığı çalışmalarda, COVID-19 hastalarında ABH'nin daha sık geliştiği, daha fazla diyaliz ihtiyacının olduğu ve böbrek hasarının daha az iyileştiği bildirilmiştir (Moledina ve ark. 2021). Ayrıca influenza A ve SARS-CoV-2'nin ABH üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, SARS-CoV-2 pozitif olan hastalarda influenza A pozitif olan gruba göre daha fazla ABH'nin geliştiği ve daha ağır ABH'nin olduğu gösterilmiştir (Birkelo ve ark. 2021). Yetişkin COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda ABH için risk faktörlerinin şunlar olduğu bildirilmiştir (Bowe ve ark. 2020):

- Yaşlı olmak
- Afro-Amerikan olmak
- Erkek olmak
- Eşlik eden obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler ya da diyabet hastalığının olması
- İlk başvuru sırasında GFR'nin düşük olması
- Interlökin-6 (IL-6) seviyesinin yüksek olması
- Mekanik ventilatör ya da vazopresör tedavi ihtiyacının olması

COVID-19 hastalığının klinik şiddetine göre böbrek tulumu değişmektedir. Ayaktan takip edilen yetişkinlerde ABH'nin sıklığı %5 iken, hastanede yatan hastalarda %10-43 arasında değiştiği, yoğun bakımda takip edilen hastalarda %65'e yükseldiği bildirilmiştir. ABH gelişen hastaların, gelişmeyenlere göre yoğun bakım yatma riskinin arttığı, mekanik ventilatör ve vazopressör ihtiyacının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Şahin 2021). ABH'nin şikâyetin başlamasından sonra 15. günde olmaya başladığı, yatan hastalarda yapılan çalışmada ise hastaneye yatıştan sonra yedinci günde başladığı bildirilmiştir (Cheng ve ark. 2020; Zhou ve ark. 2020).

2.2.3 Etiyoloji

ABH farklı şekillerde sınıflandırılabilir. En yaygın kullanılan sınıflama anatomik sınıflamadır. ABH anatomik sınıflamasına göre böbrek hasar yerine göre prerenal, renal ve postrenal olarak üç grubu ayrılır. Prerenal hasar, böbreğin perfüzyonunun azalması sonucu meydana gelir. Böbrek azalmış perfüzyona tubuler fonksiyonlarını kaybetmeden sodyum (Na), su tutulumunu artırarak idrar sodyum (idrara sodyum) ve volümünü azaltarak yanıt verir. Renal hasar ise uzamış hipoperfüzyon, sepsis, nefrotoksik ilaç kullanımı ve glomerüler hastalık gibi böbreğin parankiminde hasar meydana gelmesini tanımlamaktadır. Postrenal hasar ise alt üriner sistemde meydana gelen anatomik daralma ya da tıkanıklık sebebiyle böbreklerde hasar olmasıdır. (Davarajan 2020). ABH prerenal, renal ayrımı için Tablo 2.8'de gösterildiği gibi bazı laboratuvar parametrelere kullanılmaktadır.

Tablo 2.8 Akut böbrek hasarının anatomik ayrımı (Davarajan 2020; Düzova 2017)

Bulgular	Prerenal	Renal
İdrar dansitesi	>1.020	<1.010
İdrar sodyum (mmol/l)	>40	<20
Fraksiyonel sodyum atılımı (%)	<1	>%2
İdrar/plazma kreatinin	>40	<20
Serum üre / kreatinin	>20	<20

Çocuklarda en sık meydana gelen hasar tipi prerenal hasardır ve çoğunlukla hipovolemi, sepsis, kalp yetmezliği gibi dolaşım bozukluğu sebebiyle meydana gelmektedir (Davarajan 2020). Bunun yanında hastanede yatan çocuklarda ise ABH'nin en sık sebeplerinden biri

nefrotoksik ilaç kullanımınıdır. En sık kullanılan ilaçlar ise aminoglikozitler, vankomisin, piperasilin-tazobaktam, antiviral ajanlar, diüretikler, ACE inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlardır (Moffett ve Goldstein 2011; Slater ve ark. 2017).

ABH, patolojinin ilk meydana geldiği böbrek bölgesine göre Tablo 2.9’da gösterildiği gibi; vasküler, glomerüler, tubuler ve idrar yolunda hasar şeklinde de sınıflandırılabilir (Davarajan 2020). İskemide böbreklerin perfüzyonu azalarak prerenal ABH’ye neden olur ancak uzamış iske mi tubullerde nekroza neden olarak renal hasara neden olabilir. Glomerüllerin hasarlanması ve tubullerin nefrotoksinler sebebiyle hasarlanması da renal hasara neden olur (Howell ve ark. 2016; Marzuillo ve ark. 2021) Renal perfüzyonda azalmaya karşı böbreğin GFR sürdürmesi için bazı kompensasyon mekanizmaları vardır. Bunlar glomerüler ortostatik basıncı artırmaya yönelik intrarenal vazodilatatör prostoglandinlerin artırılması, efferent arteriyolün daha fazla vazokonstükte olmasını sağlamak için anjiyotensin II’nin artırılması, afferent arteriyolün vazodilatasyonunu sağlamak için miyojenik otheregülasyondur. NSAI ilaçlar ve ACE inhibitörlerinin kullanılması bu kompensasyon mekanizmalarını bozmaktadır ve ABH’nin derinleşmesine neden olmaktadır (Misurac ve ark. 2013)

Tablo 2.9 Akut böbrek hasarı nedenleri (Davarajan 2020)

Anatomik bölge / mekanizma	Sebe p
Prerenal nedenler	
İntravasküler hacim azalması	Dehidrasyon, kanama, diüretikler, yanıklar, şok
Kalp fonksiyonu azalması	Kalp yetmezliği, aritmiler
Periferik vazodilatasyon	Sepsis, anafilaksi, antihipertansif ilaçlar
Böbrek vazokonstriksiyon	Sepsis, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
Renal nedenler	
Akut tubuler nekroz	Uzamış iske mi, nefrotoksinler, hipotansiyon, sepsis
Renal vasküler hastalıkları	Hemolitik üremik sendrom, vaskülitler, tromboz
İnterstisyel hastalıklar	İnterstisyel nefrit, enfeksiyonlar, malign infiltrasyonlar
Glomerülonefritler	Enfeksiyon sonrası glomerülonefrit, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, Henoch-Schönlein purpurası

SARS-CoV-2 ilişkili böbrek hasarının hangi mekanizmayla olduğu henüz netlik kazanmamıştır. SARS-CoV-2 ACE2 aracılığıyla hücreye tutunmaktadır. ACE2 vücudun birçok yerinde bulunduğu gibi böbrekte de bulunmaktadır. ACE2 böbrekte tubuler epitel hücrelerinde, özellikle proksimal tubullerdeki pariyetal epitel hücrelerinde bulunur. Bunun yanında glomerüler hücreler ile mezengial hücrelerde bulunmaz. Yapılan elektron mikroskopi incelemelerinde böbreğin proksimal tubulus, distal tubulus hücrelerinde ve podositlerde SARS-CoV-2 virüsüne ait partiküllerin olduğu bildirilmiştir (Şahin 2021). Ayrıca SARS-CoV-2 RNA'sı ve proteinlerinin, böbrek dokusunda olduğu gösterilmiştir (Braun ve ark. 2020; Su ve ark. 2020). Bu durum viral nefropati endişesini doğurmuştur. Özellikle COVID-19 hastalarının incelendiği çalışmalarda, hastalarda sıklıkla proteinürinin olduğu ve proteinürinin yapısını çoğunlukla albümin dışı tubuler proteinlerin oluşturduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında glomerüler patolojinin az sayıda bildirilmesi, ABH olan hastaların otopsi incelemesinde sıklıkla ATN ve intersitisyel inflamasyon bulgularının gösterilmiş olması SARS-CoV-2'ye özgü bir viral nefropati (COVAN) olabileceğini düşündürmüştür (Ünal 2021). Bunun dışında yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında meydana gelen böbrek hasarının olası sebepleri olarak şunlar bildirilmiştir (Şahin 2021; Ünal 2021);

- Dehidratasyon
 - Ateşe sekonder gelişen sıvı kayıpları,
 - Yaşlı hastalarda yetersiz sıvı alımı,
 - Hipovolemi,
- Kontrolsüz sitokin salınımı sonrası inflamasyon ilişkili hasar
- Endotel hasarı
 - Vazokonstriksiyon
 - Trombotik mikroanjyopati
 - İskemi
- Hipoksi
- Fazla miktarda NSAİ ya da nefrotoksik ilaç kullanımı
- Rabdomiyoliz
- Hipertansiyon
- Kardiyorenal sendrom
- Enfeksiyonun tetiklediği otoimmünite
- Kan şekeri düzensizliği

COVID-19 hastalığı olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında demografik özellikler, altta yatan diğer hastalıklar, hipotansiyon, nefrotoksik ilaç kullanımı, vazopressör ilaç ve mekanik ventilasyon kullanımı dengeli şekilde dağıtılarak, ABH sıklığı incelenmiştir. ABH sıklığı, COVID-19 olan hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca COVID-19 olan hastalarda, kontrol grubuna göre C-reaktif protein (CRP), ferritin gibi inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş (Birkelo ve ark. 2021). İnflamasyonun kontrolsüz artışı ve sitokin fırtınası böbrek hasarına neden olabileceği düşünülmektedir (Ünal 2021). COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasına sekonder ya da direkt viral tutulum sonrası endotel hasarı ve bunun sonucunda koagülopati meydana gelmektedir. COVID-19 hastalarında koagülopatinin mortalite ve morbiditenin önemli sebebi olduğu düşünülmektedir. ABH'nin de bu zeminde gelişmiş olabileceği düşünülmüştür (Ünal 2021). Otopsi incelemelerinde yetişkin ve çocuk COVID-19 hastalarında trombotik mikroanjiyopati bulgularının olduğu gösterilmiştir (Nomura ve ark. 2022). Ayrıca koagülopati ile ilişkili olarak, diyaliz ihtiyacı olan COVID-19 hastalarının diyaliz setlerinde çok fazla pıhtılaşma olduğu bildirilmiştir (Tuğlular 2020). COVID-19 hastası olan ve ABH gelişen iki çocuk hastanın periferik yaymalarının incelendiği bir çalışmada, yaygın şekilde şistositlerin olduğu ve bunların mikroanjiyopati ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Crossette-Thambiah ve ark. 2021). Bunun yanında COVID-19 ve MIS-C tanılı hastaların incelendiği bir çalışmada, trombotik mikroanjiyopatinin biyobelirteci olarak kullanılan serum C5b9 seviyesinin, serum kreatinin seviyesiyle birlikte anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (Diorio ve ark. 2020).

2.2.4 Elektrolit bozukluğu

Serum elektrolitlerinin hemostazının sağlanması endokrin sistem, böbrek ve birçok tampon mekanizmasının görev aldığı süreçle sağlanmaktadır. Vücuttaki sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi önemli ölçüde böbrekler tarafından sağlanmaktadır (Hall 2015). Yetişkin çalışmalarında COVID-19 hastalarında sıklıkla elektrolit bozuklukları bildirilmiştir bunlar; hipopotasemi, hiponatremi, hipomagnezemi, hipermagnezemi, hipokalsemi, hipofosfatemidir. COVID-19 hastalarında elektrolit bozukluğu için en olası mekanizmaların uygunsuz artmış antidiüretik hormon (ADH) etkisi, viral tutuluma bağlı ACE2'nin azalması, hipovolemi ve böbrek hasarı olduğu düşünülmüştür (Atan Uçar ve Ecder 2021).

Böbrek tubuloglomerüler geribildirim mekanizması ile GFR otheregülasyonunu sağlamaktadır. Distal tubule ulaşan filtratın sodyum klorür yoğunluğundaki azalmaya cevap olarak jukstaglomerüler kompleks devreye girer ve afferent arteriol direnci azalır ayrıca renin salgısı artar. Renin anjiyotensin I'in yapımını artırır daha sonra anjiyotensin I, anjiyotensin II'ye

çevrilir. Anjiyotensin II hem sistemik dolaşımında hem de böbreklerde yapıldığı için yerel olarak üretilen bir otakoid olduğu kadar sistemik dolaşımında bulunan bir hormon olarak da kabul edilir. Anjiyotensin II reseptörleri böbreğin hemen hemen tüm kan damarlarında vardır. Fakat preglomerül damarların özellikle aferent arteriyollerin, anjiyotensin II'ye bağlı kasılma etkisi daha azdır. Anjiyotensin II'nin artması efferent arteriolde daha fazla vazokonstriksiyon yaparak su, sodyum emilimini ve GFR'yi artırır. Bu otoregülasyon, ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi ilaçlarla bozulduğunda ise böbrek perfüzyon basıncı normalin altına düşer ve GFR'de her zamankinden daha fazla azalma meydana gelir. Tubuloglomerüler otoregülasyon, normal fonksiyonlara sahip proksimal tubuller varlığında çalışmaktadır. Çalışmadığı durumda ise idrarla fazla miktarda sodyum ve su kaybı meydana gelmektedir. Anjiyotensin II ayrıca böbrek üstü bezinden aldosteron salgılanmasını uyarır. Aldosteron böbreklerde sodyumun ve suyun tutulmasına neden olarak, hücre dışı sıvının hacmini artırmaya ve kan basıncını normale döndürmeye yardımcı olur. Ayrıca aldosteron sodyum-potasyum adenozin trifosfataz pompasını, sodyum-hidrojen değişimini, sodyum-bikarbonat birlikte taşıyıcısını uyarır. Bu etkileriyle aldosteron hidrojen ve potasyum atılımını artırırken, sodyum ve bikarbonat emilimini artırır (Hall, 2015).

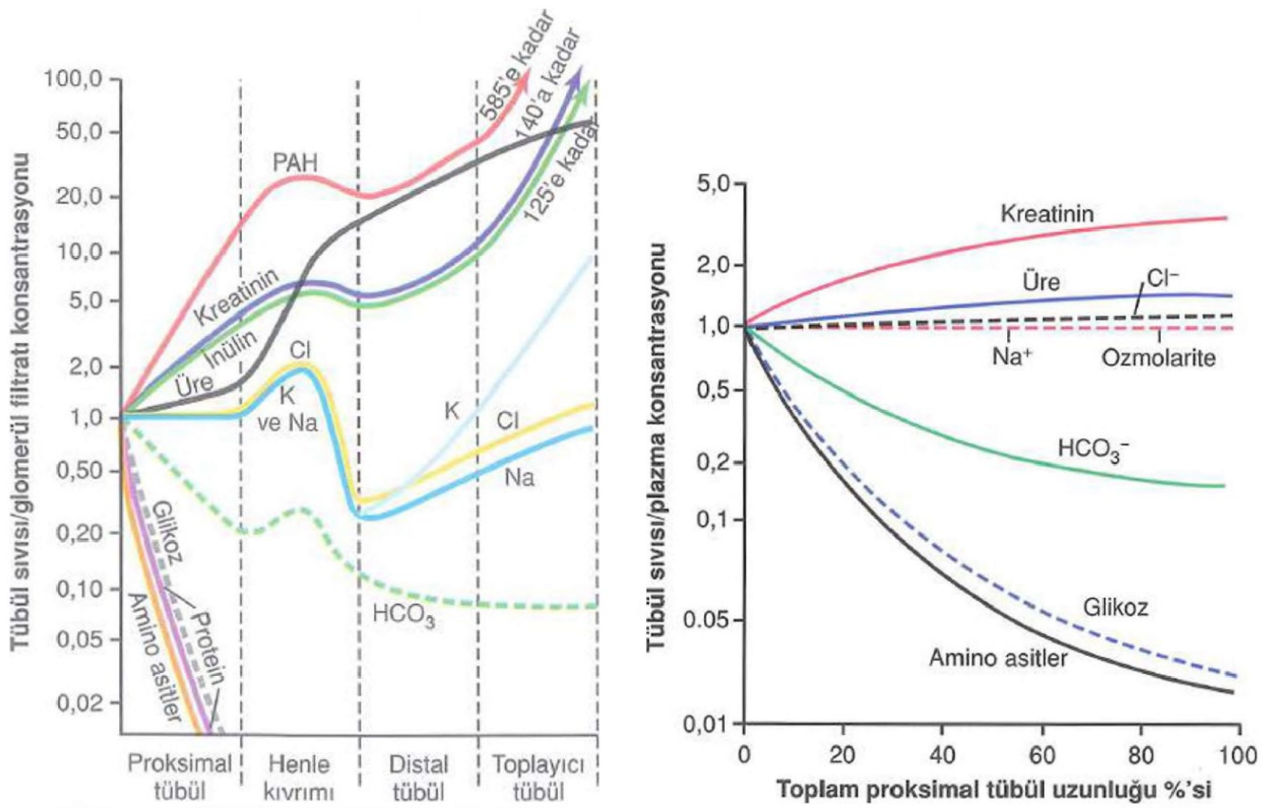
Kanın glomerüller membrandan filtre edilmesi sonucu oluşan glomerüler filtratın tubullerden geçerken geri emilim ve sekresyona uğraması sonrası idrar oluşmaktadır. Sağlıklı kişide glomerüler membran, albümin ve eritrosite geçirgen olmadığı için idrarda albümin ve eritrosit beklenmez. Glomerüler filtrattaki elektrolitlerin ve maddelerin ise çoğu tubullerden emilir çok az bir kısmı idrar ile atılır. Geri emilim Tablo 2.10'da gösterildiği gibi birçok maddenin idrarla atılma hızını belirlemede, sekresyondan çok daha önemli rol oynar. Ancak, özellikle potasyum iyonları, hidrojen iyonları ve diğer birkaç maddenin daha idrarla atılmasından tubuler sekresyonu sorumludur. Glomerüler filtratın ilk ulaştığı yer olan proksimal tubul Şekil 2.5'te gösterildiği gibi filtrattaki glukoz, aminoasit, düşük molekül ağırlıklı proteinin tamamının, sodyum ve suyun %65'inin emildiği yerdir (Hall 2015). Proksimal tubul hasarında amino asitlerin, glukozun, potasyumun, fosforun, bikarbonatın ve düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin geri emilme kusuru meydana gelir (Bökenkamp ve Ludwig 2011).

Glomerüler filtrat, proksimal tubulden sonra Henle kıvrımında ve daha sonra distal tubulde işleme uğrar. Magnezyumun %25'i proksimal tubulde, %65'i Henle kıvrımında geri emilir. Kalsiyumun ise yaklaşık %65'i proksimal tubulde, %25-30'u Henle kıvrımında, %4-9'u distal tubul ve toplayıcı tubullerde geri emilime uğrar. Fosforun %75-80'ni proksimal tubulde, %10'u Henle kıvrımında geri emilime uğrar. Filtrattaki kalsiyumun ve fosforun geri emilimi

parathormon (PTH) tarafından uyarılır. PTH kalsiyumun Henle kıvrımındaki emiliminin %50'sini sağlar, fosforun geri emilimini ise büyük ölçüde baskılar (Hall 2015).

Tablo 2.10: Elektrolit ve moleküllerin böbreklerden geri emilim oranı (Hall 2015)

Madde	Filtre olan miktar	Geri emilen miktar	Atılan miktar	Filtre olan yükün geri emilim yüzdesi
Glikoz (gr/gün)	180	180	0	100
Bikarbonat (mEq/gün)	4320	4318	2	>99,9
Sodyum (mEq/gün)	25.560	25.410	150	99,4
Klorür (mEq/gün)	19.440	19.260	180	99,1
Potasyum (mEq/gün)	756	664	92	87,8
Üre (gr/gün)	46,8 50	23,4	23,4	50
Kreatinin (gr/gün)	1,8	0	1,8	0



Şekil 2.5 Elektrolit ve moleküllerin proksimal tubüllerden geri emilimi (Hall 2015)

PAH: para-aminohiüprik asit, Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, HCO₃: Bikarbonat

Böbreğin düşük hacimde konsantre bir idrar oluşturması ADH etkisiyle sağlanmaktadır. Plazma osmolaritesi 280 mOsm/kg'ın üzerine çıktığında ADH'nın salgılanması artmaktadır. ADH etkisiyle distal ve toplayıcı tubullerde su atılımı baskılanır (Sterns 2021). Bunun yanında pnömoni, atelektazi, akut solunum yetmezliği, pnömotoraks gibi solunum yolu hastalıklarında ADH salgılanması kontrolsüz şekilde artmaktadır ve idrarla su atılımı azalmaktadır. Bu hastalarda artan serbest su tutulumuna bağlı serum sodyum düzeyinde azalma meydana gelmekte ve idrar çıkışı ancak sodyum, potasyum tuzları ve üre gibi solüt yükün atılımını sağlayacak düzeyde olmaktadır. Solüt yük atılımından dolayı uygunsuz ADH artışında U sodyum 40 mmol/l'nin üzerine çıkmaktadır. Uygunsuz ADH artışında asit-baz bozukluğu, serum potasyum düzeyinde bozulma beklenmemektedir (Anderson 1986; Rose 2001).

COVID-19 hastalarında en sık görünen ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilen elektrolit bozukluğu hiponatremidir (Atan Uçar ve Ecdar 2021). Yetişkin COVID-19 hastalarında hiponatremi sıklığının %30 olduğu bildirilmiştir. Hiponatremisi olanların çoğunda serum sodyum değeri 131-135 mmol/l arasında olduğu ve hafif düzeyde hiponatreminin olduğu bildirilmiştir. Hiponatreminin sebepleri olarak, COVID-19 hastalığı sırasında artan inflamasyonun sebep olduğu uygunsuz ADH artışı ve hipovolemi olduğu düşünülmüştür (Frontera ve ark. 2020).

Yetişkin COVID-19 hastalarının %56'sında, çoğunluğunda hafif düzeyde (serum potasyumu: 3-3,5 mmol/l) olmak üzere serum potasyum düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanması sebebiyle ACE2'nin tüketildiği ve aldosteron etkisiyle idrarda potasyum atılımının arttığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda serum potasyum düşüklüğünün sebebinin, COVID-19 hastalığında sık görülen ishal, kusma gibi gastrointestinal sistem şikayetleri olduğu gösterilse de başka çalışmalarda da şikayetlerle serum potasyum düşüklüğünün ilişkisinin olmadığı, idrarla potasyum kaybı sebebiyle serum potasyum düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Klinik iyileşmeyle birlikte olarak serum potasyum düşüklüğünün düzeldiği bildirilmiştir (Chen ve ark. 2020).

Serum magnezyum düzeyi düşük olan hastalarda IL-6, CRP, tümör nekroz faktör-alfa gen ekspresyonu gibi inflamasyon belirteçlerinin serum seviyeleri artmaktadır. Hipomagnezeminin COVID-19 hastalığında görülen sitokin fırtınası gibi kontrolsüz inflamasyonu artıracığı düşünülmektedir. Serum magnezyum seviyesinin artması ise hücre yıkımı sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (Atan Uçar ve Ecdar 2021). Yetişkin COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda, hastaların %48'inde serum magnezyum düzeyinin düşük, %26,7'sinde ise yüksek olduğu bildirilmiştir (Didier ve ark. 2020). Serum magnezyum

yüksekliği, inotrop ve mekanik ventilatör kullanım ihtiyacının artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serum magnezyum yüksekliği olan hastalarda daha fazla ABH geliştiği gösterilmiştir (Atan Uçar ve Ecdar 2021; Stevens ve ark. 2021).

Serum kalsiyum düzeyinin azalması, CRP, IL-6, prokalsitonin, D-dimer gibi inflamasyon belirteçlerinin artışıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Atan Uçar ve Ecdar 2021). Yetişkin COVID-19 hastalarında serum kalsiyum düşüklüğünün sıklığı %74,7 olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında hipokalseminin olması inotrop ve mekanik ventilatör ihtiyacında artışla ilişkili olduğu ve hastane yatışı ve mortalite için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hipokalseminin, ABH sıklığında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında meydana gelen hipokalseminin hipoproteinemi, hipomagnezemi ve PTH ve vitamin D bozukluğu sebebiyle olabileceği düşünülmüştür (Sun ve ark. 2020).

Yetişkin COVID-19 hastalarının kan gazı incelendiğinde, hastaların %12'sinde asidoz, %28'inin alkoloz olduğu bildirilmiştir. Hastaların serum bikarbonat düzeyinin ortalaması 23,2 mmol/l tespit edilmiştir. Hastaların %48'inde pCO₂ düzeyinin 35 mmHg'den düşük olduğu sadece hastaların %4'ünde pCO₂ düzeyinin 50 mmHg'den yüksek olduğu bildirilmiştir (Hasbal ve ark. 2020).

2.2.5 Çocuk Hastalarda Böbrek Hasarı

Yetişkinlere kıyasla çocuklarda COVID-19 hastalığı ile ABH ilişkisi ile ilgili çalışma daha az yapılmıştır. Farklı çalışmalarda farklı sıklıklarda ABH tespit edilmiştir. Çin'de COVID-19 hastası 238 çocuğun incelendiği bir çalışmada ABH sıklığının %1,2 olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark. 2021). Hastanede yatan COVID-19 hastası 346 çocuğun incelendiği bir başka çalışmada ise ABH sıklığının %7,8 olduğu bildirilmiştir (Martin ve ark. 2021). Üçüncü basamak bir hastanede takip edilen COVID-19 hastası çocukların incelendiği başka bir çalışmada ise ABH sıklığının %21 olduğu bildirilmiştir. Yetişkin çalışmalarında bildirildiği gibi çocuk hastalarda da ABH çoğunlukla evre 1 seviyesinde olduğu bildirilmiştir (Kari ve ark. 2021). Yetişkin çalışmalarında, ABH gelişmesi yoğun bakım yatışı için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastası olan ve yoğun bakımda takip edilen çocuk hastaların incelendiği meta-analiz çalışmasında, ABH sıklığı yoğun bakımda yatan çocuklarda %30,51, mortalite oranı %2,55, diyaliz ihtiyacı sıklığı %0,56 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yetişkinlerde yapılan çalışmalarla, çocuklarda yapılan çalışmalar kıyaslanmıştır. ABH sıklığı çocuklarda daha sık olduğu, mortalitenin ve diyaliz ihtiyacının çocuklarda daha az olduğu gösterilmiştir (Raina ve ark. 2021).

Yetişkinlerde olduğu gibi COVID-19 hastası çocuklarda da proteinüri ve hematüri gibi idrar bozukluklarının olduğu bildirilmiştir (Martin ve ark. 2021). Ayrıca yapılan çalışmalarda COVID-19 hastası çocuklarda değişen sıklıklarda hiponatremi, hipopotasemi gibi elektrolit bozukluklarının olduğu bildirilmiştir (Sorkhi ve ark. 2022).

2.2.5.1 MIS-C

MIS-C hastalarında CRP, IL-6, ferritin, prokalsitonin gibi inflamasyon göstergelerinin artışıyla ilişkili olarak ABH sıklığının arttığı ve hastaların %46'sında ABH geliştiği bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında bildirilenlere benzer şekilde MIS-C hastalarında da çoğunlukla evre 1 seviyesinde ABH geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca MIS-C'de sık görülen sekellerden biri olan sol ventrikül disfonksiyonu, ABH olan MIS-C hastalarında, olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yetişkin ve çocuk COVID-19 hastalarında bildirildiği gibi, MIS-C hastalarının da %44'ünde proteinüri olduğu bildirilmiştir (Lipton ve ark. 2021).

2.2.5.2 Aşı İlişkili

COVID-19 aşılarının uygulanmasından sonra hastalarda böbrek hasarı geliştiği bildirilmiştir. Yetişkinlerde bildirildiği gibi, iki çocukta da mRNA aşısından 24 saat sonra makraskobik hematüri olduğu bildirilmiştir. Hastalardan birinin daha önce bilinen IgA nefropatisi olduğu, diğer hastanın ise daha önce bilinen herhangi bir otoimmün ya da böbrek hastalığının olmadığı bildirilmiştir. Yeni gelişen ABH ve hematüri sebebiyle yapılan böbrek biyopsisi sonucu immunglobulin A nefropatisi ile uyumlu bulunmuştur (Hanna ve ark. 2021). On altı yaşında bir kız hastada da mRNA aşısından 6 hafta sonra hematüri, proteinüri, hipertansiyon başladığı ve sonrasında hastada miyokardit, böbrek yetmezliği tespit edildiği bildirilmiştir. Hemodiyaliz uygulanan hastanın böbrek biyopsisinde diffüz kresentrik glomerülonefrit olduğu görülmüştür (Kim ve ark. 2022).

2.2.6 Patoloji

COVID-19 hastası yetişkinlerin böbrek biyopsilerinin incelendiği çalışmalarda sıklıkla ATN bulgularının olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastalığı olan ve ABH gelişen hastaların böbrek biyopsisi incelemesinde, hastaların %38'inde hafif düzeyde, %38'inde orta ve ileri derece ATN bulgusu olduğu ve tüm hastalarda intersitisyel inflamasyon bulgusu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %79'unda proteinüri, %65'inde hematüri, %17'sinde hipofosfatemi, %17'sinde glukozüri olması, hastalarda proksimal tubuler hasarın geliştiğini

düşündürmüş (Santoriello ve ark. 2020). Ayrıca çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 hastası yetişkinlerin böbrek biyopsileri incelenmiş ve %82,3'ünde ATN, %41,1'inde kollaps glomerülopati, %23,5'inde endotel hasarı ve trombotik mikroanjiyopati bulgularının olduğu bildirilmiştir (Akilesh ve ark. 2021). COVID-19 hastalığında ön planda görülen böbrek patolojisi bulguları Tablo 2.11'deki gibidir.

Tablo 2.11: COVID-19 hastalarının böbrek patolojileri ve sıklığı (May ve ark. 2021)

Patolojik bulgu	n (%)
Fokal segmental glomerüloskleroz	66 (41,8)
Kollaps glomerülopati	58 (36,7)
Akut tubuler nekroz	46 (29,1)
Trombotik mikroanjiyopati	7 (4,4)
Kresentrik glomerülonefrit, pauci immune	7 (4,4)
Immunglobulin A nefropatisi	6 (3,8)
Minimal değişiklik hastalığı	5 (3,2)
Membranöz glomerülopati	5 (3,2)
Diyabetik glomerülopati	4 (2,5)
Oksalat nefropatisi	2 (1,3)
Anti-glomerüler bazal membran antikor hastalığı	2 (1,3)
Granülomatöz tubulointerstisyel nefrit	1 (0,6)
Akut interstisyel nefrit	1 (0,6)
Lupus nefriti	1 (0,6)
Membranoproliferatif glomerülonefrit, immün kompleks tipi	1 (0,6)
Enfeksiyonla ilişkili glomerülonefrit	1 (0,6)
Kortikal nekroz	1 (0,6)
Vaskülit	1 (0,6)
Amiloidoz	1 (0,6)
Hafif zincir döküm nefropatisi	1 (0,6)
Toplam biyopsi sayısı:	159

Kollaps glomerülopati, fokal segmental glomerülosklerozun bir alt tipi olarak sınıflandırılmaktadır. COVID-19 hastalarında görüldüğünde ise COVID ile ilişkili nefropati

“COVAN” olarak literatürde yerini almıştır (May ve ark. 2021). COVAN’da nefrotik düzeyde proteinüri ve ABH vardır. *APOLI* geniyle ilişkilendirilmiştir (Akilesh ve ark. 2021). *APOLI* varyantına sahip kişilerde enfeksiyon sırasında, sitokin aracılı böbrek hasarı olduğu düşünülmektedir (Aydın 2021). Ayrıca henüz bu durumla ilişkisi kanıtlanamamış olsa da, SARS-CoV-2 mRNA aşısı sonrası yeni glomerüler hastalık olgularının olduğu ya da glomerüler hastalığı olanlarda nüks ettiği bildirilmiştir (Anderegg ve ark. 2021).

SARS-CoV-2 pandemisi öncesi dönemdeki böbrek biyopsisi bulgularının sıklığıyla, COVID-19 hastalarından elde edilen bulguların karşılaştırıldığı bir çalışmada miyoglobüri nefropatisinin, kollaps glomerülopatinin (COVAN), hemoglobüri ilişkili nefropatinin COVID-19 hastalarında arttığını ve kronik hastalılara bağlı (diyabetik nefropati, arterionefrosklerozis, immunglobulin A nefropatisi gibi) böbrek hasarı bulgularının azaldığı bildirilmiştir. Kronik hastalık nefropatilerinin azalmasında, COVID-19 hastalığı sürecinde kronik hastalığı olanların henüz kronik hastalıklarıyla ilişkili böbrek yetmezliği bulgusu olmadan, COVID-19 ilişkili ABH nedeniyle biyopsi alınmasının sebep olabileceği düşünülmüş. Literatürde bildirilen COVID-19 hastalarında sık görülen ATN’nin COVID-19 hastalığında öncesine kıyasla ciddi artmadığı gösterilmiştir (May ve ark. 2021).

COVID-19 hastası çocukların, yetişkinlere kıyasla böbrek biyopsisi ve otopsi çalışmalarıyla ilgili literatür bilgisi azdır. Beş çocuk hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada hastaların birinde otopsi bulgusu, dördünde ise böbrek biyopsi sonuçları incelenmiştir. Hastalardan iki tanesinin böbrek incelemesinde trombotik mikroanjiyopati, birinde minimal değişiklik hastalığı, birinde ATN, birinde kortikal nekroz, bir hastada da Henoch-Shöenlein purpurası nefriti saptanmıştır (Nomura ve ark. 2022). Çocuklarda yapılan otopsi derlemesinde ise en fazla bulunun böbrek patolojisinin ATN ve trombüs olduğu bildirilmiştir (Octavius ve ark. 2022) Benzer şekilde yaş aralığı 7 ay ile 15 yaş arasında değişen beş çocuk hastanın otopsi incelemesinde hastaların böbrek dokusunda SARS-CoV-2 tespit edildiği bildirilmiştir. Hastaların hepsinde ATN ve renal konjesyon olduğu tespit edilmiştir. İki hastanın glomerüler kapillerinde fibrin birikimi olduğu, bir hastanın Bowman kapsülünde eksudasyon birikimi olduğu tespit edilmiştir (Duarte-Neto ve ark. 2021).

2.2.7 Uzun Dönemde Böbrek Hasarı

COVID-19 hastalığını geçiren 1733 yetişkin hastanın akut enfeksiyondan 6 ay sonra değerlendirildiği bir çalışmada, akut dönemde hastaların 101'inde (%5,9) ABH geliştiği, akut dönemde ABH gelişmeyen 822 hastadan 107'sinde (%13) ise 6 ay sonrasında GFR'nin 90 ml/dk/1.73 m²'nin altına düştüğü gösterilmiştir (Ünal 2021). Hastanede yatan COVID-19 hastası çocukların incelendiği bir çalışmada, taburculuk sırasında hastaların hepsinin serum kreatinin seviyesinin normale gerilediğini ancak başvuruda ABH gelişen 14 hastadan 10'unda taburculuk sırasında proteinürinin, üç hastada hematürinin devam ettiği bildirilmiştir (Martin ve ark. 2021). Bir başka çalışmada ise COVID-19 hastası çocuklardan %9'unda taburculuk sırasında ABH'nin devam ettiği bildirilmiştir (Kari ve ark. 2021)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya ocak ve mart 2022 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine başvuran ve diğer çocuk hastalıkları servisinde takibi sırasında SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanan çocuklar ile MIS-C tanısı ile takip edilen hastalar dâhil edildi.

3.1 Olguların Değerlendirilmesi

Ocak ve mart 2022 tarih aralığında yaşları 0-18 yıl arasında değişen toplam 640 hasta SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanmıştır, bu hastalar içinden gönüllü olan 133 hasta çalışmaya dâhil edildi. Beş MIS-C tanılı hasta dâhil edilmiştir. Hastalar başvuru anında ve 3 ay boyunca böbrek hasarı açısından takip edilmiştir. Ora-nazofaringeal sürüntüden alınan numunede SARS-CoV-2 RNA PCR testi pozitif hastalar COVID-19 hastası olarak kabul edildi. MIS-C tanı kriterlerine uyan hastalar MIS-C hastası olarak kabul edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, şikâyet, hikâye, bilinen kronik hastalıkları, vital bulguları, muayene bulguları, servis veya yoğun bakımda yatarak takip edilen hastaların takiplerinde verilen tedaviler ve takip süresi kaydedildi. Hastalara takiplerinde verilen antibiyotikler nefrotoksisite açısından değerlendirildi (Goswami ve ark. 2019). Hastalardan başvuruları ve takiplerinde tetkik edilen tam idrar tahlili, spot idrar tahlili, kan gazı, biyokimya değerleri, koagülasyon değerleri, akut faz reaktanları ve tam kan değerleri kaydedildi.

COVID-19 ve MIS-C tanısı olan hastalarda yaş, cinsiyet, bilinen hastalık, şikâyet, vital ve muayene bulguları, takip yerleri ve tedavileri, laboratuvar değerlerinin dağılımı incelendi.

Hasta grubundaki kronik böbrek yetmezliği olan SARS-CoV-2 PCR pozitif üç hasta ABH değerlendirmesinde dâhil edilmedi. Hastaların COVID-19 ve MIS-C hastalıkları öncesinde tetkik edilmiş serum kreatinin seviyesi varsa bazal kreatinin seviyesi olarak kabul edildi. Daha önce kayıt altına alınmış serum kreatinin düzeyi olmayan hastaların ise takipleri sırasındaki en düşük kreatinin seviyesi bazal kreatinin değeri olarak kabul edildi (Lipton ve ark. 2021). ABH tanısı için KDIGO ve pRIFLE ABH sınıflamaları kullanıldı (Devarajan 2020). Hastanemiz laboratuvarında serum kreatinin ölçümü Jaffe yöntemine göre yapıldığı için, yaşa göre normal kreatinin üst sınırı, Jaffe yöntemine göre hasta yaşının 95 persentili kabul edildi, Tablo 3.1’de verilmiştir (Colantonio ve ark. 2012). Ayrıca hastaların GFR değeri, Schwartz yöntemi kullanılarak hesaplandı (Schwartz 2009).

Tablo 3.1 Yaş aralığına göre normal serum kreatinin düzeyi (Davaraajan 2009)

Yaş	Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)
0- 14 gün	0.42-1.05
15 gün – 1 yıl altı	0.31-0.53
1- 3 yıl	0.39-0.55
4- 6 yıl	0.44-0.65
7- 11 yıl	0.52-0.69
12- 14 yıl	0.57-0.80
15- 16 yıl (erkek)	0.65-1.04
15- 16 yıl (kız)	0.59-0.86
17- 18 yıl (erkek)	0.69-1.10
17- 18 yıl (kız)	0.60-0.88

ABH olan ve olmayan hastaların, ABH etyolojisini tespit etmek için diğer değişkenlere göre dağılımı incelendi. Bu istatistiklerde yalnızca ABH kriterleri incelenen hastalar değerlendirmeye dahil edildi. ABH ve diğer laboratuvar bozukluklarının, hastaların takiplerindeki değişimi incelendi.

0-2 yıl aralığındaki hastaların vücut ağırlığı DSÖ'nün standart eğrilerine göre gruplandırıldı. İki yılın üzerindeki hastalar için vücut kitle indeksi hesaplandı. CDC vücut kitle indeksi eğrisine göre sınıflandırıldı. 5-85 persentil aralığı normal, 85-95 persentil arası fazla kilolu, 95 persentil üzeri obez olarak kabul edildi (Philips ve Shulman 2021).

Hastaların tansiyonlarının değerlendirilmesinde, 2017 Amerikan Pediatri Akademisi pediatrik kan basıncı tanımları kullanıldı (Mattoo 2022). Nabız ve solunum hızı değerlendirmesinde yaşa göre 1-99 persentil alt ve üst sınır olarak kabul edildi (Durtz 2021). Periferik kapiller Spo2 ölçümünde, Spo2 düzeyi 90'nın altında olanlar hipoksemik kabul edildi (Barson 2022).

Dehidratasyon değerlendirmesinde; hastalar hafif, orta, ağır dehidrate olarak üç gruba ayrıldı. Cilt ya da mukoza kuruluğu olan hastalara taşikardi eşlik ediyorsa orta dehidrate, hipotansiyon ya da kapiller dolum zamanında uzama eşlik ediyorsa ağır dehidrate kabul edildi. Hiçbir bulgusu ya da şikâyeti olmayan hastalarda dehidratasyonun olmadığı kabul edildi (Somers 2020).

Hastaların başvurularında ve takiplerinde alınan tam idrar tahlili değerleri kayıt edildi. İdrar dansitesi normal sınırı 1,010-1,020 kabul edildi (Devarajan ve Goldstein 2017). İdrar Ph normal aralığı 4,5-8 olarak kabul edildi. İdrarda glukoz, protein, nitrit, eritrosit, lökosit varlığı değerlendirildi (Schwartz 2017)

Spot idrar analizinde; idrar osmolalitesi $2 \times [\text{idrar sodyum (mmol/l)}] + [\text{idrar üre (mg/dl)}] / 2.8 + [\text{idrar kreatinin (mg/dl)}] \times 2/3$ formülüne göre hesaplandı (Imamura ve ark. 2013). Normal aralık olarak 100-300 mOsm/kg olarak alındı (Sommers ve Traum 2021).

Spot idrarda proteinüri değerlendirmesinde idrar mikroprotein/idrar kreatinini hesaplandı. İki yaş altında $<0,5$ mg protein/mg kreatinin normal değer olarak, iki yaş üstünde $<0,2$ mg protein/mg kreatinin normal değer olarak kabul edildi. Tam idrar tahlilinde protein ölçümü albümine göre yapılması ve düşük molekül ağırlıklı proteinlere göre yapılmaması sebebiyle tam idrar tahlilinde protein varlığıyla, spot idrarda varlığı ayrıca değerlendirildi (Boyer 2020). Spot idrarda albüminüri varlığı idrar albümin/idrar kreatinine göre hesaplandı. 30 mg/gr altı normal, 300 mg/gr üstü aşırı artmış olarak sınıflandırıldı (Ress ve Warady 2021).

Spot idrarda Na, 20 mmol/l altı normal, üstü artmış, 40 mmol/l üstü ise renal tip ABH açısından anlamlı olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ayrıca spot idrarda fraksiyonel sodyum atılımı (FENA) hesaplanarak, ABH olan hastalarda %1'in altına olması prerenal tip hasar, %2'nin üstünde olması renal tip hasar göstergesi olarak kabul edildi (Devarajan ve Goldstein 2017). Ayrıca ABH'nin anatomik ayrımı için hastaların serum üre nitrojen/serum kreatinin oranı, idrar/serum kreatinin oranı ve fraksiyonel üre atılımı değerlendirildi. Başvuruda spot idrarda üre çalışılan hasta sayısının az olması sebebiyle değerlendirmede fraksiyone üre atılımı ve idrar osmolalitesi dikkate alınmadı (Davarajan 2020). ABH'nin laboratuvar özelliklerine göre anatomik ayrımı Tablo 3.2'de verilmiştir.

Spot idrarda potasyum (idrar potasyum) 15 mmol/l altı normal, üstü artmış olarak kabul edildi (Sommers ve Traum 2020).

Tablo 3.2 Akut böbrek hasarının anatomik ayrımı (Davaranjan 2020)

Laboratuvar özellikleri	Prerenal akut böbrek hasarı	Renal akut böbrek hasarı
İdrar dansite	>1.020	<1.010
İdrar/serum kreatinin	>40	<20
İdrar sodyumu (mmol/l)	<20	>40
Fraksiyonel sodyum atılımı	<%1	> %2
Serum kan üre azotu /kreatinin	>20	<20

Hastaların kan gazı ölçümü venöz kanların alınan numunelerle yapıldı. Arteryal kan gazıyla korele etmek için venöz kan gazı değerleri artere göre; Ph için 0,03 daha düşük, pCO₂ için 5 mmHg daha yüksek, HCO₃ için 2 mEq/l daha yüksek olarak kabul edildi, düzeltme uygulandı (Emmett ve Palmer 2020). Arter kan gazı için normal Ph aralığı 7.35–7.45, normal pCO₂ aralığı 35–45 mm Hg, normal HCO₃ aralığı 20–28 mEq/l olarak alındı (Londeree ve Greenbaum 2023). Anyon açığı (Na+K)-(Cl+ HCO₃) kullanılarak hesaplandı, normal aralık 8-16 mEq/l kabul edildi (Emmett ve Palmer 2020).

Hataların akut faz reaktanları olarak IL-6, prokalsitonin, CRP, ertirosit sedimentasyon hızı (ESR), serum ferritin değeri kullanıldı. IL-6 için normal sınır 43,5 pg/ml alındı (Said ve ark. 2021). Prokalsitonin için normal üst sınır 0,1 ng/ml, CRP için 0,5 mg/dl, ESR için normal üst sınır 20 mm/saat kabul edildi (Children's Minnesota 2019; 2020; 2021). Ferritin için normal üst sınır 200 ng/ml olarak kabul edildi, alt sınır olarak 10 ng/ml kabul edildi (Children's Minnesota 2020; Bacon ve Kwaiatkowski 2022).

Hastalardan koagülasyon parametreleri olarak fibrinojen, D-dimer, international normalized ratio (INR), aktif parsiyel tromboplastin zamanı testi (aPTT) incelemesi yapıldı. Fibrinojen normal aralığı 200-420 mg/dl, D-dimer normal sınırı 0,5 mg/l alındı (Children's Minnesota 2016). INR normal sınırı 1,3, aPTT normal sınırı 46 olarak alındı, bu değerlerin altı normal, üstü uzamış olarak kabul edildi (Monagle ve ark. 2006).

Hastaların serum elektrolit düzeyinin değerlendirilmesi için serum glukoz, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum seviyeleri incelendi. Sodyum normal aralığı 135-145 mmol/l kabul edildi (Baum 2017). K için normal aralık 3,5-6 mmol/l kabul edildi (Gluck ve Satlin 2017). Klor için normal aralık 97-109 mmol/l kabul edildi (Bockenbauer 2017).kalsiyumiçin 8,8-10,2 mg/dl, magnezyum için 1,36-2,5 mg/dl kabul edildi. Fosfor için

yaşa göre normal sınırlar kullanıldı, Tablo 3.3'te verilmiştir (Ali ve Langman 2017). Hiperglisemisi olan hastalarda düzeltilmiş sodyum, hipoalbuminemi olan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum hesaplandı. Serum albumin normal aralığı 3-5 g/dl kabul edildi (Friedman 2022).

Tablo 3.3 Yaş aralığına göre normal serum fosfor değeri (Ali ve Langman 2017)

Yaş	Serum fosfor değeri (mg/dl)
1 yıl altı	4,8–7,4
1-3 yıl arası	4,5–5,8
3-10 yıl arası	3,5–5,5
10-18 yıl arası	2,4–4,5

Kalp hasarını değerlendirmek için serum troponin T, kreatinin kinaz miyokard bandı (CK-MB), pro-brain natriüretik peptid (proBNP) düzeyleri değerlendirildi (Singh ve Singh 2020). Troponin T için normal üst sınır 0,16 ug/l, CK-MB için normal üst sınır 7,0 ug/l kabul edildi (Children's Minnesota 2021). proBNP için normal üst sınır 174 ng/l kabul edildi (Maher ve ark. 2008).

Hastaların tam kan incelemesinde lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit incelendi. Normal sınırlar olarak Türk Hematoloji Derneği yaşa göre tam kan değerleri kullanıldı (THD, 2014).

3.2 İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 programı kullanarak analiz edilmiştir. Değişkenler, frekans “n”, yüzde “%”, aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, çeyreklikler arası genişlik minimum ve maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve test istatistiği verildi. Kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Çok gözlü tablolarda %20'den fazla hücrede beklenen değer 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher's exact testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov, Shapiro Wilk, q-q plot, Skewness ve Kurtosis ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde gruplar

arasındaki farklılığı belirlemek için bağımsız ikili gruplarda bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin ve iki grubun analizinde ise Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi anlamlılık testlerinde $p<0,05$ olduğu durumlar kabul edildi.

3.3 Etik Kurul

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 07 ocak 2022 tarihinde 2022/3576 sayılı karar ile onaylandı.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümüne başvuran COVID-19 ve MIS-C tanılı 135 hasta prospektif olarak incelendi. Hastalardan beşi (%3,7) MIS-C, 130'u (%96,2) COVID-19 tanısıyla izlendi. Kronik böbrek yetmezliği tanılı üç COVID-19 hastası çalışmadan çıkartıldı.

COVID-19 hastalarının %43,8'i (n=57) kız, %56,2'si (n=73) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 56 aydır (min:1, max:214). Hastaların 20'si (%15,4) acil serviste 2 ± 1 gün yatışla, 58'i (%44,5) çocuk enfeksiyon servislerinde 6 ± 3 gün yatışla, altısı (%4,6) çocuk yoğun bakım ünitesinde 8 ± 3 gün yatışla takip edilirken, 46'sı ayaktan takip edildi. Hastaların başvuru sonrası izleminde 51 hasta (%39,2) ikinci ayda, 21 hasta (%16,2) üçüncü ayda takip için başvurdu. Hastaların 34'ünün (%26,2) hastaneye bir kez başvurusu oldu. COVID-19 hastaları içinde takip süresince bir (%0,76) hasta öldü.

COVID-19 hastalığı sırasında başvurup, ikinci kez başvurusu olmayan 34 COVID-19 hastasının 19'unun (%14) daha önce bilinen serum kreatinin seviyesi olmadığı için KDIGO veya pRIFLLE kriterlerine göre ABH varlığı değerlendirilemedi, 111 (%85) COVID-19 hastasında ve beş MIS-C tanılı hastada ABH varlığı KDIGO ve pRIFLLE kriterlerine göre değerlendirildi.

Tüm COVID-19 hastalarından 21'inde (%16,3), MIS-C hastalarının ikisinde (%40) serum kreatinin düzeyi hasta yaşlarına göre yüksekti. Bir COVID-19 hastasında ise serum kreatininini çalışılmadı. Hastaların 28'inin (%21) GFR değeri 90 ml/dk/1.73m^2 'den daha düşüktü. COVID-19 hastalarının 35'inde (%31,5) KDIGO'ya göre, 35'inde (%31,5) pRIFLLE'ye göre ABH vardı. KDIGO ya da pRIFLLE'ye göre ABH olan hastaların serum kreatinin düzeyi yaşa göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). KDIGO evrelemesine göre ABH tanısı olan COVID-19 hastalarından, 15'inin (%13,5) evre 1, 14'ünün (%12,6) evre 2, altısının (%5,4) evre 3 ABH'si vardı. pRIFLLE evrelemesine göre 16'sında (%14,4) risk, 16'sında (%14,4) hasar, üçünde (%2,7) yetmezlik saptandı. KDIGO ve pRIFLLE kriterlerine göre ABH varlığı kıyaslandığında, iki teste göre de ABH varlığı (n=35) aynı saptandı. Sadece bir hasta pRIFLLE'ye göre risk grubundayken KDIGO'ya göre evre 2 olarak değerlendirildi. İki hasta pRIFLLE'ye göre hasar grubunda iken KDIGO'ya göre evre 3 olarak değerlendirildi. Her iki kritere göre ABH evrelemesi arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0,926$). KDIGO ya da

pRIFLE'ye göre ABH varlığı COVID-19'da %31,5 (n=35) saptandı. Tablo 4.1'de COVID-19 ve MIS-C hastalarının farklı kriterlere göre ABH ve evreleri verilmiştir.

Tablo 4.1 COVID-19 ve MIS-C hastalarının ilk başvuru sırasında böbrek hasarı sıklığı

	COVID-19	MIS-C
	N=129	N=5
Böbrek hasarı kriterleri	n (%)	n (%)
Yaşa göre kreatinin		
Normal	108 (83,7)	3 (60)
Yüksek	21 (16,3)	2 (40)
KDIGO *		
Akut böbrek hasarı olmayan	76 (68,5)	3 (60)
Akut Böbrek hasarı olan		
Evre 1	15 (13,5)	2 (20)
Evre 2	14 (12,6)	0
Evre 3	6 (5,4)	0
pRIFLE *		
Akut böbrek hasarı olmayan	76 (68,5)	3 (60)
Akut Böbrek hasarı olan		
Risk	16 (14,4)	2 (40)
Hasar	15 (13,5)	0
Yetmezlik	4 (3,6)	0
Kayıp	0	0
Son dönem yetmezlik	0	0
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m2)		
G1 ≥ 90	102 (79)	5 (100)
G2 60-89	18 (14)	0
G3a 45-59	8 (6,2)	0
G3b 30-44	1 (0,8)	0
G4 15-29	0	0
G5 <15	0	0

* KDIGO ve pRIFLE kriterleri 111 hastada incelenebilmiştir.

COVID-19 hastalarında ABH gelişenlerde ortalanca yaş 24,8 ay (min:1 max:211) iken ABH gelişmeyen hastalarda 89,3 ay (min:1 max:214) olduğu görüldü. ABH'nin anlamlı şekilde daha küçük yaş grubunda geliştiği tespit edildi (p= 0,005). ABH olanların %42,9 (n= 15) kız, %57,1'i (n= 20) erkekti. ABH ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p= 0,956).

MIS-C tanılı beş (%100) hastanın hepsi erkekti. Hastaların yaş ortalaması 182,4 ay (min:104,7, max:204) olarak hesaplandı. Hastaların hepsi çocuk enfeksiyon servisinde takip edildi, takip süresi ortalanca değeri 11 gündü (min:6 max:14). Hiçbir hastada yoğun bakım ihtiyacı olmadı. Hastaların ikisi (%40) ikinci ay, ikisi (%40) üçüncü ay kontrole geldi, bir hasta (%20) ilk ay takibinden sonra kontrole gelmedi. MIS-C hastalarından takip süresince ölen olmadı.

MIS-C hastalarında iki hastada (%40) pRIFLE'ye ve KDIGO'ya göre ABH saptandı, ABH evreleri her iki kritere göre de evre 1 düzeyindeydi. KDIGO ya da pRIFLE'ye göre ABH varlığı sıklığı MIS-C'de %40 (n=2) saptandı. Tablo 4.1'de verilmiştir.

COVID-19 hastalarının %96,9'sının (n= 126) başvuruda en az bir şikâyeti vardı, %3,1'inin (n= 4) herhangi bir şikâyeti yoktu. Şikâyeti olanlarda ABH sıklığı %31,4 olup, şikâyeti olmayanlarda %33,3 tespit edildi. Aralarında anlamlı fark saptanmadı. En sık şikâyetler ateş (%66,9) ve öksürüktü (%44,6).

ABH sıklığı ile şikâyetlerin durumu incelendiğinde, beslenme durumu dışında anlamlı fark saptanmadı. COVID-19 olan hastaların %40'ında beslenmede azalma şikâyeti bildirildi. Beslenmesi azalan hastaların (n= 53) beşinin (%9,4) hiç beslenemediği bildirildi. Hastaların %17,5'inde beslenmenin orta miktarda, %64,9'unda ise az miktarda azaldığı bildirildi. Beslenme durumu iyi olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde ABH sıklığının azaldığı tespit edildi (p= 0,041). Hiç beslenemeyen hastalarda ABH sıklığı, beslenmesi orta ve az miktarda azalanlara göre artmadığı görüldü. COVID-19 hastalarında ABH ile şikâyetlerin sıklığı Tablo 4.2'de verilmiştir.

MIS-C hastalarının hepsinde başvuru sırasında en az bir şikâyet vardı. Hastaların hepsinde ateş şikâyeti vardı. Bir hasta hariç diğerlerinde ishal vardı. İki hastada kusma şikâyeti vardı ve bu hastalarda ABH gelişti. Hastalardan birinin beslenme durumu başvuru öncesinde iyi olarak bildirilirken, dördünde beslenme hafif düzeyde azalmıştı. Hastaların üçünde konjonktivit şikâyeti vardı. Bir hasta hariç geri kalanlarında döküntü şikâyeti vardı. Hastalardan birinde nörolojik şikâyet vardı. Hastaların şikâyeti ile ABH arasında istatistiksel olarak anlamlı

ilişki tespit edilemedi ancak ABH olan hastaların hepsinde ishal, kusma, beslenmede azalma şikâyeti vardı. Nörolojik şikâyeti olan hastada da ABH geliştiği tespit edildi.

Tablo 4.2 COVID-19 hastalarında şikâyetlere göre akut böbrek hasarı sıklığının değerlendirilmesi

Özellikler	COVID-19	Akut böbrek hasarı*		x ²	p
	N= 130	Olan N= 35	Olmayan N= 76		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Hiçbir şikâyeti olmayan	4 (3,1)	1 (2,9)	2 (2,6)	0,005	>0,999
En az bir şikâyeti olan	126 (96,9)	34 (97,1)	74 (97,4)		
Ateş	87 (66,9)	22 (62,9)	52 (68,4)	0,334	0,563
Öksürük	58 (44,6)	17 (48,6)	34 (44,7)	0,142	0,706
Kusma	42 (32,3)	11 (31,4)	27 (35,5)	0,179	0,83
İshal	30 (23,3)	6 (17,1)	18 (24)	0,658	0,417
Üst solunum yolu şikâyeti**	50 (38,5)	14 (40)	33 (43,4)	0,115	0,735
Nörolojik şikâyet ***	23 (17,7)	4 (11,4)	12 (15,8)	0,369	0,543
Nefes darlığı	9 (6,9)	5 (14,3)	4 (5,3)	2,618	0,106
Miyalji	9 (6,9)	1 (2,9)	6 (7,9)	1,029	0,429
Baş ağrısı	6 (4,6)	0	5 (6,6)	1,093	0,554
Halsizlik	4 (3,1)	2 (5,7)	1 (1,3)	1,763	0,233
Döküntü	4 (3,1)	0	4 (5,3)	1,911	0,306
Dizüri	2 (1,5)	0	1 (1,3)	0,001	>0,999
Konjonktivit	1 (0,8)	0	1 (1,3)	0,465	>0,999
Beslenmesi iyi olan	78 (60)	16 (45,7)	48 (63,2)	2,987	0,041
Beslenmesi kötü olan	52 (40)	19 (54,3)	28 (36,8)		
Hafif	37 (28,5)	14 (40)	18 (23,7)		
Orta	10 (7,7)	4 (11,4)	6 (7,9)	0,969	0,635
Çok	5 (3,8)	1 (2,9)	4 (5,3)		

* Akut böbrek hasarı, kriterlerin incelenebildiği 111 hastada değerlendirilmiştir

** Boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapşırık şikâyetinden herhangi biri olan

*** Nöbet, ataksi şikâyetinden herhangi biri olan

Tablo 4.3 COVID-19 hastalarında muayene bulguları ve akut böbrek hasarı sıklığının değerlendirilmesi

Muayene bulguları	Akut böbrek hasarı		x ²	p
	Olan N= 35 n (%)	Olmayan N= 76 n (%)		
Nabız *				
Bradikardi	1 (3,1)	1 (1,5)	0,224	>0,999
Normal	22 (68,8)	43 (64,2)		
Taşikardi	9 (28,1)	23 (34,3)	0,322	0,743
Solunum bulgusu	13 (37,1)	23 (30,7)	0,455	0,5
Dehidratasyon olmayan	24 (68,6)	69 (90,8)	8,707	0,001
Dehidratasyon olan				
Hafif	6 (17,1)	4 (5,3)		
Orta	2 (5,7)	3 (3,9)		
Ağır	3 (8,6)	0 (-)		
Mukoza kuruluğu	11 (31,4)	6 (7,9)	10,233	0,001
Cilt kuruluğu	8 (22,9)	6 (7,9)	4,868	0,035
Ateş	5 (14,7)	8 (10,7)	0,363	0,539
Konjonktivit	2 (5,7)	11 (14,5)	1,778	0,222
Üst solunum yolu enfeksiyonu	3 (8,6)	6 (7,9)	0,015	>0,99
Pretibial ödem	1 (2,9)	8 (10,7)	1,937	0,267
Kapiller dolum zamanında uzama	4 (11,4)	2 (2,6)	3,627	0,078
Hipoksi	2 (5,7)	3 (3,9)	0,189	0,646
Döküntü	1 (2,9)	3 (3,9)	0,082	>0,999
Nörolojik bulgu	0 (-)	3 (3,9)	0,355	0,962
Tansiyon **				
Hipotansiyon	1 (4,5)	1 (2,3)		
Normal	20 (90,9)	39 (88,6)		
Yüksek	0 (-)	1 (2,3)	0,403	0,932
1. aşama hipertansiyon	1 (4,5)	2 (4,5)		
2. aşama hipertansiyon	0 (-)	1 (2,3)		
Vücut ağırlığı				
Zayıf	7 (20)	14 (18,4)		
Normal kilo	23 (65,7)	46 (60,5)	0,715	0,397
Fazla kilo	2 (5,7)	6 (7,9)		
Obez	3 (8,6)	10 (13,2)		

* Nabız hastalardan 99'unda değerlendirildi.

** Tansiyon hastalardan 66'sında değerlendirildi.

COVID-19 hastalarının başvuru muayene bulguları incelendiğinde en sık muayene bulgusu taşikardi (%33,3) ve solunum bulgularının varlığı (%27,9) olduğu tespit edildi ancak bunların varlığıyla ABH gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların %14,6'sında (n= 19) dehidratasyon saptandı. Dehidrate olanlarda, olmayanlara göre ABH sıklığının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi (p= 0,001). Benzer şekilde mukoza ya da cilt kuruluğu olan hastalarda ABH sıklığının, olmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p= 0,001, p= 0,035). Kapiller dolun zamanı uzun olan hastalarda ABH sıklığı, olmayanlara göre daha fazla olduğu (%66,6'ya karşı %29,5) ancak artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p= 0,078). Pretibial ödemi olmayan hastalarda ABH sıklığı (%33,6), olanlara (%11,1) göre daha fazla tespit edildi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,267).

MIS-C hastalarının birinde başvuru sırasında ateş tespit edildi. Hastaların hepsinin başvuru muayenesinde tansiyon, nabız ölçümleri ve dakika solunum sayısı yaşına göre normaldi. Hastaların hepsinin kapiller dolun zamanı normaldi, bir hasta dışında diğerlerinde pretibial ödem tespit edilmedi. Hastalarında birinin yaşına göre fazla kilolu olduğu, birinin obez olduğu tespit edildi. ABH gelişen iki hastanın kilosu yaşına göre normaldi. Hastaların hepsinin solunum sistemi bulguları normaldi. Hastaların hiçbirinde dehidratasyon tespit edilmedi. ABH gelişmesiyle bulgular arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

COVID-19 hastalarının %43,8'inde daha önce bilinen bir kronik hastalık yoktu (n= 57), hastaların %56,2'sinde (n= 73) bilinen en az bir kronik hastalık vardı. ABH sıklığı kronik hastalığı olan hastalarda %34,3, olmayanlarda %27,2 saptandı. Kronik hastalığı olanlarda ABH sıklığında yükseklik olması anlamlı bulunmadı (p= 0,434). Her bir kronik hastalığa göre ABH gelişmesi incelendiğinde hematolojik hastalığı olanlarda (n= 18) ve nefrolojik hastalığı olanlarda ABH sıklığı sırasıyla %44,4 ve %66,6 olarak yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. COVID-19 hastalarının %33,1'inin (n= 43) düzenli kullandıkları en az bir tane ilacı vardı. Kronik ilaç kullanımı olanlarda ABH sıklığı %30,9 iken ilaç kullanmayanlarda %31,8 olarak saptandı. Steroid (n= 5) ya da profilaktik antibiyotik (n= 4) kullananlarda, kullanmayan hastalara göre ABH sıklığı sırasıyla %40 ve %50 daha fazla saptandı ancak yükseklik anlamlı değildi.

MIS-C hastalarından birinde daha önce bilinen endokrinolojik kronik hastalık vardı ve aynı hastanın takibinde ABH gelişti. Ancak MIS-C hastalarında kronik hastalık varlığıyla ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. MIS-C hastalarından birinde başvuru öncesinde düzenli ilaç kullanımı vardı (NSAI), bu hastada ABH gelişmedi.

COVID-19 hastalarının yatırılarak ya da ayaktan takip edilmesi arasında ABH gelişmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,859$). Ayaktan takip edilen ($n= 46$) hastaların 35'i ABH kriterleri açısından değerlendirildi ve sekiz hastada (%22,9) ABH olduğu tespit edildi, bilinen kronik hastalığı olmayan hastalarda ise ABH sıklığı %19'du.

Acil serviste yatırılarak takip edilen ($n= 20$) hastaların 12 tanesi ABH kriterleri açısından değerlendirmeye dahil edildi ve beş hastada (%41,7) ABH tespit edildi, bilinen kronik hastalığı olmayanlarda ABH sıklığı ise %33,3'dü. ABH olan hastaların çoğu (%48,6) serviste takip edildi ve serviste takip edilen tüm hastalarda ABH sıklığı %29,3 tespit edildi. Kronik hastalığı olmayan hastalarda da benzer şekilde ABH sıklığı %26,7'idi.

Yatırılarak takip edilen tüm hastaların ise %35,5'inde ABH tespit edildi, bilinen kronik hastalığı olmayan hastalardaki ABH sıklığı ise benzer şekilde %34,8'di. Ayaktan takiple, yatan hastalar arasında ABH gelişmesinde anlamlı fark saptanmadı ($n= 0,233$). Yatan hastalar içinde çocuk yoğun bakım ünitesinde altı hasta takip edildi, bunlardan ikisinin bilinen kronik hastalığı yoktu ve iki hastada da ABH gelişti. Yoğun bakımda takip edilenlerde ABH sıklığı %83,3 tespit edildi ve diğer servis yatışlarıyla kıyaslandığında anlamlı şekilde fazla görüldü ($p= 0,03$). COVID-19 hastalarının takip edildiği servislere göre ABH gelişme sıklığı Tablo 4.4'te verilmiştir. COVID-19 hastaları, hastanede 5 gün (min:1, max:14) takip edildi. ABH olanlar ile olmayanların hastanede takip süreleri benzerdi. ABH gelişmesi ile hastanede takip süresi arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0,798$).

Tablo 4.4 COVID-19 hastalarının takip edildiği servislere göre akut böbrek hasarı sıklığı

Özellikler	COVID-19	Akut böbrek hasarı*		χ^2	p
	N= 130	Olan N= 35	Olmayan N= 76		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Ayaktan takip	46 (35,4)	8 (22,9)	27 (35,5)	1,782	0.182
Yatan hasta	84 (64,6)	27 (77,1)	49 (64,6)		
Acil servis	20 (15,4)	5 (14,3)	7 (9,2)	0.234	0.859
Servis	58 (44,6)	17 (48,6)	41 (53,9)	1,425	0.233
Yoğun bakım	6 (4,6)	5 (14,3)	1 (1,3)	6,5	0.038

* Akut böbrek hasarı, kriterlerin incelenebildiği 111 hastada değerlendirilmiştir

MIS-C hastalarının hepsi serviste yatırılarak takip edildi. Hastaların servis takip ortanca süresi 11 gündü (min:6, max:14). ABH olan hastaların, olmayanlara göre yatış süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p= 0,553).

Tablo 4.5 Hastanede yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarının aldıkları tedavi ile akut böbrek hasarı sıklığının değerlendirilmesi

Özellikler	Akut böbrek hasarı*			x ²	p
	COVID-19	Olan	Olmayan		
	N= 84 n (%)	N= 27 n (%)	N= 49 n (%)		
Hastanede ilaç kullanımını olmayan	19 (22,6)	4 (14,8)	10 (20,4)	0,362	0,759
Hastanede ilaç kullanımını olan	65 (77,4)	23 (85,2)	39 (79,6)		
Antibiyotik	42 (50)	18 (66,7)	24 (49)	2,203	0,138
Nefrotoksik antibiyotik	36 (42,9)	16 (59,3)	20 (40,8)	2,375	0,123
Steroid	19 (22,6)	7 (25,9)	12 (24,5)	0,019	0,89
Antiepileptik	12 (14,3)	2 (7,4)	9 (18,4)	1,689	0,309
Enoksoparin sodyum	8 (9,5)	4 (14,8)	4 (8,2)	0,818	0,444
İntravenöz immünglobulin	5 (6)	2 (7,4)	3 (6,3)	0,047	>0,999
Antihipertansif	3 (3,6)	0 (-)	3 (6,3)	0,641	0,780
Kemoterapi	2 (2,4)	2 (7,4)	0 (-)	2,736	0,265
Non-steroid anti inflamatuvar	0 (-)	0 (-)	0 (-)		
Solunum desteği almayan	53 (63,1)	15 (55,6)	31 (63,3)	0,433	0,677
Solunum desteği alan					
Serbest oksijen	17 (20,2)	4 (14,8)	12 (24,5)		
Yüksek akışlı oksijen	9 (10,7)	4 (14,8)	5 (10,2)		
Entübasyon	5 (6)	4 (14,8)	1 (2)	4,622	0,005

* Akut böbrek hasarı yatan hastalarda, kriterlerin incelenebildiği 76 hastada değerlendirilmiştir

COVID-19 hastalarının %64,6'sı (n= 84) servis yatışıyla takip edildi. Yatan hastaların 65'ine (%77,4) yatışı sırasında en az bir ilaç kullanımını vardı. Verilen tedaviler ve ABH sıklığı Tablo 4.5'te verilmiştir. On dokuzunun (%22,6) herhangi bir ilaç kullanımını yoktu. İlaç kullanımını sıklık sırasıyla antibiyotik (%50), steroid (%22,6), antiepileptik (%14,3), enoksoparin sodyum (%9,5), İntravenöz immünglobulin (IVIG) (%6), antihipertansif (%3,6), kemoterapi

(%2,4) idi. Servis takibinde ilaç kullanımı ile ABH gelişme sıklığı incelendiğinde, ilaç kullananlarda ABH sıklığı %37, kullanmayanlarda %28,5 saptandı. Servis takibinde ilaç kullanımıyla ABH sıklığı arasında anlamlı bir ilişki ($p= 0,759$) saptanmazken, antibiyotik kullananlarda ABH sıklığı (%42), kullanmayanlara göre (%26,4) daha yüksek saptandı. Antibiyotik kullananların 36'unda (%85) ise nefrotoksik yan etkisi bilinen antibiyotik kullanımı vardı. Kullanılan antibiyotiklerin sıklığı ve nefrotoksitesi Tablo 4.6'da verilmiştir. Servis takibi sırasında iki hastanın kemoterapisine devam edildi. İki hastada da ABH meydana geldi ancak kemoterapi tedavisi alma ile ABH sıklığındaki artış anlamlı saptanmadı ($p= 0,265$).

Tablo 4.6: Yatarak takip edilen hastalarda kullanılan antibiyotikler ve nefrotoksisite sıklığı

Antibiyotikler	COVID-19	MIS-C
	N= 42*	N= 4*
	n (%)	n (%)
Nefrotoksisite riski yüksek antibiyotikler**		
Piperasilin-Tazobaktam	23 (54,8)	1 (25)
Sefalosporin	9 (21,4)	3 (75)
Ampisilin-Sulbaktam	9 (21,4)	
Amikasin	2 (4,8)	
Trimetoprim-Sulfametoksazol	1 (2,4)	
Vankomisin	1(2,4)	
Nefrotoksisite riski düşük antibiyotikler		
Meropenem	6 (14,3)	
Teikoplanin	6 (14,3)	
Siprofloksasin	3 (14,3)	
Klindamisin	3 (7,1)	1 (25)
Azitromisin	2 (4,8)	

* Bazı hastalarda birçok antibiyotik kullanımı vardır

** (Goldstein ve ark. 2016; Goswami ve ark. 2019; Kalligeros ve ark. 2019)

Serviste takip edilen hastaların 53'ünün (%63,1) herhangi bir oksijen ihtiyacı olmadı. Oksijen desteğine ihtiyacı olan ve olmayanlar hastalar karşılaştırıldığında oksijen ihtiyacı olanlarda ABH sıklığı %47, olmayanlarda %32,6 olarak saptandı ancak fark istatistiksel olarak

anlamli değildi ($p=0,677$). Serbest oksijen alan hastalarda ABH sıklığı %25 iken, yüksek akımlı oksijen ihtiyacı olan hastalarda ABH sıklığı %44,4 olarak saptandı. Entübe edilen beş hastadan dördünde (%80) ABH meydana geldi. Entübasyon ihtiyacı olanlarda ABH gelişme sıklığı anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,005$).

MIS-C hastalarının hepsine takip sırasında ilaç kullanımı vardı. Hastaların hepsi antibiyotik (dört hastada nefrotoksik antibiyotik kullanımı), enoksaparin sodyum, steroid, NSAİ ve IVIG kullandı. Hastaların hiçbirisi oksijen desteği almadı, hiçbir hastaya antiepileptik ya da antihipertansif ilaç verilmedi.

COVID-19 hastalarından 53 tanesinde CK-MB ve troponin T tetkik edildi. Hastaların %9,4'ünde CK-MB yüksekliği mevcuttu ancak hiçbirinde troponin T yüksekliği tespit edilmedi. Yedi hastada proBNP tetkik edildi, iki hastada (%28,6) proBNP yüksekliği mevcuttu. ProBNP yüksekliği olan iki hastada da ABH tespit edilmedi.

MIS-C hastalarının hiçbirinde CK-MB ya da troponin T yüksekliği tespit edilmedi. Dört hastanın (%80) proBNP düzeyi yüksekti, bunlardan ikisinde ABH gelişti. ABH olan hastaların proBNP düzeyi (953 ± 77 ng/l), olmayanlardan (754 ± 133 ng/l) daha yüksekti ancak aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,563$).

COVID-19 hastalarının akut faz reaktanları ve koagülasyon parametreleri incelendiğinde, hastaların %33,3'ünde IL-6 yüksekliği, %78,9'unda prokalsitonin yüksekliği, %22,9'unda ferritin yüksekliği, %49,6'sında CRP yüksekliği, %6,3'ünde fibrinojen düşüklüğü, %17,7'sinde fibrinojen yüksekliği, %62,5'inde D-dimer yüksekliği saptandı. COVID-19 hastalarının akut faz reaktanları ve koagülasyon parametrelerine göre ABH sıklığının değerlendirilmesi Tablo 4.7'de verilmiştir. Hastaların tamamında aPTT normal, INR %95,4'ünde normaldi. ABH olan hastalarda olmayanlara göre D-dimer yüksekliği, fibrinojen yüksekliği ve düşüklüğü daha fazlaydı. Serum D-dimer düzeyi ABH olanlarda olmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek ($p=0,047$), fibrinojen düzeyi anlamlı şekilde daha düşük tespit edildi ($p=0,035$). Ferritin düzeyi ile kreatinin artış miktarı arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p=0,001$), GFR ile anlamlı negatif korelasyon ($p=0,018$) tespit edildi. COVID-19 hastalarının ABH gelişimine göre akut faz reaktanlarının ve koagülasyon parametrelerinin serum düzeyi Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.7 COVID-19 hastalarının akut faz reaktanlarına ve koagülasyon parametrelerine göre ABH sıklığının değerlendirilmesi

Özellikler	Akut böbrek hasarı		x ²	p
	Olan n (%)	Olmayan n (%)		
Interlökin 6 (N=6)				
Normal	0	4 (80)	1,270	0.666
Yüksek	1 (100)	1 (20)		
Prokalsitonin (N=16)				
Normal	0	4 (30,8)	0.317	>0.999
Yüksek	3 (100)	9 (69,2)		
Ferritin (N=73)				
Düşük	1 (4,3)	1 (2)	0.325	>0.999
Normal	17 (73,9)	36 (72)		
Yüksek	5 (21,7)	13 (26)	0.116	0.978
C-reaktif protein (N=111)				
Normal	17 (48,6)	38 (50)	0,02	0,889
Yüksek	18 (51,4)	38 (50)		
Eritrosit Sedimentasyon hızı (N=104)				
Normal	15 (46,9)	35 (48,6)	0,027	0,87
Yüksek	17 (53,1)	37 (51,4)		
Fibrinojen (N=71)				
Düşük	6 (30)	8 (15,7)	1,859	0.3022
Normal	12 (60)	41 (80,4)		
Yüksek	2 (10)	2 (3,9)	0.998	0.628
D-dimer (N=73)				
Normal	4 (19)	21 (40,4)	3,024	0,082
Yüksek	17 (81)	31 (59,6)		
İnternational normalized ratio (N=79)				
Normal	22 (91,7)	5 (96,4)	0,767	0,581
Yüksek	2 (8,3)	2 (3,6)		
Aktif parsiyel tromboplastin zamanı testi (N=79)				
Normal	24 (100)	55 (100)		
Yüksek	0	0		

Tablo 4.8 COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarına göre akut faz reaktanlarının ve koagülasyon parametrelerinin serum düzeyi

Özellikler	COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarı				p
	Olan		Olmayan		
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (min-max)	
İnterlökin 6 (pg/ml)	194,0±0,0	194,0 (194,0-194,0)	50,6±83,7	13,3 (3,2-199,0)	0,380
Prokalsitonin (ng/ml)	0,3±0,1	0,3 (0,2-0,4)	0,5±0,9	0,18 (0,0-3,4)	0,419
Ferritin (ng/ml)	248,1±514,1	97,9 (6,8-2474,0)	231,3±400,1	82,5 (9,6-2242,0)	0,821
C-reaktif protein (mg/dl)	20,4±35,1	5,8 (0,5-173,8)	19,2±35,5	4,9 (0,9-182,0)	0,601
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	24,5±20,3	20,0 (4,0-86,0)	24,0±19,1	21,0 (1,0-90,0)	0,913
Fibrinojen (mg/dl)	258,5±136,6	230,0 (96,0-705,0)	285,4±94,3	261,0 (90,0-716,0)	0,047
D-dimer (mg/l)	4,6±7,5	1,2 (0,2-28,6)	2,2±6,0	0,5 (0,2-35,2)	0,035
İnternational normalized ratio	1,1±0,1	1,7 (0,9-1,4)	1,1±0,1	1,0 (0,8-1,4)	0,518
Aktif parsiyel tromboplastin zamanı testi (sec)	25,4±3,5	25,4 (17,9-32,2)	24,9±3,4	25,5 (16,6-32,7)	0,590

Tablo 4.9 MIS-C hastalarında akut böbrek hasarına göre akut faz reaktanlarının ve koagülasyon parametrelerinin serum düzeyi

Özellikler	MIS-C hastalarında akut böbrek hasarı				p
	Olan		Olmayan		
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (min-max)	
İnterlökin 6 (pg/ml)	1561±2009,6	1561,0 (140,0-2982,0)	73,5±22,8	83,4 (47,4-89,7)	0,083
Prokalsitonin (ng/ml)	16,4±4,2	16,3 (13,4-19,3)	0,4±0,3	0,5 (0,1-0,6)	0,083
Ferritin (ng/ml)	316,0±48,1	316,0 (282,0-350,0)	1103±1086,7	515,0 (437,0-2357,0)	0,083
C-reaktif protein (mg/dl)	122,0±37,8	122,0 (95,3-148,8)	87,8±32,5	91,4 (53,6-118,3)	0,248
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	24,0±2,8	24,0 (22,0-26,0)	28,7±4,6	26,0 (26,0-34,0)	0,196
Fibrinojen (mg/dl)	429,5±9,2	429,5 (423,0-436,0)	472,7±32,7	483,0 (436,0-499,0)	0,138
D-dimer (mg/l)	8,0±7,4	8,0 (2,8-13,2)	2±2	1,0 (0,7-4,3)	0,248
İnternational normalized ratio	1,3±0,0	1,2 (1,2-1,3)	1,2±0,1	1,1 (1,0-1,2)	0,083
Aktif parsiyel tromboplastin zamanı testi (sec)	25,7±1,6	25,7 (24,6-26,8)	21,7±2,1	21,3 (19,9-24,0)	0,083

Tablo 4.10 COVID-19 hastalarının akut böbrek hasarına göre tam kan parametrelerinin serum düzeyi

COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarı					
Özellikler	Olan		Olmayan		p
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (Min-max)	
Lökosit (mm ³)	7282,0±4147,8	7920 (690-59830)	9998,9±10129,3	6685 (270-25430)	0,203
Nötrofil (mm ³)	3928,3±3080,5	3850 (70-35660)	5397,1±6479,1	2920 (0-18860)	0,335
Lenfosit (mm ³)	2504,9±1725,5	1980 (70-14394)	3426,4±3668,9	2120 (240-9200)	0,866
Hemoglobin (g/dl)	12,4±2,0	11,6 (0-15,9)	10,9±3,0	12,75 (6,9-16,9)	0,005
Trombosit (mm ³)	290700±600	296000,0 (5000,0-622000,0)	317800,0±148900,0	272000,0 (6000,0-833000,0)	0,308

Tablo 4.11 MIS-C hastalarının akut böbrek hasarına göre tam kan parametrelerinin serum düzeyi

MIS-C hastalarında akut böbrek hasarı					
Özellikler	Olan		Olmayan		p
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (Min-max)	
Lökosit (mm ³)	13720,0±4256,8	13720 (10710,0-16730,0)	9853,3±4113,4	7980,0 (7010,0-14570,0)	0,248
Nötrofil (mm ³)	12085,0±3995,2	12085 (9260,0-14910,0)	7663,3±2640,4	6940,0 (5460,0-10590,0)	0,248
Lenfosit (mm ³)	1015,0±205,1	1015 (870,0-1160,0)	1333,3±835,3	1020,0 (700,0-2280,0)	1
Hemoglobin (g/dl)	13,6±0,4	13,6 (13,3-13,9)	13,6±1,5	13,1 (12,4-15,3)	0,563
Trombosit (mm ³)	164500,0±9200,0	164500,0 (158000,0-171000,0)	230700,0±98300	209000,0 (145000,0-338000,0)	0,563

MIS-C hastalarının hepsinde IL-6, ferritin, CRP, ESR, fibrinojen, D-dimer yüksekti. Hastalardan biri hariç hepsinde prokalsitonin yüksekti. ABH gelişen iki hastada da prokalsitonin yüksekti. ABH olan hastalarda olmayanlara göre serum IL-6, prokalsitonin, CRP, D-dimer düzeyi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Parametrelerinin serum düzeyi Tablo 4.9’da verilmiştir.

COVID-19 hastalarının tam kan incelemesinde tespit edilen en sık patolojik bulgu, yaşa göre lenfosit düşüklüğü (%40,3) ve hemoglobin düşüklüğüydü (%76,7). Lenfosit düşüklüğü ABH olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla görüldü ancak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ABH olan ve olmayan hastalar arasında anemi varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi ancak ABH olan hastaların serum hemoglobin seviyesi, olmayanlara göre anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p= 0,005$). Tablo 4.10’da ve Tablo 4.12’de verilmiştir.

Hastaların %27,1’inin lökosit seviyesi yaşına göre düşük, %6,2’sinin yüksek tespit edildi. ABH olan hastalarda olmayanlara göre lökosit yüksekliği daha fazlaydı ancak anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların %11,6’sının nötrofil seviyesi yaşına göre düşük, %10,9’unda yüksek tespit edildi. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre nötrofil düşüklüğü ve yüksekliği daha sıklıkla ancak anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların %10,1’inde trombosit düşüklüğü, %14’ünde trombosit yüksekliği tespit edildi. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre trombosit yüksekliği daha fazla tespit edildi ancak anlamlı fark tespit edilmedi.

Hastaların idrar dansitesi, idrar sodyumu düzeyi ve GFR değeri ile lökosit, lenfosit, trombosit düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Hemoglobin düzeyiyle ise idrar dansitesi, idrar sodyumu, GFR, serum sodyum düzeyi ve serum kreatinin artış miktarı arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Tam kan parametreleri ile diğer parametreler arasında tespit edilen korelasyonlar Tablo 4.13’te verilmiştir.

MIS-C hastalarından ikisinde (%40) lökosit yüksekliği tespit edildi, bunlarından birinde ABH gelişti. ABH olanların, olmayanlara göre ortalama serum lökosit düzeyi daha fazla olmakla birlikte aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların üçünde (%60) nötrofil yüksekliği vardı, bunlardan ikisinde ABH gelişti. ABH olanların, olmayanlara göre ortalama nötrofil düzeyi daha fazlaydı ancak aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. Hastalardan dördünde (%80) lenfosit düşüklüğü vardı, bunlardan ikisinde ABH gelişti. ABH olanlarla olmayanlarda serum lenfosit düzeyi benzerdi. Hastaların hepsinde hemoglobin düşüklüğü tespit edildi. ABH olan ve olmayanların hemoglobin düzeyi benzerdi. Hastaların birinde trombosit düşüklüğü tespit edildi. ABH olan hastaların ikisinin de trombosit seviyesi normaldi. ABH olanların, olmayanlara göre

serum ortanca trombosit düzeyi daha düşüktü ancak aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. MIS-C hastalarının ABH'ye göre tam kan parametrelerinin serum düzeyi Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.12 COVID-19 hastalarının kan parametrelerine göre akut böbrek hasarı sıklığı

Özellikler	Akut böbrek hasarı		x ²	p
	Olan N= 35 n (%)	Olmayan N= 76 n (%)		
Lökosit				
Düşük	10 (28,6)	24 (31,6)	0.102	0.7494
Normal	22 (62,9)	49 (64,5)		
Yüksek	3 (8,6)	3 (3,9)	1002	0.561
Nötrofil				
Düşük	5 (14,3)	9 (11,8)	0.129	0.934
Normal	25 (71,4)	61 (80,3)		
Yüksek	5 (14,3)	6 (7,9)	1096	0.471
Lenfosit				
Düşük	18 (51,4)	27 (35,5)	2514	0.112
Normal	16 (45,7)	49 (64,5)		
Yüksek	1 (2,9)		1679	0.483
Hemoglobin				
Düşük	11 (31,4)	18 (23,7)	0,745	0,388
Normal	24 (68,6)	58 (76,3)		
Trombosit				
Düşük	2 (5,7)	11 (14,5)		
Normal	26 (74,3)	55 (72,4)	2315	0.314
Yüksek	7 (20)	10 (13,2)		

Tablo 4.13 COVID-19 hastalarının tam kan ve diğer parametrelerin korelasyonu

Diğer parametreler	Lökosit	Nötrofil	Lenfosit	Trombosit	Hemoglobin
İdrar dansitesi	- 0,139 p= 0,044		- 0,178 p= 0,01	- 0,149 p= 0,031	+ 0,366 p= <0,001
İdrar sodyumu	- 0,232 p= 0,002	- 185 p= 0,013	- 0,170 p= 0,022	-0,174 p= 0,019	+ 0,169 p= 0,024
Glomerüler filtrasyon hızı	- 0,171 p= 0,004		- 0,126 p= 0,035	- 0,131 p= 0,028	+ 0,160 p= 0,008
Serum sodyumu					+ 0,195 p= 0,02
Kreatinin artışı					- 0,231 p= 0,01

COVID-19 hastalarının idrar incelemesinde, hastaların idrar dansite düşüklüğü ile yüksekliği sıklığı benzerdi. ABH olan hastalarda ise dansite düşüklüğü, normal ya da yüksek dansiteli olmaya kıyasla daha sıklı. Fakat idrar dansite düşüklüğü ile ABH sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p= 0.277$). Ancak bazal serum kreatinin seviyesine göre, kreatinin artış oranı ile idrar dansitesi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($p= 0,001$). Hastaların GFR seviyesi azaldıkça idrar dansitesinin de anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p= 0,022$). Serum sodyum ve albümin düzeyi ile idrar dansitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p= 0,001$, $p= 0,005$). Serum potasyum, magnezyum düzeyiyle idrar dansitesi arasında da anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p= 0,017$, $p= 0,015$). İdrar dansitesi ile serum ferritin, D-dimer düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p= 0,046$, $p= 0,005$).

İdrar Ph'sı COVID-19 hastalarının %98'inde ($n= 98$) normal aralıktaydı. ABH ile idrar Ph'sı arasında anlamlı fark bulunmadı. COVID-19 hastalarının %2'sinde tam idrar tahlilinde proteinüri saptandı. ABH olan hastalarda, olmayanlara kıyasla proteinüri daha sıklı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,478$). COVID-19 hastalarının tam idrar incelemesinde en fazla patolojik bulgulardan biri keton pozitifliği idi. COVID-19 hastalarında keton pozitifliği sıklığı %18 bulundu. ABH olanlarda, olmayanlara göre keton pozitifliği daha az saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,540$). COVID-19 hastalarının

%20'sinde eritrositüri, %9'unda lökositüri saptandı. ABH olan hastalar ile olmayanlar arasında eritrositüri ya da lökositüri sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastalardan üçünde idrarda glukoz pozitifliği saptandı, ikisinin eş zamanlı serum glukoz düzeyi yüksekti. COVID-19 hastalarının tam idrar parametrelerine göre ABH sıklığı Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14 COVID-19 hastalarının tam idrar parametrelerine göre akut böbrek hasarı sıklığı

Özellikler	Akut böbrek hasarı		x ²	p
	Olan N= 24 n (%)	Olmayan N= 63 n (%)		
İdrar dansite				
Düşük	12 (50)	20 (31,7)		
Normal	5 (20,8)	20 (31,7)	2,566	0,277
Yüksek	7 (29,2)	23 (36,5)		
İdrar Ph				
Normal	24 (100)	61 (96,8)	0,026	>0,999
Bazik	0	2 (3,2)		
Protein pozitifliği	1 (4,2)	1 (1,6)	0,515	0,478
Glikoz pozitifliği	0	3 (4,8)	0,190	>0,999
Keton pozitifliği	3 (12,5)	13 (20,6)	0,766	0,54
Nitrit pozitifliği	0	1 (1,6)	0,034	>0,999
Eritrosit pozitifliği	5 (20,8)	14 (22,2)	0,02	0,889
Lökosit pozitifliği	3 (12,5)	6 (9,5)	0,165	0,702

MIS-C hastalarının idrar incelemesinde bir hastanın idrar dansitesi düşük (%25), bir hastanın ise yüksek (%25) tespit edildi. Bir hastada ise tam idrar tahlili çalışılmadı. İdrar tahlili çalışılmayan hastada ABH gelişti, ABH gelişen diğer hastanın idrar dansitesi normaldi. Hastaların hepsinin idrar Ph normaldi, hiçbir hastanın tam idrar tahlilinde protein, glukoz, eritrosit, lökosit, nitrit tespit edilmedi. Bir hastanın idrarında keton pozitifliği, bu hastada ABH gelişmedi.

COVID-19 hastaların spot idrar incelemesinde dokuz hastanın spot idrarda üre değeri çalışılabilir, idrar osmolalitesi hesaplanabilen dokuz hastadan yedisinde (77,8) idrar

osmolalitesi yüksekti (300 mOsm/kg'nin üzerinde). Bunlardan bir tanesinde ABH gelişti. İdrar sodyumu düşüklüğü (idrar sodyumu: <20 mmol/l) ABH olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazlaydı (p= 0,044). Ancak COVID-19 hastalarının %92,9'unda, ABH olanların %80'ninde ve ABH olmayanların ise %96,3'ünde idrar sodyumu değeri 20 mmol/l'nin üzerindeydi. İdrar sodyumu düzeyi ile idrar kreatinin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (p= <0,001). FENA hesaplandığında ise ABH olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde FENA birin üzerindeydi (p= 0,038). FENA'nın ikinin üstünde olmasıyla ABH varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İdrar sodyumu düzeyiyle serum D-dimer düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (p= 0,025). İdrar sodyumu düzeyiyle serum sodyum düzeyi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (p= 0,054).

Tablo 4.15 COVID-19 hastalarının spot idrar parametrelerinde göre akut böbrek hasarı sıklığı

Özellikler	Akut böbrek hasarı		x ²	p
	Olan N= 20 n (%)	Olmayan N= 55 n (%)		
İdrar sodyum (mmol/l)				
<20	4 (20)	2 (3,6)	5,336	0,044
20-40	3 (15)	7 (12,7)		
>40	13 (65)	46 (83,6)	3,035	0.160
Fraksiyonel sodyum atılımı (%)				
<1	9 (45)	41 (74,5)	2,785	0,038
1-2	10 (50)	12 (21,8)		
>2	1 (5)	2 (3,6)	0.096	>0.999
İdrar potasyum (mmol/l) *				
<15	1 (5)	2 (22,2)	0,537	0,491
>15	1 (5)	7 (77,8)		
Albümin/ kreatinin (mg/gr)				
<30	11 (55)	44 (80)	4,281	0,038
30-300	7 (35)	8 (14,5)		
>300	2 (10)	3 (5,4)		
Protein/kreatinin				
Normal	8 (40)	28 (50,9)	0.699	0.4030
Yüksek	12 (60)	27 (49,1)		

* İdrar potasyumu 11 hastada incelenmiştir

COVID-19 hastalarının %75'inin idrar potasyum düzeyi 15 mmol/l'nin üzerindeydi. U potasyumun 15 mmol/l'den fazla olmasıyla ABH varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Serum potasyum düzeyiyle, idrar potasyumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p= 0,945).

COVID-19 hastalarının %24,4'ünde spot idrarda albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın üstündeydi, %5,8'inde 300 mg/gr'ın üstündeydi. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın üzerinde anlamlı şekilde daha sık tespit edildi (p= 0,038). COVID-19 hastalarının %48,8'inde idrar protein/kreatinin oranı yaşa göre normal seviyenin üstündeydi. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre proteinüri daha fazlaydı (%60'a %49,1) ancak anlamlı fark saptanmadı. COVID-19 hastalarının spot idrar parametrelerine göre ABH sıklığı Tablo 4.15'te verilmiştir

COVID-19 hastalarının idrar kreatinin/serum kreatinin oranı incelendiğinde ABH olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde oranın 20'nin altında daha fazla saptandı (p= 0,04). Serum üre/kreatinin oranı ise ABH olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde 20'nin altında daha fazlaydı (p= 0,01). COVID-19 hastalarının idrar, serum kreatinin ve üre oranına göre ABH sıklığı Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16 COVID-19 hastalarının idrar, serum kreatinin ve üre oranına göre akut böbrek hasarı sıklığı

Özellikler	Akut böbrek hasarı		x ²	p
	Olan n (%)	Olmayan n (%)		
İdrar kreatinin / serum kreatinin				
<20	4 (20)	3 (5,3)	3,891	0,04
20-40	2 (10)	7 (12,3)		
>40	14 (70)	47 (82,5)	1,395	0.384
Serum üre / kreatinin				
<20	22 (62,9)	28 (36,8)	6,552	0,01
>20	13 (37,1)	48 (63,2)		

MIS-C hastalarının spot idrar incelemesinde hastaların hepsinin idrar sodyumu değeri 40 mmol/l'nin üzerindeydi. Üç hastada (%60) FENA birin üzerindeydi, ikinin üzerinde olan hasta tespit edilmedi. ABH gelişen iki hastadan bir tanesinde FENA birin üzerindeydi, diğer

hastada birin altındaydı. Hastaların hepsinde idrar potasyum düzeyi 15 mmol/l'nin üzerindeydi. Hastalarının hepsinin idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın altındaydı. Hastaların ikisinde (%40) idrar protein/kreatinin oranı hasta yaşına göre yüksekti. ABH gelişen hastaların birinde idrar protein/kreatinin oranı yüksekti, birinde ise normaldi.

MIS-C hastalarında idrar kreatinin/serum kreatinin oranı tüm hastalarda 40'ın üzerindeydi. Serum üre/kreatinin oranı ise hastaların ikisinde 20'nin üzerindeydi, bu hastaların birinde ise ABH gelişti.

COVID-19 hastalarının kan gazı incelemesinde hastaların %30,6'sının kan gazı normal, %19,4'ünün alkalozda, %50'sinin ise asidozda olduğu saptandı. Asidozu olanların %88,8'inde metabolik asidoz vardı (tüm hastaların %44,4'ü). ABH olan hastalarda, olmayanlara göre metabolik asidoz daha fazlaydı (%53,8'e karşı %39,1) ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p= 0,299). GFR ile serum bikarbonat seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon (p= 0,006) tespit edildi. ABH olmayan hastalarda, olanlara göre kan gazı daha fazla normal tespit edildi (%39,1'e %15,4) ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p= 0,266). COVID-19 hastalarının kan gazı incelemesine göre ABH sıklığı Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17: COVID-19 hastalarının kan gazı incelemesine göre akut böbrek hasarı sıklığı

Özellikler	Akut böbrek hasarı		x ²	p
	Olan N= 13 n (%)	Olmayan N= 23 n (%)		
Normal	2 (15,4)	9 (39,1)	2,207	0.266
Alkaloz				
Metabolik alkaloz	0	1 (4,3)		
Respiratuar alkaloz	3 (23,1)	3 (13)		
Asidoz				
Metabolik asidoz	7 (53,8)	9 (39,1)	1,084	0.299
Respiratuar asidoz	1 (7,7)	1 (4,3)		

Tablo 4.18 COVID-19 hastalarının serum elektrolit parametrelerine göre akut böbrek hasarı sıklığı

Özellikler	Akut böbrek hasarı		x ²	p
	Olan	Olmayan		
	N= 35*	N= 76**		
Sodyum				
Düşük	11 (31,4)	10 (13,2)	5,215	0.022
Normal	23 (65,7)	66 (86,8)		
Yüksek	1 (2,9)	0	1,679	0.483
Potasyum				
Düşük	5 (14,2)	8 (10,5)	0.363	0.755
Normal	29 (82,9)	67 (88,2)		
Yüksek	1 (2,9)	1 (1,3)	0.361	>0.999
Klor				
Düşük	5 (14,7)	8 (10,6)	0.363	0.755
Normal	24 (70,6)	62 (82,7)		
Yüksek	5 (14,7)	5 (6,7)	1,815	0.321
Kalsiyum				
Düşük	7 (20,6)	11 (14,8)	0.549	0.458
Normal	23 (67,6)	60 (81,1)		
Yüksek	4 (11,8)	3 (4,1)	2,285	0.277
Fosfor				
Düşük	11 (32,4)	12 (16,2)	3,619	0.028
Normal	20 (58,8)	51 (68,9)		
Yüksek	3 (8,8)	11 (14,9)	0.753	0.591
Magnezyum				
Düşük	0			
Normal	32 (94,1)	73 (98,6)		
Yüksek	2 (5,9)	1 (1,4)	1,771	0,233
Albümin				
Düşük	1 (2,9)	2 (2,7)	0.004	>0.999
Normal	31 (91,2)	64 (86,5)		
Yüksek	2 (5,9)	8 (10,8)	0.673	0.667

* Akut böbrek hasarı olan bir hastanın serum klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve albümin düzeyi çalışılmadı

** Akut böbrek hasarı olmayan iki hastanın serum kalsiyum, fosfor, magnezyum ve albümin düzeyi çalışılmadı

Tablo 4.19 COVID-19 hastalarının akut böbrek hasarına göre serum elektrolit düzeyi

Özellikler	Akut böbrek hasarı				p
	Olan		Olmayan		
	Mean±SD	Median (min-max)	Mean±SD	Median (min-max)	
Osmolalite					
(mOsm/kg)	288,0±11,5	287,0 (271-341)	286,8±8,5	287,0 (259,0-319,0)	0,697
Glukoz (mg/dl)	94,4±23,0	89,1 (66,9-188,0)	95,8±25,0	91,5 (65,3-238,2)	0,957
Sodyum (mmol/l)	136,1±4,8	136,0 (125,0-158,0)	137,7±3,0	138,0 (130,0-143,0)	0,001
Potasyum (mmol/l)	4,3±0,9	4,3 (1,8-6,7)	4,5±0,7	4,4 (2,6-6,8)	0,179
Klor (mmol/l)	103,1±5,6	103,1 (89,0-123,0)	102,4±4,4	103,0 (83,0-111,0)	0,785
Kalsiyum (mg/dl)	9,4±0,8	9,3 (7,7-11,5)	9,3±0,6	9,2 (7,2-10,8)	0,581
Fosfor (mg/dl)	4,5±1,2	4,9 (1,7-7,8)	4,6±1,0	4,8 (1,8-6,5)	0,892
Magnezyum (mg/dl)	2,2±0,3	2,1 (1,6-3,24)	2,1±0,3	2,1 (1,5-3,15)	0,655
Albümin (g/l)	42,0±6,1	42,3 (28,3-54)	44,1±5,7	45,3 (25,4-56,4)	0,043

COVID-19 hastalarında en sık görülen serum elektrolit bozuklukları fosfor düşüklüğü (%21), sodyum düşüklüğü (%17,8), kalsiyum düşüklüğü (%16), fosfor yüksekliği (%13,7). ABH olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında fosfor düşüklüğünün ve sodyum düşüklüğünün anlamlı şekilde ABH’de daha sık olduğu saptandı (sırasıyla p= 0,028, p= 0,022). ABH olan ve olmayan grupta kalsiyum düşüklüğü ile fosfor yüksekliğinin sıklığı benzer saptandı. ABH olanlarda klor, kalsiyum, magnezyum yüksekliği daha fazla saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. COVID-19 hastalarının serum elektrolit parametrelerine göre ABH sıklığı Tablo 4.18’de verilmiştir.

Serum sodyum ortanca düzeyi, COVID-19 hastalarında 137±3,0 mmol/l, ABH olanlarda 136±4,8 mmol/l, ABH olmayanlarda ise 138±3 mmol/l tespit edildi. ABH olanlarda sodyum düzeyi anlamlı şekilde düşüktü (p= 0,001). COVID-19 hastalarının ABH’ye göre serum elektrolit düzeyi Tablo 4.19’da verilmiştir. Sodyum düşüklüğü 4. günde (min:0 max:22) meydana geldi.

Sodyum düşüklüğü olan hastaların (n= 23) 17’sinde (%73,9) serum osmolalitesi 280 mOsm/kg’ın altında tespit edildi. Sodyum düşüklüğü olan hastaların yedisinde spot idrar çalışıldı ve bunlardan birinde serum osmolalitesi 280 mOsm/kg’ın altında ve idrar sodyum atılımı 40 mmol/l’nin üzerinde tespit edildi. Serum sodyum düşük olup spot idrar tetkik

edilmeyen 16 hastadan 15'inde ise serum osmolalitesi 280 mOsm/kg'ın altındaydı. Hastaların serum sodyum, osmolalite ve idrar sodyumunun değerlendirilmesi Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20 COVID-19 hastalarının serum sodyum, osmolalite ve idrar sodyumunun değerlendirilmesi

Serum sodyum (mmol/l)	Serum osmolalite (mOsm/kg)						Toplam
	<280 N=26			>280 N=103			
	İdrar sodyumu (mmol/l)		<40 n	İdrar sodyumu (mmol/l)		<40 n	
	Çalışılmayan n	>40 n		<40 n	Çalışılmayan n		>40 n
<135	15	1	1	1	5	0	23
≥135 mmol/l	2	4	3	28	58	11	106
Toplam	17	5	4	29	64	11	129

Beslenmesi azalan hastalarda serum sodyum düşüklüğü anlamlı şekilde daha sık tespit edildi ($x^2= 5,482$, $p= 0,002$). İshal şikâyeti ile serum sodyum düşüklüğü arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($x^2= 1,842$, $p= 0,174$). Fizik muayenede dehidratasyon tespit edilen hastaların ($n= 18$) %33,3'ünde, dehidrate olmayanların ise ($n= 115$) %19'unda serum sodyum düşüklüğü tespit edildi. Sodyum düşüklüğü ile dehidratasyon arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($x^2= 1,889$, $p= 0,2883$).

COVID-19 hastalarının %10,1'inde serum potasyum düşüklüğü görülürken, %1,6'sında potasyum yüksekliği tespit edildi. ABH olan ve olmayan hastalarda potasyum düşüklüğü ya da yüksekliği benzer saptandı. Potasyum düşüklüğü ile gastrointestinal şikayetler varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($x^2= 0,271$, $p= 0,602$). İshal şikâyeti ile serum potasyum düşüklüğü arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($x^2= 0,003$, $p= 0,985$). Kusma şikâyeti ile serum potasyum düşüklüğü arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($x^2= 1,035$, $p= 0,3109$). Beslenmesi iyi olanlarda, olmayanlar ile kıyaslandığında anlamlı şekilde potasyum düşüklüğü daha az tespit edildi ($x^2= 12,26$, $p= <0,001$).

Tablo 4.21 COVID-19 hastalarının ilk başvurudaki serum elektrolit bozuklarının zamanı

Şikâyet ile laboratuvar sonucu arası zaman (gün)			
Özellikler	n	Mean±SD	Median (min-max)
Sodyum			
Düşük	23	4,9±4,8	4,0 (0,0-22,0)
Normal	105	4,3±3,0	3,0 (1,0-17,0)
Yüksek	1	7,0	7,0 (7,0-7,0)
Potasyum			
Düşük	13	7,2±7,2	3,0 (1,0-22,0)
Normal	114	4,4±3,1	3,0 (1,0-17,0)
Yüksek	2	12,0±12,7	12,0 (3,0-21,0)
Klor			
Düşük	14	7,0±5,6	5,5 (1,0-22,0)
Normal	103	4,1±2,7	3,0 (1,0-15,0)
Yüksek	10	10,3±6,9	11,0 (1,0-21,0)
Kalsiyum			
Düşük	20	5,5±6,2	3,0 (0,0-26,0)
Normal	98	4,6±3,2	3,5 (1,0-17,0)
Yüksek	7	5,9±8,7	2,0 (0,0-25,0)
Fosfor			
Düşük	26	4,0±4,0	3,0 (0,0-19,0)
Normal	81	4,4±3,2	3,0 (1,0-17,0)
Yüksek	17	5,0±5,9	2 (0-24)
Magnezyum			
Düşük	0	(-)	(-)
Normal	121	4,3±2,9	3,0 (1,0-17,0)
Yüksek	3	13,0±13,7	10,0 (1,0-28,0)
Albümin			
Düşük	3	11,3±11,8	5,0 (4,0-25,0)
Normal	108	4,4±2,9	3,5 (1,0-17,0)
Yüksek	14	3,4±3,5	2,0 (0,0-13,0)

Serum albümin düzeyi ABH olanlarda olmayanlara göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi (p= 0,048). Serum albümin seviyesi COVID-19 hastalarının %86,4'ünde normal seviyede iken üç hastada (%2,4) düşük olarak tespit edildi. Serum albümin düzeyi ile hastanede takip süresi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (p= 0,001). Ayrıca serum albümin düzeyiyle, IL-6 (p= 0,039), ferritin (p= <0,001), CRP (p= 0,001), ESR (p= 0,017), D-dimer (p= <0,001) düzeyi ve bazal kreatinine göre kreatinin artışı (p= 0,001) arasında da negatif korelasyon tespit edildi. Albümin düzeyiyle serum sodyum düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (p<0,001). Serum albümin düzeyiyle ile idrar albümin/kreatinin oranı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (p= 0,432).

COVID-19 hastalarının %16'sında kalsiyum düşüklüğü, %5,6'sında kalsiyum yüksekliği saptandı. ABH olan hastalarda olmayanlara göre kalsiyum düşüklüğü ve yüksekliği daha fazla tespit edildi, ancak anlamlı fark saptanmadı. Fosfor düşüklüğü 3. günde (min:0, max:19) meydana geldi. ABH olanlarda fosfor düşüklüğü anlamlı şekilde daha fazla saptandı ($p= 0,028$). COVID-19 hastalarının hiçbirinde magnezyum düşüklüğü saptanmazken, hastaların %2,4'ünde magnezyum yüksekliği saptandı. Magnezyum yüksekliği ABH olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla tespit edildi ancak anlamlı fark saptanmadı. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum yüksekliği dışında serum elektrolit yüksekliği genellikle 7. günden sonra görülürken, elektrolit düşüklüklerinin hepsi genellikle şikâyetten sonraki ilk beş günde görüldü. COVID-19 hastalarının ilk başvurudaki serum elektrolit bozuklarının zamanı Tablo 4.21'de verilmiştir.

MIS-C hastalarının hepsinde serum sodyum düşüklüğü görüldü. Sodyum düşüklüğü 5. Günde (min:2 max:9) tespit edildi. ABH olan ve olmayanlarda serum sodyum düzeyinde anlamlı fark tespit edilmedi. MIS-C hastalarının hepsinin idrar sodyumu 40 mmol/l'nin üzerindeydi. Bunun yanında hastalardan üç tanesinin (%60) serum osmolalitesi 280 mOsm/kg'ın altındaydı ve uygunsuz ADH sendromu kriterlerini karşılıyordu. Hastaların üçünde (%60) potasyum düşüklüğü tespit edildi, bunların ikisinde ABH gelişti. Potasyum düşüklüğü 8.günde (min:1 max:17) tespit edildi. ABH olan ve olmayanların serum potasyum düzeyinde anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların üçünde (%60) klor düşüklüğü tespit edildi, bunlardan birinde ABH gelişti. Klor düşüklüğü 5 ± 3 .günde (min:2 max:7) tespit edildi. ABH olan ve olmayanların serum klor düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların dördünde (%80) kalsiyum düşüklüğü tespit edildi, bunlardan birinde ABH gelişti. Kalsiyum düşüklüğü 7 ± 5 .günde (min:2 max:12) tespit edildi. ABH olan ve olmayanların serum kalsiyum düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların üçünde (%60) fosfor düşüklüğü tespit edildi, bunlardan ikisinde ABH gelişti. Fosfor düşüklüğü $2\pm 0,3$.günde (min:1,8 max:2,4) tespit edildi. ABH olanlarda olmayanlara göre serum fosfor düzeyi daha düşüktü ancak anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların hiçbirinde magnezyum düşüklüğü tespit edilmedi. ABH olan ve olmayan hastaların serum magnezyum düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların birinde albümin düşüklüğü 11.günde tespit edildi ve bu hastada ABH gelişti. ABH olan hastalarda serum albümin düzeyi daha düşüktü ancak ABH olmayanlarla kıyaslandığında anlamlı fark tespit edilmedi.

ABH tespit edilen COVID-19 hastalarının ($n= 35$) 17'si ikinci ay, 20'si üçüncü ay kontrole geldi. İkinci ay kontrole gelenlerin yedisinde (%41,1), üçüncü ay kontrole gelenlerin

altısında (%30) ABH devam ediyordu. Başta ABH olmayan (n= 76) hastaların 21'i ikinci ay, 34'ü üçüncü ay kontrole geldi. İkinci ay yapılan kontrolde bu hastaların dördünde (%19), üçüncü ay kontrolde bir hastada (%2,9) ABH tespit edildi. İkinci ay kontrole gelen hastaların hepsinin daha önce bilinen kronik hastalığı vardı. Başta ABH tespit edilen, üçüncü ay kontrole gelen hastaların altısında bilinen bir hastalık yoktu ve birinde (%16,6) ABH devam ediyordu. Herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve ilk başvuruda ABH tespit edilmeyen (n= 14) hastalardan birinde (%7,1) üçüncü ayda ABH tespit edildi.

Tablo 4.22 COVID-19 hastalarının üç aylık tam idrar parametrelerinin değerlendirilmesi

	Tüm hastalar			Kronik hastalığı olmayan *	
	İlk ay N= 100 n (%)	İkinci ay N= 17 n (%)	Üçüncü ay N= 40 n (%)	İlk ay N= 44 n (%)	Üçüncü ay N= 17 n (%)
İdrar dansitesi					
Düşük	36 (36)	6 (35,3)	15 (37,5)	18 (40,9)	7 (41,1)
Normal	27 (27)	5 (29,4)	7 (17,5)	9 (20,4)	4 (23,5)
Yüksek	37 (37)	6 (35,3)	18 (45)	17 (38,6)	6 (35,2)
İdrar glikoz					
Yok	97 (97)	16 (94,1)	39 (97,5)	42 (95,4)	16 (100)
Var	3 (3)	1 (5,9)	1 (2,5)	2 (4,54)	0
İdrar eritrosit					
Yok	80 (80)	13 (76,5)	31 (77,5)	37 (84,1)	15 (93,7)
Var	20 (20)	4 (23,5)	9 (22,5)	7 (15,9)	1 (6,2)
İdrar lökosit					
Yok	91 (91)	14 (82,4)	37 (92,5)	39 (88,6)	16 (100)
Var	9 (9)	3 (17,6)	3 (7,5)	5 (11,3)	0

* Kronik hastalığı olmayan hastalardan hiçbirinde ikinci ayda idrar tetkiki çalışılmadı

COVID-19 hastalarının üç aylık tam idrar parametreleri incelendiğinde idrar osmolalitesinin çoğunda yüksek olduğu görüldü. Hastaların yaklaşık üçte birinde idrar dansitelerinin yüksek, üçte birinde ise düşük olduğu tespit edildi. Bilinen kronik hastalığı olmayan hastalarda benzer sonuçlar elde edildi. COVID-19 hastalarında idrarda glukoz,

eritrosit, lökosit varlığı benzer sıklıkta devam etti. COVID-19 Hastalarının üç aylık tam idrar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.22’de verilmiştir. Kronik hastalığı olmayan hastalarda ise idrarda glukoz, eritrosit, lökosit varlığı üçüncü ayda belirgin şekilde azaldığı tespit edildi.

COVID-19 hastalarının üç aylık takibinde idrar sodyumu hastaların çoğunda 20 mmol/l üzerinde tespit edildi, FENA ise çoğunda birin altında seyretti. Tablo 4.23’te verilmiştir. Kronik hastalığı olmayanda idrar sodyumu 20 mmol/l nin altında ve FENA’nın birin altında olması üçüncü ayda takiplerinde arttığı tespit edildi. Kronik hastalığı olmayan ve başlangıçta idrar sodyumu 20 mmol/l’nin üzerinde olan (n= 32), 26’sının idrar sodyumu 40 mmol/l’nin üzerinde) hastalardan, 13 hastanın üçüncü ay spot idrar incelemesinde, ikisinin idrar sodyumu 20 mmol/l’nin üzerinde (%15,3), 10’unun idrar sodyumu 40 mmol/l’nin üzerinde (%76,9) olduğu tespit edildi. Ayrıca başlangıçta idrar sodyumu 20 mmol/l’nin altında olan iki hastadan birinin idrar sodyumu değeri üçüncü ayda 40 mmol/l’nin üzerinde tespit edildi. Benzer şekilde kronik hastalığı olanlarında dahil edildiği tüm COVID-19 hastalarından başlangıçta idrar sodyumu düzeyi 20 mmol/l’nin üzerinde olan (n= 78), 68’inin idrar sodyumu 40 mmol/l’nin üzerinde) hastalardan 28 tanesinde üçüncü ayda spot idrar incelemesi yapıldı. Biri hariç kalanında (%96,4) idrar sodyumu düzeyi 20 mmol/l’nin üzerinde olduğu hatta bunlardan 25’inin (%92,5) idrar sodyumu düzeyi 40 mmol/l’nin üzerinde tespit edildi.

COVID-19 hastalarının çoğunda idrar potasyum değeri üç ay boyunca 15 mmol/l’nin üzerinde tespit edildi bu durum kronik hastalığı olmayanlarda da benzerdi. COVID-19 hastalarının %22,9’sinin, kronik hastalığı olmayan hastaların ise %22,2’unun, üçüncü ayda idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr’ın üzerinde tespit edildi. Benzer şekilde idrar protein/kreatinin oranı COVID-19 hastalarının %38,9’unda, kronik hastalığı olmayan hastaların ise %33,3’ünde üçüncü ayda yaşa göre yüksek olduğu tespit edildi. Kronik hastalığı olmayan ve COVID-19 olan (n= 34) hastalardan idrar protein/kreatinin oranı başvuruda yüksek olan (n= 14) hastaların sekizinin üçüncü ayda spot idrar incelemesi yapıldı. Üçünde (%37,5) protein/kreatinin oranı yüksek seyretmeye devam etti. Ayrıca başlangıçta protein/kreatinin oranı normal olan (n= 20) hastalardan sekizinin üçüncü ayda spot idrar incelemesi yapıldı ve ikisinde (%25) protein/kreatinin oranı yaşına göre yüksek tespit edildi.

Tablo 4.23 COVID-19 hastalarının üç aylık spot idrar parametrelerinin değerlendirilmesi

Özellikler	Tüm hastalar			Kronik hastalığı olmayan *	
	İlk ay n (%)	İkinci ay n (%)	Üçüncü ay n (%)	İlk ay n (%)	Üçüncü ay n (%)
İdrar osmolalite (mOsm/kg)					
<100	0	1 (16,7)	2 (6,3)	0 (-)	2 (12,5)
100-300	2 (22,2)	1 (16,7)	2 (6,3)	0 (-)	2 (12,5)
>300	7 (77,8)	4 (66,7)	28 (87,5)	5 (100)	14 (87,5)
Toplam	9	6	32	5	18
İdrar sodyum (mmol/l)					
<20	6 (7,1)	1 (14,3)	3 (8,6)	2 (5,8)	3 (16,6)
20-40	10 (11,9)	2 (28,6)	2 (5,7)	6 (17,6)	2 (11,1)
>40	68 (81)	4 (57,1)	30 (85,7)	26 (76,4)	13 (72,2)
Toplam	84	7	35	34	18
Fraksiyonel sodyum atılımı (%)					
<1	59 (71,1)	5 (71,4)	29 (85,3)	25 (73,5)	15 (88,2)
1-2	21 (25,3)	1 (14,3)	2 (5,9)	8 (23,5)	2 (11,7)
>2	3 (3,6)	1 (14,3)	3 (8,8)	1 (2,9)	0
Toplam	83	7	34	34	17
İdrar potasyum (mmol/l)					
<15	3 (25)	2 (33,3)	3 (9,4)	1 (16,6)	2 (12,5)
>15	9 (75)	4 (66,7)	29 (90,6)	5 (83,3)	14 (87,5)
Toplam	12	6	32	6	16
Albümin/ kreatinin (mg/gr)					
<30	65 (75,6)	8 (88,9)	27 (77,1)	29 (82,8)	14 (77,7)
30-300	16 (18,6)	1 (11,1)	7 (20)	6 (17,1)	4 (22,2)
>300	5 (5,8)	0	1 (2,9)	0	0
Toplam	86	9	35	35	18
Protein / kreatinin					
Normal	43 (51,2)	1 (10)	22 (61,1)	20 (58,8)	12 (66,6)
Yüksek	41 (48,8)	9 (90)	14 (38,9)	14 (41,2)	6 (33,3)
Toplam	84	10	36	34	18

* Kronik hastalığı olmayan hastalardan hiçbirinde ikinci ayda idrar tetkiki çalışılmadı

MIS-C tanılı beş hastanın dördü ikinci ay kontrole geldi. Başvuruda ABH tespit edilen iki hasta dahil hiçbirinde ABH görülmedi. Üçüncü ay kontrole gelen iki hastada da ABH tespit edilmedi. MIS-C hastalarının ikisinde ikinci ayda tam idrar tahlili, birinden spot idrar tetkiki yapıldı. Hastaların ikisinde de idrar dansitesi yüksek tespit edildi. Birinde idrarda eritrosit vardır. Diğer tam idrar parametreleri her iki hastada da normaldi. Spot idrar tetkiki incelenen hastanın idrar sodyumu 40 mmol/l'nin üzerinde, FENA birin altında, idrar potasyumu 15 mmol/l'nin üzerinde, albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın altında, idrar protein/kreatinin oranı yaşına göre normal tespit edildi. Üçüncü ayda, bir hastanın tam idrar ve spot idrar incelemesi yapılabildi. Hastanın idrar osmolalitesi yüksek, dansitesi normal tespit edildi. Tam idrar parametrelerinin hepsi normaldi. İdrarda sodyum 40 mmol/l'nin üzerinde, FENA birin altında, idrar potasyumu 15 mmol/l'nin üzerinde, albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın altında, idrar protein/kreatinin oranı yaşa göre normal olarak tespit edildi.

Serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor düşüklüğü tüm COVID-19 hastalarında ve kronik hastalığı olmayan hastalarda üçüncü ayda belirgin şekilde azaldı. Tablo 4.24'te verilmiştir. Serum albümin düşüklüğü kronik hastalığı olmayan hastalarda hiç saptanamazken, kronik hastalığı olan hastalarda ise ilk aydakine benzer şekilde devam ettiği tespit edildi. Kronik hastalığı olmayan hastaların başvuru serum sodyum düzeyi ile üçüncü ay takibindeki serum sodyum, idrar sodyumu düzeyi arasında ilişki tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,0448$, $p=0,28$).

COVID-19 hastalarının üçüncü ay kontrolünde, hastaların %14,5'inde serum kalsiyum yüksekliği, %20'sinde serum fosfor yüksekliği olduğu tespit edildi. Herhangi bir kronik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının da üçüncü ay kontrolünde, hastaların %15'inde serum kalsiyum yüksekliği, %30'ünde serum fosfor yüksekliği olduğu tespit edildi. Kronik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının üç aylık serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi Tablo 4.25'te verilmiştir.

Kronik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının üçüncü ay kalsiyum düzeyi ile ilk başvurudaki idrar dansitesi, spot idrar protein, spot idrar kreatinin, spot idrar albümin/kreatinin oranı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p=0,048$, $p=0,026$, $p=0,023$, $p=0,021$). Kronik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının üçüncü ay kalsiyum düzeyi ile ilk başvurudaki D-dimer, CK-MB, lenfosit düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,022$, $p=0,041$). Kronik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının üçüncü ay kalsiyum düzeyi ile ilk başvurudaki GFR değeri arasında negatif korelasyon, bazal

seviyeye göre kreatinin artışı arasında pozitif korelasyon olsa da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Tablo 4.24 COVID-19 hastalarının üç aylık serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi

Özellikler	İlk ay n (%)	İkinci ay n (%)	Üçüncü ay n (%)
Sodyum			
Düşük	23 (17,8)	7 (18,9)	4 (7,3)
Normal	105 (81,4)	30 (81,1)	51 (92,7)
Yüksek	1 (0,8)	(-)	(-)
Toplam	129	37	55
Potasyum			
Düşük	13 (10,1)	5 (13,2)	1 (1,9)
Normal	114 (88,4)	33 (86,8)	53 (98,1)
Yüksek	2 (1,6)	(-)	(-)
Toplam	129	38	54
Klor			
Düşük	14 (11)	3 (9,1)	3 (6,3)
Normal	103 (81,1)	26 (78,8)	44 (91,7)
Yüksek	10 (7,9)	4 (12,1)	1 (2,1)
Toplam	127	33	48
Kalsiyum			
Düşük	20 (16)	5 (14,3)	1 (1,8)
Normal	98 (78,4)	24 (68,6)	46 (83,6)
Yüksek	7 (5,6)	6 (17,1)	8 (14,5)
Toplam	125	35	55
Fosfor			
Düşük	26 (21)	8 (25)	4 (8)
Normal	81 (65,3)	21 (65,6)	36 (72)
Yüksek	17 (13,7)	3 (9,4)	10 (20)
Toplam	124	32	50
Magnezyum			
Düşük	(-)	(-)	(-)
Normal	121 (97,6)	29 (100)	47 (100)
Yüksek	3 (2,4)	(-)	(-)
Toplam	124	29	47
Albümin			
Düşük	3 (2,4)	2 (6,5)	1 (2,3)
Normal	108 (86,4)	29 (93,5)	40 (90,9)
Yüksek	14 (11,2)	(-)	3 (6,8)
Toplam	125	31	44

Tablo 4.25 Kronik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının üç aylık serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi

Özellikler	İlk ay n (%)	İkinci ay n (%)	Üçüncü ay n (%)
Sodyum			
Düşük	8 (14,3)	0 (-)	0 (-)
Normal	48 (85,7)	1 (100)	20 (100)
Yüksek	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Toplam	56	1	20
Potasyum			
Düşük	3 (5,4)	1 (50)	0 (-)
Normal	52 (92,9)	1 (50)	20 (100)
Yüksek	1 (1,8)	0 (-)	0 (-)
Toplam	56	1	20
Klor			
Düşük	4 (7,4)	0 (-)	0 (-)
Normal	49 (90,7)	0 (-)	20 (100)
Yüksek	1 (1,9)	1 (100)	0 (-)
Toplam	54	1	20
Kalsiyum			
Düşük	4 (7,4)	0 (-)	0 (-)
Normal	44 (81,5)	1 (100)	17 (85)
Yüksek	6 (11,1)	0 (-)	3 (15)
Toplam	54	1	20
Fosfor			
Düşük	7 (13,5)	1 (50)	1 (5)
Normal	37 (71,2)	1 (50)	13 (65)
Yüksek	8 (15,4)	0 (-)	6 (30)
Toplam	52	1	20
Magnezyum			
Düşük	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Normal	52 (100)	1 (100)	19 (100)
Yüksek	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Toplam	52	1	19
Albümin			
Düşük	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Normal	43 (81,1)	2 (100)	14 (82,4)
Yüksek	10 (18,9)	0 (-)	3 (17,6)
Toplam	53	2	17

Benzer şekilde COVID-19 hastalarının üçüncü ay serum kalsiyum düzeyiyle ilk başvurudaki idrar dansitesi, spot idrar kreatinin, spot idrar albümin/kreatinin oranı, idrar

sodyumu düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon görülürken (sırasıyla $p= 0,002$, $p= 0,033$, $p= 0,031$, $p= 0,002$), D-dimer, lenfosit, kalsiyum, serum fosfor, lökosit, trombosit düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p= 0,049$, $p= <0,001$, $p= 0,033$, $p= 0,049$, $p= 0,006$, $p= <0,001$). Kronik hastalığı olan ve olmayan COVID-19 hastalarının üçüncü ayda serum kalsiyum ve P yüksekliğinin, ilk ay ile üçüncü aydaki ABH varlığına göre değerlendirilmesi Tablo 4.26’da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.26 COVID-19 hastalarının üçüncü ay serum kalsiyum ve fosfor yüksekliğinin, kronik hastalıklara ve akut böbrek hasarına göre dağılımı

Özellikler	Akut böbrek hasarı			
	1. ay n	3. ay n	1. ve 3. ay n	Olmayan n
Kronik hastalığı olmayan				
Hiperfosfatemi olan	0	0	1	5
Hiperkalsemi olan	1	0	0	2
Hiperkalsemi ve Hiperfosfatemi olan	0	0	0	0
Hiperfosfatemi ve Hiperkalsemi olmayan	4	1	0	6
Toplam	5	1	1	13
Kronik hastalığı olan				
Hiperfosfatemi olan	1	0	0	2
Hiperkalsemi olan	1	0	1	2
Hiperkalsemi ve Hiperfosfatemi olan	1	0	0	0
Hiperfosfatemi ve hiperkalsemi olmayan	7	0	4	15
Toplam	10	0	5	19

Kronik hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının üçüncü ay serum fosfor düzeyi ile ilk başvurudaki hastanede takip süresi, idrar dansitesi, spot idrar kreatinin, serum albümin, hemoglobin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p= 0,03$, $p= 0,005$, $p= 0,012$, $p= 0,002$, $p= 0,003$). Benzer şekilde COVID-19 hastalarının tümünün üçüncü

aydaki serum fosfor düzeyi ile ilk başvurudaki hastanede takip süresi, idrar dansitesi, spot idrar kreatinin, serum albümin, hemoglobin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p= 0,033$, $p= 0,002$, $p= <0,001$, $p= 0,001$, $p= <0,001$). Ayrıca üçüncü aydaki serum fosfor düzeyi ile, ilk başvurudaki serum ferritin düzeyi, bazal seviyeye göre kreatinin artış oranı, serum fosfor düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p= 0,003$, $p= 0,039$, $p= 0,001$). Kronik hastalığı olmayan hastaların üçüncü ay serum fosfor ya da kalsiyum düzeyi ile üçüncü aydaki GFR değeri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

MIS-C hastalarının, ilk başvurusunda tespit edilen serum elektrolit bozuklukları ikinci ve üçüncü ayda düzeldi. Yalnızca bir hastada üçüncü ay kontrolünde bakılan serum fosfor yüksekliği tespit edildi. Diğer hastaların tüm elektrolit bozuklukları ikinci ve üçüncü ayda düzeldiği tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Viral enfeksiyonlarla ilişkili böbrek hasarı daha önce Parvovirüs B19, Hantavirüs, Hepatit-B virüs, Hepatit-C virüs ve human immunodeficiency virüste “HIV” gösterilmiştir. Bu hasar direk viral tutulumla, immün yanıtı veya inflamasyona bağlı meydana gelebilir (Kormann ve ark. 2020). Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları acil servise başvuran ve diğer servislerde takip edilen COVID-19 ve MIS-C tanılı hastaların başvuru ve takiplerindeki klinik, laboratuvar özellikleri incelendi. Hastaların başvuru ve takibindeki böbrek hasarının sıklığını, tipini ve olası sebeplerini belirlemeyi amaçladık. Çalışmamıza ocak ve mart 2022 tarihleri arasında, 0-18 yıl aralığındaki SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan 130 COVID-19 hastasını ve beş MIS-C hastasını dahil ettik. Çalışmanın yapıldığı dönemde Türkiye’de baskın olan SARS-CoV-2 varyantı Omicron (B.1.1.529) varyantıydı (Global initiative on sharing all influenza data 2022). Ancak SARS-CoV-2 varyantı tiplendirmesi kurumumuzda çalışılmamıştır.

COVID-19 hastalarının %43,8’i (n= 57) kız, %56,2’si (n= 73) erkekti, hastaların ortalama yaşı 56 ay (min:1, max:214) tespit edildi. Shoji ve arkadaşlarının (2022) Omicron varyantı döneminde hastanede yatan çocuk COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada, hastaların ortalama yaşının 6 yıl (min:1, max:12) olduğunu ve %54,2’sinin erkek olduğunu bildirilmiştir. Cohen ve arkadaşlarının (2022) Omicron varyantı döneminde hastanede yatmayan 376 COVID-19 hastası çocuğun incelendiği bir çalışmada ise hastaların ortalama yaşının 3 yıl olduğu, %52,6’sının erkek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın yaş ve cinsiyet dağılımı literatürle bildirilenlerle benzerdi.

Çocuklarda ABH’yi belirlemek için pRIFLE ve KDIGO kriterleri kullanılması önerilmektedir. Her iki kriterin karşılaştırıldığı çalışmalarda pRIFLE ve KDIGO kriterlerinin ABH tanısı koymada yüksek korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Sutherland ve ark. 2015; Nahum ve ark. 2019). Çalışmamızda ABH’yi değerlendirmek için KDIGO ve pRIFLE kriterleri kullanıldı. Ayrıca hastaların yaşa göre kreatinin düzeyi yüksekliği değerlendirildi ve GFR hesaplandı. COVID-19 hastalarında ABH sıklığı her iki kriterde de %31,5 (n= 35) olduğu tespit edildi. ABH olanların %42,9 (n= 15) kız, %57,1’i (n= 20) erkekti. ABH ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p= 0,956). ABH olan hastaların ortalama yaşı 24,8 ay (min:1 max:211) olmayanlarının ise 89,3. Ay (min:1 max:214) tespit edildi. ABH olanların yaşı, olmayanlara göre anlamlı şekilde daha küçüktü (p= 0,005). KDIGO evrelemesine göre hastaların %13,5’inde evre 1, %12,6’sında evre 2, %5,4’ünde evre 3 ABH vardı. PRIFLE

kriterlerine göre hastaların %14,4'ünde evre 1 (risk), %14,4'ünde evre 2 (hasar), %2,7'sinde evre 3 (yetmezlik) ABH tespit edildi. İki kriter kıyaslandığında ABH evrelemesi açısından da aralarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0,926$). Hastaların %16,3'ünde serum kreatinini, yaşa göre normal düzeyin üstünde tespit edildi. Hastaların %20,9'unun GFR değeri (Schwartz hesaplama yöntemine göre) 90 ml/dk/1.73 m²'nin, %6,9'unda ise 60 ml/dk/1.73 m²'nin altındaydı. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastalığı olan 97 çocuğu incelediği çalışmada, KDIGO kriterine göre hastaların %8'inde ABH tespit edilmiş, hastaların %6,2'sinde evre 1, %1'inde evre 2, %1'inde evre 3 ABH gelişmiş, ABH olan hastaların ortanca yaşının 6 olduğu ve %63,5'inin erkek olduğu tespit edilmiş, yaş ve cinsiyetle ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Mohkam ve arkadaşlarının (2021) ileri merkezde takip edilen COVID-19 hastası 71 çocukta yaptığı çalışmada ise pRIFLE kriterine göre hastaların %34,5'inde ABH olduğu ve hastaların %6,9'unda evre 1, %8,6'sında evre 2, %18,9'unda evre 3 ABH olduğu tespit edilmiş, hastaların ortanca yaşının 6,49±5 yıl olduğu (min: 1 ay, max:15 yıl) ve %60'mın erkek olduğu bildirilmiştir. Raina ve arkadaşlarının (2022) 21 yaşından küçük olan ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada ise, ABH olan hastaların ortanca yaşının (5 yıl), ABH olmayanlara (4 yıl) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada KDIGO kriterlerine göre hastaların %10,8'inde ABH geliştiği ve hastaların %6,8'inde evre 1, %1,6'sında evre 2, %2,4'ünde evre 3 ABH olduğu bildirilmiştir. Hastaların %51,8'i erkek olan bu çalışmada da cinsiyetle ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Devrim ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 tanısıyla hastanede takip edilen 115 çocuğu inceledikleri çalışmada ise hastaların %33'ünün serum kreatinin seviyesinin yaşa göre yüksek olduğu tespit edilmiş, böbrek hasarı olduğu düşünülen hastaların (%20,9) ortanca yaşının olmayanlara kıyasla daha küçük (6 yıla karşı 10 yıl) olduğu gösterilmiştir. Sorkhi ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası olan çocukların GFR'sini incelediği çalışmada ise hastaların %66,6'sında GFR 90 ml/dk/1.73 m²'nin altında, %21,3'ünde 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olduğu tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde ABH tanısı için kullanılan kriter, hasta grubunun özelliğine göre ABH sıklığı ve yaş dağılımının farklı olduğu görülmektedir. Çocuklarda ABH tanımı için bir çok kriterin kullanılmasının, ABH insidans ve prevalans çalışmalarında farklılıklara sebep olduğu bilinmektedir (Zappitelli ve ark. 2008). Bizim çalışmamız yatan ve ayaktan takip edilen hataları içermektedir ve çalışmamızda ABH sıklığı bir çok kritere göre değerlendirilmiştir. Bunun literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Çalışmamızda diğer çalışmalarda bildirilenlere göre sıklığı farklı olsada, diğer çalışmalarda bildirilenleri destekler nitelikte en sık evre 1 ABH tespit edilmiştir. Farklılıkların örnekleme farklılığından ve kullanılan kriterlerden dolayı olduğu kanaatindeyiz. COVID-19 hastası

çocuklarda meydana gelen ABH ile hasta yaşının karşılaştırıldığı az sayıda çalışma vardır. Devrim ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışma, çalışmamızda tespit ettiğimiz bulguyu destekler niteliktedir. Buna karşın Raina ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmaya sadece 18 yaş altı değil, 21 yaş altı tüm hastaların dahil edilmesi ve sadece yoğun bakımda takip edilen hastaların incelenmiş olması, çalışmamızdan farklı olarak daha büyük yaş gurubu hastalarda daha sık ABH tespit etmelerine sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda MIS-C tanısı olan hastaların hepsi (n= 5) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 182,4 ay (min:104,7 max:204) tespit edildi. Ahmed ve arkadaşlarının (2020) MIS-C tanılı 662 hastayı değerlendirdiği çalışmada hastaların ortalama yaşının 9,3±0,5 yıl olduğu ve hastaların %52,3'ünün erkek olduğu bildirilmiştir. Feldstein ve arkadaşlarının (2021) MIS-C tanılı 539 hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların ortanca yaşının 8,9 yıl olduğu ve %57,7'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) MIS-C tanılı 110 hastanın değerlendirildiği çalışmasında ise hastaların ortanca yaşının 10,2 yıl olduğu ve %57'sinin erkek olduğu bildirilmiştir. MIS-C, tahmini insidansi 100.000 nüfusta 2 olan ve COVID-19 ile ilişkili nadir bir klinik tablodur (Dufort ve ark. 2020). Çalışmamızda literatürden farklı olarak hastaların hepsi erkekti ve ortanca yaşı literatürde bildirildiğinden daha yüksekti. Bunun çalışmada incelenen hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Beş MIS-C hastasının ikisinde (%40) pRIFLE ve KDIGO kriterlerine göre ABH saptandı. Her iki kritere göre de, ABH olan her iki hastada da evre 1 ABH tespit edildi. Godfred-Cato ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarında ABH sıklığı %18,4 bulunurken, ağır klinikteki hastalarda ABH sıklığının anlamlı şekilde arttığı ve %37,9 olduğu, hastalardan %0,4'ünde diyaliz ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir. Ahmed ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada ise MIS-C hastalarında ABH sıklığı %16,3 bulunmuştur. Lipton ve arkadaşlarının (2021) MIS-C tanısı olan 52 hastayı inceledikleri çalışmada ise KDIGO kriterine göre hastaların %46'sında ABH geliştiği tespit edilmiştir. ABH olanların %58'inde evre 1, %27'sinde evre 2, %15'inde evre 3 ABH tespit edilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) MIS-C tanısı olan 55 hastayı inceledikleri çalışmada KDIGO kriterine göre ABH sıklığı %18,2 tespit edilmiştir. ABH olanların %40'ında evre 1, %20'sinde evre 2, %40'ında evre 3 ABH tespit edilmiştir. Sezer ve arkadaşlarının (2022) MIS-C tanısı olan 123 hastanın incelendiği çalışmasında ise ABH sıklığının %22,8 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada klinik ağırlaştıkça, serum kreatininin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ABH sıklığı literatüre göre daha yüksekti ancak ABH evresi literatürdekine benzer şekilde çoğunlukla evre 1'deydi. ABH sıklığının fazla olmasının sebebi çalışmamızdaki örneklem sayısının literatürdeki

çalışmalara göre daha az olması olabilir. Çalışmamızda ABH olan hastaların ortanca yaşı 188,6 ay (min:182,4, max:194,7) olarak tespit edildi. MIS-C hastalarında, ABH ile yaş arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p= 0,563). Lipton ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada ABH olan hastaların %54'ünün erkek olduğu ve ABH olanların ortanca yaşının 10 yıl olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ABH olanların yaşı, olmayanlara göre (4 yıl) anlamlı olarak daha büyük olduğu bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada ise ABH olan hastaların %45'inin erkek olduğu ve ABH olan hastaların ortanca yaşının 8,7 yıl olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ABH ile hasta yaşı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada ABH olan hastaların %51'inin erkek olduğu ve cinsiyetle ABH arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir Bu çalışmada ABH olanların ortanca yaşının (9 yıl) , olmayanlara (10,5 yıl) kıyasla daha küçük olduğu ancak aralarında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında ABH olan MIS-C hastalarının yaş dağılımının çalışmalara göre farklı olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda, MIS-C hastalarının ortanca yaşında olduğu gibi ABH olan MIS-C hastalarının da ortanca yaşı literatüre göre yüksekti. Bu farklılığın çalışmamızdaki örneklem sayısının diğer çalışmalara kıyasla az olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

COVID-19 hastalarının %96,9'unda (n= 126) başvuru sırasında en az bir şikâyet vardı. En sık şikayetlerin sırasıyla ateş (%66,9), öksürük (%44,6), beslenmede azalma (%40), kusma (%32,3), ishal (%23,3), nöbet (%17,7) olduğu tespit edildi. Nefes darlığı şikâyeti hastaların yalnızca %6,9'una vardı. Stokes ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada, COVID-19 hastası olan 69703 çocuktan 17877'inde (%25,6) en az bir semptom olduğu ve semptomu olan hastalardan %40,1'inde öksürük, %38,3'ünde ateş, %13,8'inde nefes darlığı, %13,5'inde ishal, %10,2'sinde bulantı kusma, %7,4'ünde ise karın ağrısı olduğu bildirilmiştir. 2022 yılı başından beri tüm dünyada en sık görülen Omicron varyantında, önceki varyantlara göre COVID-19 hastalığının klinik özellikler değişmiştir (Wolter ve ark. 2022). Setiabudi ve arkadaşlarının (2022) Omicron varyantının, çocuk hastalardaki klinik özelliklerini değerlendirildiği çalışmada, hastanede takip edilen 13 yaşından küçük olan 138 hastada şikayetlerin sıklık sırasında göre sırasıyla ateş (%61), öksürük (%57), kusma (%26), nefes darlığı (%31), nöbet (%31) ve ishal (%25) olduğu bildirilmiştir. Cohen ve arkadaşlarının (2022) hastane yatışı gerekmeyen 15 yaşından küçük olan, Omicron varyantı pozitif tespit edilen 376 çocuk hastada yaptıkları çalışmada ise hastaların %86,4'ünde ateş, %53,4'ünde öksürük, %19,7'sinde kusma, %11'inde ishal, %8,5'inde solunum sıkıntısı şikâyeti olduğunu ve %38'inde beslenmenin azaldığını bildirmiştir. Omicron varyantının klinik özellikleriyle ilgili literatür bilgisi henüz

kısıtlıdır. Çalışmamıza hastaneye yatan ve yatmayan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak 18 yaşına kadar tüm çocukların dahil edilmiş olmasının literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Çalışmamızda literatürde bildirildiği gibi en sık şikâyetlerin ateş ve öksürük olduğu tespit edildi. Üçüncü sıklıkta beslenmenin azalması şikâyeti olduğunu tespit ettik. Hastaların beslenme durumlarının incelendiği çalışma az sayıda yapılmış olup, bulgularımızın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Çalışmamızda literatürle kıyaslandığında ishal, kusma şikâyeti sıklığı daha fazla tespit edilmiştir. Bunun örneklem farklılığından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda en az bir şikâyeti olan hastalarla, hiçbir şikâyeti olmayan hastalar kıyaslandığında, ABH ile şikâyet varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Beslenmesi azalan hastalarda ABH sıklığı anlamlı şekilde daha sık tespit edildi ($p= 0,041$). Beslenmesi azalan hastalarda, beslenmenin azalma derecesi ile ABH sıklığı arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Diğer şikâyetlerle ABH gelişmesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası olan 97 çocuğu inceledikleri çalışmada hastaların %70,1'inde ateş, %48,5'inde gastrointestinal şikâyetler, %21,6'sında öksürük şikâyeti olduğu bildirilmiştir. Çalışmada hiçbir şikâyetle ABH sıklığı arasında ilişki bulunamamış ancak ABH olan hastaların %50'si gastrointestinal şikâyetle başvurduğu tespit edilmiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası olan 423 çocuğu inceledikleri çalışmada ise hastaların %15,3'ünde ishal ve/veya kusma şikâyeti olduğunu bildirilmiştir. Beslenme durumunun ve dehidratasyonun incelenmediği bu çalışmada ishal ve kusması olan hastalarda anlamlı olarak ABH sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Diğer şikâyetlerle ABH sıklığı arasında anlamlı fark belirtilmemiştir. Çalışmamızda ishal veya kusma şikâyeti olanlarda ABH sıklığı yüksek çıkmamıştır. Bununla beraber beslenmede azalma şikâyeti, ishal ya da kusma şikâyetinden daha fazla tespit edilmiştir. Bu durum gastrointestinal şikâyetlerden bağımsız olarak hastalarda beslenmesinin bozulduğunu göstermektedir.

COVID-19 hastalarının başvuru muayenesinde en sık bulguların sırasıyla taşikardi (%33,3), solunum seslerinde ral %24,6), takipne (%21,5), dehidratasyon (%14,6), mukoza kuruluğu (%13,8) cilt kuruluğu (%12,3), ateş (%10,8) olduğu tespit edildi. Shoji ve arkadaşlarının (2022) hastaneye yatan Omicron varyantı olduğu bilinen 389 çocuk hastada yapılan çalışmada, hastaların %1,8'inde pnömoni olduğu tespit edilmiştir. Literatürde COVID-19 çocuk hastalarının fizik muayene bulgularının bildirildiği çalışma çok az sayıdadır. Çalışmamızda fizik muayene bulgularının ABH gelişmesiyle ilişkisinin incelenmiş olması ve fizik muayene bulgularının sıklığının bildirilmiş olmasının literatüre katkı sağlayacağı

kanaatindeyiz. Dehidratasyon tespit edilen hastalarda ABH anlamlı şekilde daha sık görüldü ($p=0,001$). Benzer şekilde mukoza veya cilt kuruluğu olanlarda ABH anlamlı şekilde daha sık görüldü ($p=0,001$, $p=0,035$). Diğer fizik muayene bulgularıyla ABH sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Çocuklarda ABH sıklıkla hipovolemi zemininde geliştiği bilinmektedir (Kellum ve ark. 2021; Ruas ve ark. 2022). Çalışmamızda da ABH olan hastalarda dehidratasyonun, dehidratasyon bulgularının ve dehidratasyona sebep olabilecek beslenme azalmanın anlamlı şekilde daha sık olduğu tespit edilmiş olması, COVID-19 hastası olan çocuklarda ABH'nin hipovolemi zemininde geliştiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda MIS-C tanısı olan hastaların hepsinde en az bir şikâyet vardı. Hastaların şikâyeti sırasıyla ateş (%100), döküntü (%80), beslenme azalma (%80), ishal (%80), kusma (%60), konjonktivit (%60), nörolojik şikâyetlerdi (%20). Ahmed ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarının hepsinde ateş, %56,2'sinde döküntü, %73,7'sinde ishal, %68,3'ünde kusma, %51,8'inde konjonktivit, %11'inde iştah azalması, %10'unda nörolojik şikâyetler olduğu bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarının %89,1'inde gastrointestinal şikâyetler, %94,5'inde ateş, %49,1'inde döküntü, %14,5'inde miyalji, %12,7'sinde öksürük, olduğu bildirilmiştir. Feldstein ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada ise MIS-C hastalarının hepsinde ateş olduğu, %55'inde konjonktivit, %59'unda döküntü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde ateş ve gastrointestinal şikâyetlerin sık olduğu tespit edildi. Literatürde MIS-C hastalarının beslenme durumu ile ilgili çalışma azdır, çalışmamızda ise hastaların %80'inde beslenmenin azaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların şikâyetleriyle ABH sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ancak ABH olan hastaların her ikisinde de beslenme azalma, ishal ve kusma vardı. Basalely ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada da ABH olan hastaların hepsinde gastrointestinal şikâyetlerin ve ateş şikâyetinin olduğu ancak hastaların şikâyetiyle ABH sıklığı arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada da benzer şekilde ishal, kusma, solunum güçlüğü şikâyeti, ABH olanlarda daha sık olduğu ancak ABH gelişimi ile şikâyetler arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da literatürde bildirildiği gibi MIS-C hastalarında şikâyetlerle ABH sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bunun yanında çalışmamızdaki hasta sayısının az olması istatistik analiz yapmamızı kısıtlamıştır.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının %43,8'inde daha önce bilinen herhangi bir kronik hastalık yoktu. ABH sıklığı kronik hastalığı olanlarda (%34,3), olmayanlara (%27,2) göre daha sık tespit edildi ancak aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. COVID-19 hastalarının

%33,1'inin başvuru öncesinde kullandığı en az bir ilaç vardı. Başvuru öncesi steroid ya da antibiyotik kullananlarda ABH daha sık gelişse de önceden ilaç kullanımıyla ABH sıklığı arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Yetişkin COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda kronik hastalığı olan hastalarda ABH sıklığı anlamlı şekilde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yetişkin COVID-19 hastaları için kronik hastalığı olmak, ABH için risk faktörü olarak belirlenmiştir (Bowe ve ark. 2020). Hastanede yatma ihtiyacı olan yetişkin COVID-19 hastalarında başta hipertansiyon ve diyabetis mellitus gibi kronik hastalıkların daha sık olması, hastanede yatan COVID-19 hastalarında ABH sıklığının fazla olmasının sebebi olarak düşünülmüştür (Şahin 2021; Ünal 2021). COVID-19 hastalarında meydana gelen böbrek hasarında, kronik hastalıkların ne derece rolü olduğu ile ilgili çalışma çocuk hastalarda az sayıda bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası olan 97 çocuğu inceledikleri çalışmada hastaların %24,7'sinde, ABH olanların ise %37,5'inde daha önce bilinen en az bir kronik hastalık olduğu bildirilmiştir ancak ABH sıklığı ile kronik hastalık sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası olan çocukları inceledikleri çalışmada ise ABH olan hastaların %26'sında bilinen en az bir kronik hastalık olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada da ABH sıklığıyla kronik hastalık varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Raina ve arkadaşlarının (2022) 21 yaşından küçük ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada ise solunum, kardiovasküler, endokrin, hematolojik hastalığı olan hastalarda anlamlı olarak ABH sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Onkolojik, nörolojik, gastrointestinal hastalık yada obezite varlığıyla ABH gelişmesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Raina ve arkadaşlarının (2022) çalışmayı sadece yoğun bakımda yatan hastalarda yapmış olmaları ve 21 yaş altı hastaların çalışmaya dahil edilmesi çocuk COVID-19 hastalarında ABH gelişmesinin kronik hastalıklarla ilişkisini net şekilde göstermemektedir. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde, ABH sıklığı kronik hastalıkları olanlar ile olmayanlarda benzer tespit edilmiştir. Bulgularımız COVID-19 hastalarında gelişen ABH'nin, kronik hastalık sahibi olmaktan bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda MIS-C tanısı olan hastalardan biri hariç diğerlerinde (%80) bilinen herhangi bir kronik hastalık yoktu. Hastalardan birinde (%20) obezite tespit edildi. MIS-C hastalarından birinde başvuru öncesi ilaç kullanımı öyküsü vardı (NSAI). Bu hastada takip sırasında ABH gelişmedi. Ahmed ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada ise MIS-C hastalarının %48'inde bilinen kronik hastalık olduğu ve hastaların %50,8'inde obezite, %26,5'inde solunum yolu hastalığı (en sık astım) olduğu bildirilmiştir. Feldstein ve

arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada ise hastaların %30,9'unda bilinen en az bir kronik hastalık olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da hastalarda en sık obezite (%36,2) ve solunum hastalığı (%13,4) olduğu bildirilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarında ABH gelişmesi ile daha önce bilinen kronik hastalık sahibi olma arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda MIS-C hastalarının sayısının az olması istatistik çalışmalarının yapılmasını kısıtlamıştır ancak literatür bilgilerini destekler şekilde hastalarımızda en sık eşlik eden hastalık olarak obezite tespit edilmiştir. ABH ile kronik hastalıklar arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda incelediğimiz COVID-19 hastalarının %35,4'ü ayaktan takip edildi. Hastaların %15,4'ü acil serviste kısa süreli, %44,6'sı çocuk servisinde, %4,6'sı yoğun bakımda yatırılarak takip edildi. COVID-19 hastaları, hastanede 5. gün (min:1, max:14) takip edildi. Serviste takip edilen hastalardan %63,1'inde oksijen desteği ihtiyacı olmadı, hastalardan %20,2'sine serbest oksijen, %10,7'sinde yüksek akışlı oksijen verildi ve %6'sında entübasyon ihtiyacı oldu. Setiabudi ve arkadaşlarının (2022) hastanede yatan 138 Omicron varyantı pozitif çocuk hastaları inceledikleri çalışmada, hastaların %88'inin serviste takip edildiği, %4'ünün yoğun bakımda takip edildiği ve hastaların hastane yatış süresinin 2 gün (min:0, max:30) olduğu bildirmiştir. Bu çalışmada hastaların %14'sinin oksijen desteği aldığı, %1'inde yüksek akışlı oksijen ihtiyacı, %5'inde entübasyon ihtiyacı olduğunu bildirmiştir. Abdullah ve arkadaşlarının (2022) Omicron varyantı tespit edilen ve %79'unun 19 yaşından küçük olan tüm yaş grubundan 466 hastayı inceledikleri çalışmada ise hastanede yatarak takip süresinin $4\pm 3,7$ gün olduğunu ve altı çocuk hastada (%1,2) yoğun bakım ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Shoji ve arkadaşlarının (2022) hastaneye yatan Omicron varyantı olduğu bilinen 389 çocuk hastayı inceledikleri çalışmada hastaların 5 gün (min:3, max:8) hastanede takip edildiği, %1,5'inde yoğun bakım yatış ihtiyacı olduğu bildirmiştir. Bu çalışmada hastaların %7,2'sinde oksijen ihtiyacı olduğu, %0,5'inde entübasyon ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Doenhardt ve arkadaşlarının (2022) Omicron varyantı pozitif 15708 çocuğu incelediği çalışmada ise hastalardan %4,2'sinin solunum desteği ihtiyacı duyduğu, %2,4'ünde invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Çalışma grubumuzda ayaktan takip edilen hastalar da dahil edilmiş olmasına rağmen yoğun bakım yatışı sıklığının ve solunum desteği uygulanan hasta sıklığının literatürde bildirilenden fazla olmasının sebebinin, çalışmamızın yapıldığı merkezin üçüncü basamak ileri bir merkez olması ve yoğun bakım servisinin bölgede en büyük çocuk yoğun bakım merkezi olması kanaatindeyiz. Benzer çalışmalar çoğunlukla hastanede yatan hastaları incelemiştir,

çalışmamızda ayaktan takip edilen hastaların da incelenmiş olması literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda hastanede yatarak takip edilen COVID-19 hastalarında ABH sıklığı (%41), ayaktan takip edilen hastalara kıyasla (%22,8) daha fazlaydı ancak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Yatan hastalar içinde yoğun bakım ihtiyacı olanlarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde ABH sıklığı (%83,3) daha fazla görüldü ($p= 0,038$). Oksijen ihtiyacı olanlar ile olmayanlar arasında ABH sıklığı arasında anlamlı fark tespit edilmezken entübasyon ihtiyacı olanlarda, olmayanlara göre ABH sıklığı anlamlı şekilde daha fazla görüldü ($p= 0,005$). ABH olan ve olmayan hastaların hastane takip süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Mohkam ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında ABH olan COVID-19 çocuk hastalarının, ABH olmayanlara göre yoğun bakım yatış sıklığının (%35'e karşı %16,1) ve solunum desteği alma sıklığının (%30'a karşı %15,6) daha fazla olduğunu göstermiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada ABH olanlarda, olmayanlara göre daha fazla inotrop, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ABH olanların olmayanlara göre anlamlı şekilde daha uzun süre hastane takibi olduğu gösterilmiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada da yoğun bakım yatışıyla ve hastalığın ağırlık derecesiyle ABH sıklığının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Raina ve arkadaşlarının (2022) çocuk yoğun bakımda takip edilen 21 yaşından küçük 2546 COVID-19 hastasını inceledikleri çok merkezli çalışmada ise hastaların %10,8'inde ABH geliştiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada ABH olan hastaların, olmayanlara göre yatış süresinin anlamlı şekilde daha uzun, solunum desteği ihtiyacının ve kardiyovasküler destek ihtiyacının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ABH evresi arttıkça yatış süresinin anlamlı şekilde uzadığı, daha fazla solunum ve kardiyovasküler destek ihtiyacının olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da literatürde bildirileni destekler şekilde ABH sıklığı yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı ile artmaktadır. Yetişkin çalışmalarında ABH gelişen hastalarda, yoğun bakım, mekanik ventilasyon ve vazopressör ihtiyacının daha fazla olduğu bildirilmiştir (Şahin 2021). Çocuk hastalarda da benzer bulguların tespit edilmesi, COVID-19 hastalarında ABH gelişmesi halinde, yaştan bağımsız olarak ileri destek tedavisi ihtiyacının olduğunu göstermektedir. COVID-19 olmayan çocuk hastalarda da ABH gelişenlerde mortalite, yoğun bakım yatışı riskinin arttığı ve daha uzun süre hastane yatışı ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ABH gelişmesi, yoğun bakımda yatmayan hastalarda dahi artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hoste ve ark. 2018). Çalışmamızda,

yalnızca bir hastanın takip sırasında hayatını kaybetmesi sebebiyle mortalite ile ilişkili analizler yapılamamıştır.

COVID-19 hastalarından yatırılarak takip edilenlerden %77,4'ü yatışı sırasında en az bir ilaç tedavisi aldı. En sık kullanılan ilaçlar antibiyotik (%50) ve steroid (%22,6) idi. Kullanılan antibiyotiklerin çoğunluğu (%85'i) nefrotoksik yan etkisi olduğu bilinen antibiyotiklerdi. En sık kullanılan antibiyotikler sırasıyla %54,8 piperasilin-tazobaktam, %21,4 sefalosporin, %21,4 ampisilin-sulbaktandı. Hastaların %4,8'inde amikasin, %2,4'ünde vankomisin kullanımı vardır. ABH sıklığı ilaç kullananlarda (%37), kullanmayanlara göre (%28,5) daha fazla tespit edildi ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde antibiyotik kullananlarda ABH sıklığı (%42), kullanmayanlara (%26,4) göre daha fazlaydı ancak istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Servis takibi sırasında iki hastaya kemoterapi uygulandı, her iki hastada da ABH gelişti ancak örneklem sayısının az olması istatistiksel analiz yapmamızı kısıtladı ve kemoterapi kullanımıyla ABH gelişmesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Basalely ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada COVID-19 hastası olan çocukların %31'inde NSAİ, %16'sında steroid, %15'inde antibiyotik kullanımı olduğu ve ABH olanlarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla nefrotoksik antibiyotik (vankomisin) kullanıldığı bildirilmiştir. Diğer ilaçlarla (IVİG, anakinra, hidrosiklorokin, remdesivir) ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Hastanede yatan çocuklarda ABH'nin sık sebebinin nefrotoksik ilaç kullanımı olduğu bilinmektedir. Hastanede yatan hastalardan nefrotoksik ilaçlara maruz kalanlarda, %30 sıklığında ABH geliştiği bildirilmiştir (Gist ve ark. 2022). Çocuklarda en sık kullanılan nefrotoksik antibiyotiklerin piperasilin-tazobaktam ve vankomisin olduğu bildirilmiştir (Kalligeros ve ark. 2019). Çalışmamızda da literatürde bildirilenleri destekler şekilde ilaç kullananlarda ABH daha sık gelişti ancak ilaç kullanmayan hastalarda da benzer sıklıkta ABH gelişmiş olması COVID-19 hastalarında ABH gelişmesinin sadece ilaç kullanımıyla açıklanamayacağını göstermektedir. Çalışmamızda, literatürde bildirilenden daha sık antibiyotik tedavisi alan hasta olmasına rağmen ABH sıklığı ile antibiyotik kullanımı arasında da anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda MIS-C tanısı olan hastalarının hepsi serviste 11 gün (min:6 max:14) yatırılarak takip edildi. ABH olan ve olmayan hastaların servis takip süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. MIS-C hastalarının hepsi yatışı sırasında antibiyotik tedavisi aldı, bu hastalardan dördünde (%80) nefrotoksik olduğu bilinen antibiyotik kullanımı vardı. En sık kullanılan antibiyotik (%75) sefalosporinlerdi. Hastaların hepsi enoksoparin sodyum, steroid, NSAİ, IVİG tedavisi aldı. Hastalardan hiçbiri oksijen desteği almadı. Ahmed ve arkadaşlarının

(2020) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarının hastanede yatış süresi $7,9\pm 0,6$ gün olarak bildirilmiştir. Hastaların %71'inin yoğun bakımda takip edildiği, %22,2'sinde mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Hastaların %76,4'ü IVIG, %52,3 inotrop, %52,3'ü steroid, %16,8'i antibiyotik, %25'i antikoagülan, %16,8'i NSAİ tedavisi almıştır. Feldstein ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada ise MIS-C hastalarının %77'ine IVIG, %69,4'üne steroid, %28,1'ine antikoagülan, %14,1'ine NSAİ tedavisi verildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %73,8'inin yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve %56,2'sinde solunum desteği uygulandığı, %17,6'sında mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Hastaların %1,9'unun öldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda örneklem sayısının az olması literatürden farklı bulgu elde etmemize neden olduğu kanaatindeyiz. Basalely ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarının %18,2'sinde ABH olduğu ve %89'unda IVIG, %63'ünde steroid, %67'sinde NSAİ, %13'ünde nefrotoksik antibiyotik kullanımı olduğu bildirilmiştir. Çalışmada nefrotoksik ilaç kullanımıyla ABH sıklığının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiş ancak diğer tedavilerle ABH sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu çalışmada ABH olan hastaların olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla yoğun bakım, inotrop, ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarının takip sırasında %30'unda ABH olduğu ve %82'sinin steroid, %70'inin IVIG, %25'inin NSAİ kullandığı, nefrotoksik antibiyotik kullanımının etken maddeye göre %4 vankomisin, %5 gentamisin, %23 amikasin, %2 trimetoprin-kotrimaksazol olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ilaçlarla ABH gelişmesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. ABH gelişen hastaların diğerlerine kıyasla, anlamlı şekilde daha fazla yoğun bakım, entübasyon ve inotrop ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların hepsinde aynı tedavilerin uygulanmış olması ve hasta sayısının az olması ABH ile ilaç kullanımını istatistiksel olarak kıyaslamamıza engel olmuştur. Ancak literatürde bildirildiğinden daha sık ABH tespit etmiş olmamız, yine literatürde bildirildiğinden daha sık nefrotoksik ilaç kullanımından kaynaklanmış olabilir.

COVID-19 hastalarının %9,4'ünde CK-MB yüksekliği, %28,6'sında proBNP yüksekliği tespit edildi. Hiçbir hastada troponin T yüksekliği tespit edilmedi. Kardiyak belirteçlerin yüksekliği ile ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Pandeminin erken döneminde (Cui ve ark. 2020) yaptıkları meta-analizde, COVID-19 hastası çocukların %27'sinde (53/196) CK-MB yüksekliği olduğunu bildirilmiştir. İrfan ve arkadaşlarının (2021) 9335 çocuk COVID-19 hastasının verisini inceledikleri meta-analiz çalışmasında da hastaların %47,8 inde (211/441) proBNP, %34'ünde (239/703) troponin, %28'inde (82/293) CK-MB

yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kardiyak belirteçlerin sadece ilgili şikâyeti olan hastalarda tetkik edilmiş olmasına rağmen, diğer çalışmalarda bildirilenleri destekler şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Guner Ozenen ve arkadaşlarının (2022) yaptıkları çalışmada ise bilinen kalp hastalığı olmayan ve hastanede yatan 412 COVID-19 tanılı çocuk hastanın %1,7'sinde troponin I yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada troponin I yüksekliği olan hastaların %85,8'inde elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografide (EKO) miyokardit bulgusu olduğu gösterilmiştir. Bu sebepten dolayı COVID-19 hastası olan çocuklarda kalp hasarı ve kalp yetmezliği beklenmektedir. Kalp yetmezliğine bağlı böbreklerin iskemisi, ABH sebeplerinden olsa da çalışmamızda ABH ile kardiyak belirteçlerin yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişkili saptanmadı. Bunun sebebi çalışmamızda kardiyak belirteçlerin incelendiği örneklem sayısının az olması olabileceği gibi, COVID-19 ile ilişkili ABH'nin kalp hasarından bağımsız geliyiyor olması da olabilir.

MIS-C hastalarından hiçbirinde CK-MB ya da troponin T yüksekliği tespit edilmedi. Bunun yanında hastaların %80'inde proBNP yüksekliği mevcuttu. Godfred-Cato ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarının %40,6'sında kardiyak disfonksiyon tespit edilmiş ve hastaların %43,2'sinde BNP, %30,9'unda troponin yüksekliği tespit edilmiştir. Feldstein ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada ise MIS-C hastalarının %56'ında kardiovasküler disfonksiyon olduğu ve hastaların %60'ında troponin, %73'ünde BNP yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ABH olan MIS-C hastalarının proBNP ortalama düzeyi, ABH olmayanlara göre daha yüksek olsa da anlamlı bir yükseklik tespit edilmedi. Veraldi ve arkadaşlarının (2022) yaptıkları çalışmada MIS-C hastalarında klinik kötüleşme ile proBNP düzeyinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) MIS-C hastalarını incelediği çalışmada ABH olan hastaların proBNP düzeyinin, olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ancak troponin seviyesi ile ABH gelişmesi arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların EKO incelemesinde kalp yetmezliği bulgusu sıklığı ABH olanlarda (%55), olmayanlara kıyasla (%38) daha fazla tespit edilmiş ancak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. MIS-C'nin ağır komplikasyonlarından başında kalp hasarı gelmektedir. COVID-19'in aktif dönemindeki kalp hasarına göre MIS-C'de daha fazla kalp hasarı olduğu gösterilmiştir (Melit ve ark. 2022). Literatürde bildirildiği gibi Çalışmamızda da ABH ve kalp hasarının MIS-C hastalarında sıklıkla geliştiği ancak kalp hasarından bağımsız olarak ABH'nin gelişebildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının koagülasyon parametreleri ve akut faz reaktanları incelendiğinde, hastaların %78,9'unda prokalsitonin, %62,5'inde D-dimer,

%50,4'ünde ESR, %49,6'sında CRP, %33,3'ünde IL-6, %22,9'unda ferritin, %6,3'ünde fibrinojen yüksekliği olduğu tespit edildi. Hastaların %17,7'sinde fibrinojen düşüklüğü tespit edildi. aPTT hastaların tamamında, INR ise %95,4'ünde normal tespit edildi. Hastaların hiçbiri dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) kriterini karşılamadı. Cui ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları çalışmada COVID-19 hastası çocukların %40,8'inde prokalsitonin, %18,8'inde CRP, %12,1'inde D-dimer yüksekliği olduğu bildirilmiştir. İrfan ve arkadaşlarının (2021) yaptıkları çalışmada ise COVID-19 hastası çocukların %47,7'sinde CRP, %47'sinde ferritin, %38,3'ünde D-dimer, %38,4'ünde fibrinojen, %29,6'sında ESR, %15,6'sında prokalsitonin, %12'sinde IL-6 yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Meliç ve arkadaşlarının (2022) yaptıkları çalışmada ise COVID-19 hastası çocukların %26'sında D-dimer, %17,39'unda IL-6 yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Çocuk hastalarda yapılan çalışma literatürde henüz az sayıda olsa da, yetişkinlerde yapılan çalışmalar sonucu SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı özel bir pıhtılaşma bozukluğu meydana geldiği düşünülmektedir. Endotel hasarı zeminde olduğu düşünülen ve pıhtılaşmaya yatkınlıkla sonuçlanan bu pıhtılaşma bozukluğunun SARS-CoV-2'ye bağlı solunum sıkıntısı ve organ hasarında ana rol oynadığı düşünülmektedir (Libby ve Lüscher 2020; Lowenstein ve Solomon 2020). Artmış inflamasyon ve kompleman aracılı endotel hasarı meydana geldiği yetişkinlerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Magro ve ark. 2020; Yu ve ark. 2020). Endotel hasarı sonrası pıhtılaşma kaskadının aktifleştiği, fibrinojenin fibrine dönüşmesiyle oluşan pıhtının olduğu bilinmektedir. Pıhtının eritilmesi sonucu D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin ortaya çıkmaktadır (Hall 2015). Çalışmamızda da literatürdeki verileri destekler şekilde COVID-19 hastası çocuklarda, inflamasyon ve pıhtılaşma belirteçlerinin sıklıkla yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda sıklıkla fibrinojen düşüklüğü olduğu ancak bu hastalarda DIK kriterlerinin karşılanmadığı tespit edildi. D-dimer yüksekliğinin akut faz reaktanı olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonu dışında pnömonisi olan çocuklarda da meydana geldiği gösterilmiştir (Durmaz ve ark. 2016; Yalaki ve ark. 2018). Ancak çalışmamızda D-dimer yüksekliğinin yanında fibrinojen düşüklüğünün sıklıkla tespit edilmiş olması, COVID-19 hastalarında D-dimer yüksekliğinin sadece akut faz reaktanı olarak değil artmış fibrin yıkımına bağlı olarak da yükseldiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum D-dimer düzeyi ABH olanlarda, olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,047$). Fibrinojen düzeyi ABH olanlarda, olmayanlara kıyasla daha düşük tespit edildi ($p=0,035$). Ferritin düzeyi ile hastaların GFR düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($p=0,018$). Benzer şekilde ferritin düzeyiyle, kreatinin artış derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,001$). Andrade Sierra ve arkadaşlarının

(2022) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada hastaneye başvuru sırasında ABH olan hastalarda, olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde artmış D-dimer ve prokalsitonin yüksekliği olduğu ancak her iki grupta CRP ve ferritin düzeyinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların takibinde 6-12. günlerde, evre 2-3 ABH olan hastaların serum ferritin, prokalsitonin, D-dimer düzeyi evre 1 ABH olanlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Schnabel ve arkadaşlarının (2022) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ABH olan hastalarda, olmayanlara kıyasla fibrinojen düzeyinin daha düşük, prokalsitonin düzeyinin daha yüksek olduğu ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilemediği bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada COVID-19 hastası çocukların serum fibrinojen düzeyinin ABH olanlarda daha düşük, D-dimer ve CRP düzeyinin ise daha yüksek olduğu ancak bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada ise COVID-19 hastası çocukların serum CRP düzeyi ABH olanlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 ilişkili trombotik mikroangiopati varlığının incelediği bu çalışmada kompleman aktivasyonu göstergesi sC5b9 düzeyi incelenmiştir. COVID-19 hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde sC5b9 düzeyinin yüksek olduğu ayrıca ABH gelişen COVID-19 hastalarında, ABH olmayanlara kıyasla daha yüksek sC5b9 düzeyinin olduğu bildirilmiştir. ABH olan dokuz hastadan yedisinin, trombotik mikroangiopati kriterlerinin hepsini sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada serum sC5b9 düzeyiyle ferritin, CRP, fibrinojen, D-dimer düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada endotel hasarı belirteci olarak ölçülen IL-8 düzeyinin, COVID-19 kliniği ağır olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda bildirilenleri destekler nitelikte çalışmamızda inflamasyon ve koagülasyon belirteçlerinin ABH olanlarda yüksek olması, COVID-19 hastalarında gelişen ABH'nin artmış inflamasyonla tetiklenen koagülasyon bozukluğu zemininde gelişebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının tam kan parametreleri incelendiğinde en sık tespit edilen patolojik bulgu yaşa göre lenfosit düşüklüğü (%40,3) ve hemoglobin düşüklüğüydü (%23,3). En az sıklıkla tespit edilen tam kan patolojisi ise lenfosit yüksekliği (%0,8). Hiçbir hastada hemoglobin yüksekliği tespit edilmedi. Hastaların %27,1'inde lökosit düşüklüğü, %6,2'sinde lökosit yüksekliği, %11,6'sında nötrofil düşüklüğü, %10,9'unda nötrofil yüksekliği, %10,1'inde trombosit düşüklüğü, %14'ünde trombosit yüksekliği tespit edildi. Cui ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları çalışmada COVID-19 hastası çocukların %8,8'inde lökosit yüksekliği, %21'inde lökosit düşüklüğü, %9,8'inde lenfosit düşüklüğü

olduğu bildirilmiştir. İrfan ve arkadaşlarının (2021) yaptıkları çalışmada COVID-19 hastası çocukların %14,5'inde lökosit yüksekliği, %7,4'ünde lökosit düşüklüğü, %26,7'sinde lenfosit düşüklüğü, %5,2'sinde lenfosit yüksekliği %3,8'inde nötrofil yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Nakanishi ve arkadaşlarının (2020) yetişkinlerde COVID-19 hastası olan ve olmayan iki grubu karşılaştırdığı çalışmada ise lökosit düşüklüğünün COVID-19 hastalarında anlamlı şekilde daha sık olduğu ve COVID-19 hastalarının ortalama serum lökosit, nötrofil, lenfosit düzeyinin COVID-19 olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir Birçok viral enfeksiyonun akut döneminde hafif anemi gelişebildiği, lökosit yüksekliği olduğu gibi düşüklüğünün de gelişebildiği bilinmektedir. Ayrıca akut faz reaktanı olarak trombosit düzeyinin yükselebileceği gibi, akut enfeksiyon döneminde trombosit düşüklüğünün de olabileceği bilinmektedir (Tokgöz 2017). Çalışmamızda literatürde de bildirilenleri destekler şekilde hastalarda ön planda lenfosit düşüklüğüne bağlı lökosit düşüklüğünün ve hemoglobin düşüklüğünün sıklıkla tespit edilmesinin, akut enfeksiyon etkisine bağlı olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarında, ABH olan ve olmayan hastalar arasında anemi varlığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak ABH olan hastaların serum hemoglobin seviyesi, olmayanlara göre anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p= 0,005$). Ayrıca hemoglobin düzeyiyle idrar dansitesi, idrar sodyum, GFR, serum sodyum düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p= <0,001$, $p= 0,024$, $p= 0,008$, $p= 0,02$). Hemoglobin düzeyiyle kreatinin düzeyindeki artış oranı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($p= 0,01$). Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası çocukları inceledikleri çalışmada serum hemoglobin düzeyi ABH olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük olmadığı bildirilmiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları inceledikleri çalışmada da aynı sonuç elde edilmiştir. Çalışmamızda lenfosit düşüklüğü ABH olan hastalarda olmayanlara göre daha sık görüldü ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. ABH olan hastaların ortanca lökosit, nötrofil, trombosit düzeyi, olmayanlara göre daha fazlaydı. Benzer şekilde yaşa göre lökosit, nötrofil, trombosit yüksekliği ABH olanlarda olmayanlara kıyasla daha sık tespit edildi ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit düzeyiyle idrar dansitesi, GFR, idrar sodyum seviyesi arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir. Chen ve arkadaşlarının (2021) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ABH olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde nötrofil düzeyinin daha yüksek, trombosit ve lenfosit düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) çocuk COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada lökosit düzeyi ABH

olanlarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada ABH olanlarda trombosit düzeyiyle ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) çocuk COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ise ABH olanlarda, olmayanlara göre lökosit düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada mutlak nötrofil, lenfosit düzeyi verilmemiştir ancak ABH olanlarda anlamlı şekilde nötrofil yüzdesinin daha yüksek ve lenfosit yüzdesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Trombosit düzeyiyle ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Raina ve arkadaşlarının (2022) 21 yaşından küçük COVID-19 hastası olan ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaları inceledikleri çalışmada ise ABH olanlarda, olmayanlara göre anlamlı derece lökosit yüksekliği ve trombosit düşüklüğü olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda farklı bulgular bildirilse de, çalışmamızda tespit ettiğimiz gibi diğer çalışmalarda da ABH olanlarda, olmayanlara göre daha sık tam kan bozukluğu meydana geldiği görülmektedir. ABH olanlarda tespit edilen tam kan bozukluklarının daha sık olması, inflamasyon ve viral etkinin ABH olanlarda daha aktif olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 hastalarında meydana gelen ABH'nin inflamasyon aracılı ve direk viral etkiyle geliştiği hipotezini desteklemektedir.

MIS-C hastalarının hepsinde IL-6, ferritin, CRP, ESR, Fibrinojen ve D-dimer yüksek tespit edildi. Hastalardan biri hariç hepsinde prokalsitonin yüksek tespit edildi. Feldstein ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarının %90'ında CRP, %80'inde fibrinojen, %75'inde ESR, %70'inde D-dimer, %60'ında ferritin yüksekliği tespit edilmiştir. Angurana ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada ise MIS-C hastalarının %96,7'sinde CRP, %88,5'inde D-dimer, %80,3'ünde prokalsitonin, %77,9'unda IL-6, %55,7'sinde ferritin yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Sezer ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada MIS-C klinik ağırlığıyla akut faz reaktanlarının düzeyinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda literatür verilerini destekler şekilde MIS-C hastalarında akut faz ve koagülasyon belirteci yüksekliği tespit edildi. Çalışmamızda ABH olan hastalarda olmayanlara göre serum IL-6, prokalsitonin, CRP, D-dimer düzeyi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Basalely ve arkadaşlarının (2021) MIS-C hastalarını incelediği çalışmada ABH olanlarda, olmayanlara kıyasla fibrinojen, D-dimer ve CRP düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada CRP dışında, diğer parametrelerin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) MIS-C hastalarını incelediği çalışmada ise ABH olanların, olmayanlara kıyasla serum CRP, ferritin, D-dimer düzeyinin anlamlı derece daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Veraldi ve arkadaşlarının (2022) MIS-C hastalarında endotel hasarını inceledikleri çalışmada, MIS-C hastalarında kontrol

grubuna göre anlamlı olarak CRP, prokalsitonin, IL-6 artışı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada klinik kötüleşmeyle ilişkili olarak D-dimer, prokalsitonin ve IL-6 düzeyinin hastalarda arttığı gösterilmiştir. Endotel hasarı göstergesi olarak bakılan serum syndecan-1 konsantrasyonu MIS-C hastalarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca klinik kötüleşme ile syndecan-1 konsantrasyonunun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada endotel hasarının göstergesi glikokaliks bozulmasını araştırmak için idrar heparan sülfat ve kondroitin sülfat seviyeleri incelenmiş ve MIS-C hastalarından alınan idrar örneklerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek heparan sülfat ve kondroitin sülfat konsantrasyonu olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ABH ile akut faz reaktanlarının ve koagülasyon parametrelerinin ilişkisini incelememizde kısıtlılık oluşturmuştur ancak literatürde de bildirildiği gibi MIS-C’de artmış inflamasyon, endotel hasarı ve pıhtılaşmanın ABH oluşumunda rolü olduğunu düşündürmektedir.

MIS-C hastalarından ikisinde lökosit yüksekliği (%40) tespit edildi, bunlarından birinde ABH gelişti. ABH olanların, olmayanlara göre ortanca serum lökosit düzeyi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hastaların üçünün (%60) nötrofil yüksekliği vardı, bunlardan ikisinde ABH gelişti. ABH olanların, olmayanlara göre ortanca nötrofil düzeyi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hastalardan dördünün lenfosit düşüklüğü (%80) vardı, bunlardan ikisinde ABH gelişti. ABH olanlarla ve olmayanlarda serum lenfosit düzeyi benzerdi. Hastaların hepsinde hemoglobin düşüklüğü tespit edildi. ABH olan ve olmayanların hemoglobin düzeyi benzerdi. Hastaların birinde trombosit düşüklüğü tespit edildi. ABH olan hastaların ikisinin de trombosit düzeyi normaldi. ABH olanların, olmayanlara göre trombosit düzeyi daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Sezer ve arkadaşlarının (2022) MIS-C hastalarını inceledikleri çalışmada, klinik ağırlaştıkça, lökosit ve hgb düzeyinin değişmediği ancak lenfosit ve trombosit düzeyinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Angurana ve arkadaşlarının (2022) MIS-C hastalarını inceledikleri çalışmada hastaların %49,2’sinde lenfosit düşüklüğü, %47,5’inde trombosit düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) MIS-C hastalarını inceledikleri çalışmada ise ABH olanlarla olmayanlar arasında serum lökosit, hemoglobin düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada ABH olanlarda trombosit düzeyi olmayanlara göre daha düşük tespit edilmiş ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tespit olmadığı bildirilmiştir. Literatürde MIS-C hastalarının tam kan parametreleri ile ABH ilişkisinin incelendiği çalışma az sayıdadır. Yapılan çalışmalarda, farklı sonuçlar bildirilse de henüz ABH ile tam kan parametreleri arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir. Çalışmamızdaki

örneklem sayısının az olması bu ilişkiyi incelememizi kısıtlamıştır ancak diğer çalışmalarda da bildirildiği gibi ABH olan hastalarda tam kan parametrelerinde bozukluk daha sık gözükmetedir. İnflamasyon parametreleri ile ABH sıklığının arttığı düşünüldüğünde, ABH olan MIS-C hastalarında tam kan parametrelerinde patolojik bulgularının sık olması artmış inflamasyonla ilişkili olabilir.

Yetişkinlerde yapılan COVID-19 çalışmalarında elektrolit bozuklukları sıklıkla bildirilmiştir (Atan Uçar ve Ecdar 2021). Böbreklerin sıvı ve elektrolit dengesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Hall 2015). COVID-19 hastalarında böbrek hasarının hangi anatomik düzeyde olduğunu belirlemek ve elektrolit bozukluklarında böbrek hasarının rolünün gösterilmesi için idrar parametrelerinin değerlendirilmesi önemlidir. Ancak COVID-19 hastalarının idrar parametreleri ile ilgili yetişkin çalışmalarının aksine çocuklarda az sayıda çalışma vardır. Yetişkinlerde hipertansiyon, diyabetis mellitus gibi böbrek hasarı yapan kronik hastalıkların sık olması ise COVID-19 ilişkili böbrek hasarının özelliklerini ortaya koymayı kısıtlamıştır. Çalışmamızda COVID-19 olan hastaların %36'sında idrar dansitesi düşük, %37'sinde idrar dansitesi yüksek tespit edildi. COVID-19 hastalarının %98'inde idrar Ph normal tespit edildi. Tam idrar incelemesinde patolojik özellikler sırasıyla hematüri (%20), ketonüri (%18), lökositüri (%9), glukozüri (%3), proteinüri (%2) idi. Morell-Garcia ve arkadaşlarının (2021) yetişkin COVID-19 hastalarını incelediği çalışmada hastaların ortalama idrar Ph'sının 5,75, dansitesini $1,021 \pm 0.094$ olduğu ve hastaların %17,6'sında hematüri, %50,3'ünde proteinüri, %7'sinde glukozüri, %20,1'inde ketonüri olduğu bildirilmiştir. Mohkam ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada COVID-19 hastası çocukların %46'sında proteinüri, %24'ünde lökositüri, %23'ünde hematüri olduğu bildirilmiştir. Sorkhi ve arkadaşlarının (2022) 47 COVID-19 hastası çocukların idrar incelemesinde %14,6'sında proteinüri, %10,6'sında glukozüri, 17'sinde hematüri, %8,5'inde lökositüri olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürde bildirilenleri destekler şekilde eritrositüri, proteinüri, glukozüri tespit edildi ancak diğer çalışmalarda da olduğu gibi sıklıkları değişkendi. Çalışmamızda çocuk hastalarda yapılan diğer çalışmalarda incelenmeyen idrar dansitesi, ketonüri varlığı gibi parametreleri de incelemiş olmamız literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. ABH olan hastaların %50'sinde idrar dansitesinin düşük olduğu tespit edildi ancak ABH ile idrar dansitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı derece ilişki tespit edilmedi. Diğer tam idrar tahlili parametreleri ABH olan ve olmayan hastalarda benzer bulundu. Morell-Garcia ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada ABH olan hastaların idrar Ph'ının anlamlı şekilde daha düşük olduğu ve idrarda eritrosit, protein varlığının anlamlı şekilde daha fazla

olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada idrar dansitesinin COVID-19 hastalarında, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında azaldığı gösterilmiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) 106 COVID-19 çocuk hastanın idrarını incelediği çalışmada %16,9’unda lökositüri, %16’sında proteinüri, %13,2’sinde hematüri olduğu tespit edilmiştir. ABH olan COVID-19 çocuk hastalarda ise (n= 46) %15,2 proteinüri, %13 hematüri, %19,5 lökositüri olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ABH olmayan hastalarda da en sık tam idrar bulguları sırasıyla eritrositüri (%22,2), ketonüri (%20), lökositüri (%9,5), glukozüri (%4,8), proteinüriydi (%1,6). Normal şartlarda böbrek fonksiyonları normal olan bir kişinin idrarında eritrosit, protein, glukoz atılımı olmaması gerekmektedir. ABH olmayan hastalarda da idrarda anormal atılım olması henüz kriterlere ulaşmasa da böbrek hasarının başlamış olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda idrar incelemesinde tespit edilen patolojik bulguların ABH ile ilişkisini gösterememiş olmamız, ABH tanısı için serum kreatinindeki artış gibi böbrek hasarının geç döneminde yükselen bir belirteç kullanmamızdan kaynaklanmış olabilir. Prerenal ABH’de glomerüller veya tubuler bir hasar yoksa idrarda artmış eritrosit, protein atılımı beklenmemektedir. Tam idrar tahlilinde proteinüri belirteci için albümin varlığı araştırılmaktadır. Normal şartlarda glomerüller membrandan albümin geçememektedir. Yapılan diğer çalışmalar gibi çalışmamızda da COVID-19 hastalarının bir kısmında idrarda proteinüri tespit etmiş olmamız ABH’nin glomerüller seviyede de meydana geldiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının idrar sodyum incelemesinde hastaların %7,1’inde idrar sodyum 20 mmol/l’nin altında, %11,9’unda 20-40 mmol/l arasında, %81’inde 40 mmol/l’nin üzerinde olduğu tespit edildi. ABH olan hastalarının %80’inde idrar sodyum 20 mmol/l’nin üzerindeydi ancak idrar sodyumu 20 mmol/l’nin altına olma sıklığı, ABH olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla tespit edildi (p= 0,044). COVID-19 hastalarının idrar sodyum düzeyiyle idrar kreatinin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon (p= <0,001) tespit edildi. FENA incelendiğinde ise COVID-19 hastalarının %71,1’inde FENA birin altında tespit edildi. ABH olanlarda, olmayanlara göre FENA birin üstünde daha sık tespit edildi (p= 0,038). Schnabel ve arkadaşlarının (2022) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ABH olan hastalarda, olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde FENA düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. ABH’nin anatomik ayırımı için kullanılan kriterlerden biri idrar sodyumdur. Çalışmamızda ABH olan hastalarda idrar sodyum 20 mmol/l’nin altında daha sık tespit edilse de ABH olan ve olmayan hastaların çoğunda idrar sodyumu 20 mmol/l’nin üzerindeydi. Ayrıca ABH olanlarda, olmayanlara kıyasla FENA’nın anlamlı şekilde birin üstünde daha sık tespit edilmiş olması hasarın renal düzeyde olduğunu düşündürmektedir. Literatürde COVID-19

hastalarının idrar sodyum atılımı yada FENA değerlerinin incelendiği çalışma az sayıdadır. Bunun yanında anatomik sınıflama için sadece idrar sodyum ve FENA kullanılmamaktadır. Diğer kriterler incelendiğinde hastaların idrar serum/kreatinin oranı ABH olan hastalarda, olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde 20'nin altında daha sık tespit edildi ($p= 0,04$). Hastaların serum üre/kreatinin oranı incelendiğinde ise ABH olanlarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde 20'nin altında daha sık tespit edildi. Tüm kriterler göz önüne alındığında ABH'nin prerenal düzeyde kalmadığı renal düzeyde de hasar geliştiğini düşündürmektedir.

Prerenal ABH'de glomerüler ya da tubuler hasar olmadığında proteinüri ya da hematüri beklenmemektedir. Çalışmamızda COVID-19 hastalarının %24,4'ünde spot idrarda albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın üstündeydi, %5,8'inde ise 300 mg/gr'ın üstündeydi. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın üzerindeydi ($p= 0,038$). Ayrıca COVID-19 hastalarının %48,8'inde, ABH olanların ise %60'ında idrar protein/kreatinin oranı hasta yaşına göre normal düzeyinden üzerindeydi. Pandeminin erken döneminde Kormann ve arkadaşlarının (2020) yoğun bakımda yatan yetişkin COVID-19 hastalarında proksimal tubuler hasarın göstergeleri olan idrar fosfat atılımı, normoglisemik glukozüri varlığı, idrar ürik asit atılımı ve proteinüri varlığını incelemişler. Daha önce bilinen böbrek hastalığı olmayan 42 kişinin incelendiği bu çalışmada hastaların %68'inde proksimal tubuler hasar kriterlerinden en az ikisinin olduğu ve %50'sinde KDIGO kriterine göre ABH olduğu bildirilmiştir. Hastaların %85'inde idrar protein/kreatinin oranının yüksek, %28'inde normoglisemik glukozüri, %29'unda hipofosfatemi, %55'inde idrarda artmış fosfat atılımı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada evre 2 ya da 3 ABH olan hastaların %88'inde, ABH gelişmeden önce proksimal tubuler hasar göstergelerinin ortaya çıktığı ve bunun klinik iyileşme ile gerilediği bildirilmiştir. Werion ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 hastası 49 yetişkini incelediği çalışmada hastaların %85'inde idrar protein/kreatinin oranının yüksek olduğu ve %98'inde idrar albümin protein oranının 0,5'ten düşük olduğu gösterilmiştir. Hastaların idrar protein elektroforezinde ise %46'sında aminoasit ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerin olduğu gösterilmiştir. Hastaların %56'sında hipofosfatemi, %19'unda idrarda artmış fosfat atılımı gibi proksimal tubuler hasar göstergelerinin olduğu gösterilmiştir. Schnabel ve arkadaşlarının (2022) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ise ABH olan hastalarda, olmayanlara kıyasla idrar protein/kreatinin oranı ve idrar albümin/kreatinin oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada idrar protein/kreatinin oranının yükselmesi ve serum albümin düşüklüğünün mortalitede anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Devrim ve arkadaşlarının (2022) serviste takip edilen COVID-19 tanılı 115

çocuk hastayı inceledikleri çalışmada ise hastaların %33,9'unda idrar protein/kreatinin oranının hasta yaşına göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada proteinürisi olan hastaların ortanca yaşı olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük ($87,7 \pm 68,9$ aya karşı $118,5 \pm 68,7$ ay) tespit edilmiştir. Proksimal tubuler hasar kriterlerinin incelendiği bu çalışmada hastaların %20,9'unda proksimal tubuler hasar olduğu gösterilmiştir. Saygili ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 olan ve olmayan çocukların kıyasladığı çalışmada COVID-19 olan hastalarda (%26), olmayanlara (%0) göre anlamlı derece idrar albümin/kreatinin oranı yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ABH olan COVID-19 hastalarının idrar albümin/kreatinin oranı, ABH olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda da literatürde bildirilenleri destekler nitelikte hastalarda sıklıkla proteinüri ve albüminüri olduğu tespit edildi. İdrar bulgularının tümü göz önüne alındığında ABH'nin renal düzeyde de geliştiği kanaatindeyiz. SARS-CoV-2'nin ACE2 aracılığıyla hücreye tutunmaktadır. ACE2 ise en çok proksimal tubulde bulunmaktadır (Şahin 2021). SARS-CoV-2'nin bağlanarak ACE2'nin down regülasyonuna neden olması, böbreğin azalmış renal perfüzyona karşı kullandığı anjiyotensin 2 artırma kompensasyon mekanizmasının etkinliğini azaltarak prerenal hasarın renal hasara ilerlemesine neden olmuş olabilir. Çünkü bilindiği gibi renal otoregülasyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi ilaçlarla bozulduğunda, böbrek perfüzyon basıncı normalin altına düştüğü zaman kompensasyon olmadığı için GFR'de her zamankinden daha fazla azalma meydana gelmektedir (Misurac ve ark. 2013; Hall 2015). Çalışmamızda idrar fosfat atılımı az sayıda hastada incelenmiş olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca çalışmamızda az sayıda hastada glukozüri (n= 3) tespit edilmesi proksimal tubuler hasar kriterlerinin tümünü incelememizi kısıtlamıştır. Ancak çalışmamızda proteinürinin sıklıkla tespit edilmiş olması diğer çalışmalarda da bildirildiği gibi COVID-19 ilişkili proksimal tubuler hasarın meydana geldiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının %75'inde, ABH olanların %50'sinde idrar potasyum 15 mmol/l'nin üzerindeydi. İdrar potasyumu 15 mmol/l'den fazla olmasıyla ABH varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı. Ek olarak serum potasyum seviyesiyle, idrar potasyum arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Chen ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada serum potasyum düşüklüğü olan hastalarda, olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde artmış idrar potasyum atılımı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada serum potasyum düşüklüğü olan hastaların idrar potasyum/kreatinin oranı ortalama 32 ± 11 mmol/g kreatinin olduğu bildirilmiştir. Alfano ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada hastaların %95,5'inde artmış idrar potasyum atılımı

olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu hastalardan %53,4'ünde eşzamanlı diüretik ilaç kullanımı olduğu belirtilmiştir. Glomerüler filtrattaki potasyum iyonlarının çoğunluğu proksimal tubullerden emilse de serum potasyum dengesi böbrekler, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin kontrolünde potasyum sekresyonu ile düzenlenmektedir (Hall 2015). Bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz artmış üriner potasyum atılımı proksimal tubuler hasardan dolayı olabilir. Literatürde tespit edilen aksine çalışmamızda serum potasyum düşüklüğü ile idrar potasyum atılımı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir, daha geniş örneklemelerde yapılacak çalışmaların aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda MIS-C tanısı olan hastaların tam idrar incelemesinde idrar dansitesi hastaların %25'inde düşük, %25'inde normal, %50'inde yüksekti. Hastaların tam idrar incelemesinde proteinüri, eritrositüri, lökositüri, glukozüri, nitritüri tespit edilmedi. Spot idrar incelemesinde ise hastaların hepsinde idrar sodyum 40 mmol/l'nin üzerindeydi. Hastaların %60'ında, ABH olanların %50'sinde FENA birin üzerinde tespit edildi. Hastaların hepsinde idrar potasyum 15 mmol/l'nin üzerindeydi. Hastaların hepsinde idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın altındaydı. Hastaların %40'ında, ABH olanların %50'sinde idrar protein/kreatinin oranı yaşına göre yüksekti. Tüm MIS-C hastalarının idrar/serum kreatinin oranı 40'ın üzerindeydi. Serum üre/kreatinin oranı MIS-C hastalarının %60'ında, ABH olanların ise %50'sinde 20'nin altında tespit edildi. Stewart ve arkadaşlarının (2022) MIS-C tanılı 110 hastayı inceledikleri çalışmada hastaların idrar incelemesinde %19'unda eritrosit, %7'sinde protein olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ABH olanlarda, olmayanlara kıyasla idrar albümin/kreatinin oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada idrarda eritrosit ya da protein varlığıyla ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Literatürde MIS-C hastalarının idrar parametrelerini incelemiş az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızdaki MIS-C hastalarının sayısının az olması istatistik analizleri için kısıtlayıcı olmuştur ancak çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde hastalarda sıklıkla proteinüri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ABH olan hastaların hepsinin idrar sodyum 40 mmol/l'nin üzerinde, idrar/serum kreatinin oranının 40'ın üzerinde ve hastaların yarısında FENA değerinin birin altında olması prerenal düzeyde ABH'nin olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında artmış şekilde proteinüri varlığı göz önüne alındığında böbrek hasarının renal düzeyde de meydana geldiği kanaatindeyiz.

Yetişkin COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda, elektrolit bozukluğu sıklıkla bildirilmiştir. Tezcan ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 hastası 408 yetişkini inceledikleri çalışmada hastaların %55,8'inde en az bir elektrolit bozukluğu olduğu ve elektrolit

bozukluğunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada elektrolit bozukluğu olanlarda serum kreatinin seviyesi, elektrolit bozukluğu olmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Literatürde COVID-19 çocuk hastalarda elektrolit bozukluğunun kapsamlı olarak incelendiği çalışma oldukça azdır. Yetişkin çalışmalarında, hasta grubunda hipertansiyon gibi kronik hastalık sıklığının ve özellikle antihipertansif ilaçlar gibi elektrolit bozukluğuna neden ilaçların kullanımının sık olması, elektrolit bozukluğunun SARS-CoV-2 ile direk ilişkisinin kurulmasını güçleştirmiştir. Çalışmamızda COVID-19 ve MIS-C hastalarında elektrolit bozukluğu sıklığı ve bunun ABH ile ilişkisini incelemiş olmamızın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının %44,4'ünde, ABH olanların %53,8'inde kan gazında metabolik asidoz tespit edildi. ABH olmayanların kan gazı, olanlara göre daha sık normal olarak tespit edildi. ABH olanların ise kan gazının, sıklıkla metabolik asidozda olduğu tespit edildi. Kan gazı ile ABH varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ancak GFR ile serum bikarbonat seviyesi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi ($p=0,006$). Chen ve arkadaşlarının (2021) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ABH olan hastalarda, olmayanlara göre serum bikarbonat düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası olan çocuklarda yaptığı çalışmada da ABH olanlarda, olmayanlara göre serum bikarbonat düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bildirilmemiştir. Raina ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 tanısı olan 21 yaşından küçük ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaları inceledikleri çalışmada ise ABH olanlarda, olmayanlara göre anlamlı derecede bikarbonat ve serum Ph düşüklüğü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada serum pCO₂ düzeyi ABH olanlarda, olmayanlara göre daha düşük tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bildirilmemiştir. Bikarbonat emiliminin çoğunluğu proksimal tubullerde olmaktadır (Hall 2015). Proksimal tubuler hasarda böbreklerde bikarbonat emilim kusuru meydana geldiği bilinmektedir (Bökenkamp ve Ludwig 2011). Solunum sistemini tutulumu ön planda olduğu bilinen COVID-19 hastalığında, literatürde bildirilen artmış bikarbonat düşüklüğünü destekler şekilde çalışmamızda metabolik asidozun sıklıkla tespit edilmiş olması proksimal tubuler hasar ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarında en sık tespit edilen elektrolit bozukluğu serum fosfat düşüklüğü (%21) oldu. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre fosfor düşüklüğü anlamlı şekilde daha sık tespit edildi ($p=0,028$). Fosfor düşüklüğü şikâyetin 3. günde (min:0, max:19) meydana geldi. Wang ve arkadaşlarının (2021) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı

çalışmada serum fosfor düşüklüğü sıklığının %7,6 olduğu, fosfor düşüklüğü olanlarda anlamlı şekilde solunum yetmezliği ile mortalitenin daha sık olduğu bildirilmiştir. Malinowska ve arkadaşlarının (2022) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ise serum fosfor düşüklüğü sıklığının %6 olduğu bildirilmiştir. Kormann ve arkadaşlarının (2020) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %29'unda fosfor düşüklüğü olduğunu ve en düşük seviyesinin 4.günde olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %55'inde idrar fosfat atılımının arttığı gösterilmiştir. Chen ve arkadaşlarının (2021) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ise serum fosfor seviyesindeki her 0.1 mmol/l düşüş ile ABH riskinin 1,34 kat arttığını bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %9,4'ünde serum fosfor düşüklüğü, %27'sinde proksimal tubuler hasar bulgularının olduğu gösterilmiştir. Devrim ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları inceledikleri çalışmada ise hastaların %8,7'sinde serum fosfor düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %23,5'inde tubuler fosfat kaçağı olduğu, %8,7'sinde anormal renal tubuler fosfat kaybı olduğu gösterilmiştir. Fosfatın %75-80'i proksimal tubullerden emilmektedir (Hall 2015). Proksimal tubuler hasarda böbreklerde fosfat emilim kusuru meydana geldiği bilinmektedir (Bökenkamp ve Ludwig 2011). Çalışmamızda literatürde bildirilenleri destekler nitelikte COVID-19 hastası çocuklarda serum fosfor düşüklüğünün sık olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi fosfor düşüklüğü ABH olanlarda anlamlı şekilde artmış olması, serum fosfor düşüklüğünün proksimal tubuler hasara bağlı artmış fosfat kaybı nedeniyle oluştuğunu desteklemektedir. Bu konuyla ilgili yapılacak çalışmalarla, elektrolit bozukluğu sıklığının daha iyi anlaşılacağı kanaatindeyiz

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının %13,7'sinde serum fosfor yüksekliği tespit edildi. Fosfor yüksekliği şikâyetin 2. günde (min:0, max:24) meydana geldi. ABH olan ve olmayanlar arasında fosfat yüksekliği açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Kormann ve arkadaşlarının (2020) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %5'inde serum fosfor yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Malinowska ve arkadaşlarının (2022) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ise hastaların %19'unda serum fosfor yüksekliğinin olduğu ve serum kreatinin seviyesi ile korele şekilde serum fosfor düzeyin arttığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada hastaların %86'sında kronik böbrek hasarı olduğu bildirilmiştir. Andrade Sierra ve arkadaşlarının (2022) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ise fosfor yüksekliği ile ABH gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Literatürde, çocuk COVID-19 hastalarında fosfor yüksekliğini bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda yetişkin çalışmalarında bildirilenlere benzer olarak, serum fosfor düşüklüğüne kıyasla COVID-

19 hastalarında daha az sıklıkla fosfor yüksekliği olduğu tespit edilmiştir. Yetişkin çalışmalarında bildirilenin aksine çalışmamızda ABH ile fosfor yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmemesinin sebebinin, çalışma grubumuza kronik böbrek yetmezliği olan hastaların dahil edilmemesi ve yetişkinlere kıyasla çocuklarda kronik böbrek yetmezliği risk faktörü olan hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve diyabetis mellitus gibi hastalıkların daha nadir görülmesinden dolayı olduğu kanaatindeyiz

COVID-19 hastalarında en sık tespit edilen ikinci elektrolit bozukluğu serum sodyum düşüklüğü (%17,8) oldu. ABH olan hastaların serum sodyum düzeyi (138 ± 3 mmol/l), olmayanlara ($136\pm 4,8$ mmol/l) göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p= 0,001$). Ayrıca sodyum düşüklüğü ABH olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha sık tespit edildi ($p= 0,022$). Sodyum düşüklüğü şikâyetin 4. gününde (min:0, max:22) meydana geldi. Beslenmesi azalan hastalarda serum sodyum düşüklüğü anlamlı şekilde daha sık tespit edildi ($p= 0,002$). Bunun yanında dehidratasyon, ishal, kusma ile serum sodyum düşüklüğü arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Singhi ve Dhawan'ın (1992) hastanede yatan pnömoni tanısı olan çocukların elektrolit bozukluğunu inceledikleri çalışmada, hastaların %27'sinde sodyum düşüklüğü, %3,7'sinde sodyum yüksekliği, %19'unda potasyum düşüklüğü, %2'sinde potasyum yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada sodyum düşüklüğü olan hastaların eş zamanlı plazma osmolaritesinin düşük, idrar osmolalitesinin yüksek ve idrar sodyumunun yüksek olduğu bildirilmiştir. Sodyum düşüklüğünün sebebi olarak ön planda uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu düşünülmüştür. Aynı çalışmada sodyum düşüklüğü olan hastalarda, olmayanlara göre hastane yatış süresinin daha uzun olduğu ve mortalite riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Tagarro ve arkadaşlarının (2018) toplum kökenli pnömoni tanısı olan çocukları inceledikleri çalışmada ise hastalardan %30'unda serum sodyum düşüklüğü olduğunu bunlardan yalnızca %5'inin uygunsuz ADH kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada sodyum düzeyiyle, CRP ve prokalsitonin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu tespit edilmiş ve sodyum düşüklüğünün inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Pnömoni hastalarında bildirildiği gibi COVID-19 hastalarında da serum sodyum düşüklüğü sıklıkla bildirilmiştir. De Carvalho ve ark (2021) yetişkinlerde yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha sık (%20,4'e karşı %12,3) serum sodyum düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada orta düzey sodyum düşüklüğünün ($130-135$ mmol/l), derin sodyum düşüklüğüne (<130 mmol/l) göre COVID-19 ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastası yetişkinlerde serum sodyum düşüklüğünün yoğun bakım yatışı, komplikasyonlar ile güçlü bir ilişkisinin olduğu ve

mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Tzoulis 2021). Yetişkin çalışmalarındaki bulgulara benzer olarak, COVID-19 hastası çocuklarda da serum sodyum düşüklüğünün sıklıkla meydana geldiği bildirilmiştir. Sorkhi ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada hastaların %25,5’inde serum sodyum düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada ABH olanlarda, olmayanlara göre serum sodyum düzeyinin daha düşük olduğunu göstermiş ancak düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada ise ABH olan COVID-19 hastası çocuklarda, olmayanlara göre serum sodyum düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürde bildirilenleri destekler şekilde COVID-19 hastası çocuklarda sıklıkla serum sodyum düşüklüğü geliştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda beslenmesi azalan hastalarda serum sodyum düşüklüğü daha sık tespit edilmesine rağmen ishal, kusma ve dehidratasyon ile serum sodyum düşüklüğü arasında ilişki tespit edilememesi, serum sodyum düşüklüğünün gastrointestinal kayıpla meydana gelmediğini ve hipovolemik zeminde olmadığını düşündürmektedir. Normovolemik hiponatreminin sık sebeplerinden biri uygunsuz ADH sendromudur. Çalışmamızda serum sodyum düşüklüğü olan hastaların (n= 23) 17’sinde (%73,9) serum osmolalitesinin 280 mOsm/kg’ın altında olduğu tespit edilmiştir. Serum sodyum düşüklüğü olan yedi hastanın idrarda sodyum atılımı incelenebilmiştir. İdrar sodyum yedi hastadan, altısında (%85,7) 40 mmol/l’nin üzerinde olduğu, bunlardan sadece birinde (%14,2) serum osmolalitesi uygunsuz ADH sendromunu destekler şekilde 280 mOsm/kg’ın altında tespit edilmiştir. Çalışmamızda serum sodyum düşüklüğü olan ancak idrar sodyum atılımı çalışılmayan 16 hastanın 15’inde (%93,7) serum osmolalitesinin 280 mOsm/kg’ın altında olması, serum sodyum düşüklüğü ile uygunsuz ADH ilişkisini incelememizi kısıtlamıştır. Ancak serum osmolalite, idrar sodyum ve serum sodyum incelenen yedi hastadan sadece biri (%14,2) uygunsuz ADH kriterlerini karşıladı. Çalışmamızda ABH ile serum sodyum düşüklüğünün daha sık olduğu ve ABH olanlarda serum sodyum düzeyinin anlamlı şekilde düşük olması, serum sodyum düşüklüğünün böbrek hasarı zemininde meydana gelmiş olabileceğini düşündürmektedir.

COVID-19 hastalarının %16’sında serum kalsiyum düşüklüğü tespit edildi. kalsiyum düşüklüğü şikâyetin 3. gününde (min:0, max:26) meydana geldi. ABH olan hastalarda, olmayanlarla kıyasla kalsiyum düşüklüğü daha sık tespit edilse de, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Nakanishi ve arkadaşlarının (2020) yetişkinlerde yaptığı çalışmada, COVID-19 olanlarda, olmayanlara göre serum kalsiyum düzeyi anlamlı şekilde daha düşük

olduğu ve kalsiyum düşüklüğü anlamlı şekilde daha sık olduğu gösterilmiştir. Tezcan ve arkadaşlarının (2020) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada hastaların %9,5'inde kalsiyum düşüklüğü olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum düşüklüğü olanlarda yoğun bakım yatış sıklığı ve mekanik ventilatör ihtiyacının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Lippi ve arkadaşlarının (2020) yetişkin COVID-19 hastalarını inceledikleri çalışmada ise ağır klinikteki hastaların serum kalsiyum düzeyi, diğerlerine göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada COVID-19 hastası çocuklardan ABH olanlarda, olmayanlara göre serum kalsiyum düzeyi daha düşük tespit edilmiş ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların %5,6'sında kalsiyum yüksekliği tespit edildi. Kalsiyum yüksekliği ABH olanlarda daha sık tespit edilse de, ABH olmayanlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Tezcan ve arkadaşlarının (2020) yetişkin COVID-19 hastalarda yaptığı çalışmada hiçbir hastada kalsiyum yüksekliği tespit etmediklerini bildirmiştir. Malinowska ve arkadaşlarının (2022) yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ise hastaların %47'sinde kalsiyum yüksekliği tespit ettiklerini bildirmiştir. Bu çalışmada da serum kreatinin seviyesi yada GFR ile kalsiyum yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Sorkhi ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada hastaların %4,3'ünde serum kalsiyum yüksekliği olduğu bildirmiştir. Çalışmamızda da literatürde bildirilenleri destekler şekilde kalsiyum düşüklüğüne kıyasla daha az hastada kalsiyum yüksekliği olduğu tespit edilmiştir. kalsiyumun % 65'i proksimal tubulde, % 25-30'u Henle kıvrımında ve % 4-9'u distal tubul ve toplayıcı tubullerde geri emilime uğramaktadır. PTH kalsiyumun henle kıvrımındaki emiliminin %50'sini etkilemektedir (Hall 2015). Çalışmamızda literatürde bildirilenleri destekler şekilde COVID-19 çocuk hastalarında kalsiyum düşüklüğü olduğu tespit edildi. Çalışmamızda ABH ile kalsiyum düşüklüğü sıklığının değişmediği gösterilse de diğer elektrolitlerin düşüklüğüyle kalsiyum düşüklüğünün zamansal uyumu ve kalsiyum metabolizmasında böbreklerin rolü düşünüldüğünde, kalsiyum düşüklüğü tubuler hasara bağlı gelişmiş olabilir. Kalsiyum metabolizmasının diğer belirteçleri olan vitamin D ve PTH'un da değerlendirildiği ileri çalışmalar aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının %11'inde serum klor düşüklüğü tespit edildi. Klor düşüklüğü şikâyetin 5,5. gününde (min:1, max:22) meydana geldi. ABH olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların %7,9'unda klor yüksekliği tespit edildi. ABH olanlarda klor yüksekliği olmayanlara kıyasla daha sık tespit edildi ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Nakanishi ve arkadaşlarının (2020)

yetişkin hastaları incelediği çalışmada, COVID-19 hastası olanlarda, olmayanlara göre serum klor düzeyi anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. De Carvalho ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada hastalarda serum klor düşüklüğü sıklığı %14,1 bildirilmiştir. Lippi ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada serum sodyum, potasyum, kalsiyum düşüklüğünün aksine klor düşüklüğünün hastalık derecesiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Tezcan ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada, hiçbir hastada klor yüksekliği tespit etmediklerini bildirmiştir. Literatürde yetişkin COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda klor düşüklüğü bildirilse de çocuk hastalarda klor düşüklüğü ya da yüksekliği ile ilgili çalışma tespit edemedik. Çalışmamızda, yetişkinlerde bildirilenleri destekler şekilde klor düşüklüğü, yüksekliğine göre daha sık tespit edilmiştir. Yetişkin çalışmalarında klor bozukluklarının ABH ile ilişkisi bildirilmemiştir. Çalışmamızda klor düşüklüğü ya da yüksekliğinin ABH ile ilişkili olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının %10,1'inde serum potasyum düşüklüğü tespit edildi. potasyum düşüklüğü şikâyetin 3. günde (min:1, max:22) meydana geldi. ABH olan hastalarda potasyum düşüklüğü, olmayanlara kıyasla daha sık tespit edilse de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Noori ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası 89166 yetişkini inceledikleri çalışmada potasyum düşüklüğü sıklığı %24,31, potasyum yüksekliği sıklığı %4,15 bildirilmiştir. Alfano ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada COVID-19 hastası yetişkinlerde serum potasyum düşüklüğü 1 ile 13. Günler arasında meydana geldiği bildirilmiştir. De Carvalho ve arkadaşlarının (2021) yetişkin COVID-19 hastalarını, kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada ise serum potasyum ve sodyum düşüklüğü COVID-19 hastalarında anlamlı olarak daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada orta derece potasyum düşüklüğünün (3-3,5 mmol/l), derin potasyum düşüklüğüne (<3 mmol/l) göre COVID-19 ile daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sorkhi ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada hastaların %10,6'sında serum potasyum düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. Potasyum düşüklüğü COVID-19 hastalığının önemli bir klinik belirtisi olduğu düşünülmüştür. Martin ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada ise COVID-19 hastası çocuklarda ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre serum potasyum düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yetişkin çalışmalarında potasyum bozukluklarının temel nedeni olarak ishal, kusma, ilaç kullanımı, kronik hastalıklar düşünülmüştür. SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanması sonucunda ACE2'nin down regülasyona uğraması ve COVID-19 hastalarında ABH gelişmesi üriner sistemden potasyum kaybına neden olabileceği

de düşünölmektedir (Noori ve ark. 2022). Chen ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada da serum potasyum dűřüklüđünün, idrar potasyum atılımıyla anlamlı olarak arttığı bunun yanında serum potasyum dűřüklüđünün gastrointestinal şikayetlerle yada diğer şikayetlerle ilişkisiz olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da literatürde bildirilenleri destekler şekilde COVID-19 ocuk hastalarında potasyum dűřüklüđü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda beslenmesi azalan hastalarda, azalmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha sık potasyum dűřüklüđü olduğu gösterildi ($p = <0,001$). Bunun yanında ishal, kusma şikayetiyle potasyum dűřüklüđünün arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Artan inflamasyon belirteçlerinin iştah azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Teli ve ark. 2006). potasyum dűřüklüđünün beslenmesi azalan hastalarda daha sık görölmesinin yanında gastrointestinal şikayetleri olanlarda bu ilişkinin gösterilememiş olması, COVID-19 hastalığında artan inflamasyonun gastrointestinal şikayetlerden bağımsız olarak iştahi azaltması nedeniyle olabilir. Çalışmamızda az sayıda hastanın idrar potasyum düzeyinin çalışılmış olması ($n = 12$), idrarda potasyum atılımıyla ABH yada serum potasyum düzeyinin ilişkisini incelememizi kısıtlamıştır ancak idrarda potasyum atılımının hastaların %75'inde 15 mmol/l'nin üzerinde olması potasyum dűřüklüđünün böbrek hasarı sonucu ortaya çıktığını dűřündürmektedir. Hastaların %1,6'sında, ABH olanların %2,9'unda potasyum yüksekliği tespit edildi. ABH ile potasyum yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Nakanishi ve arkadaşlarının (2020) yetişkin COVID-19 hastalarını, kontrol grubuyla kıyasladığı çalışmasında COVID-19 hastalarının serum potasyum düzeyinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tezcan ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 hastası yetişkinlerde yaptığı çalışmada hiçbir hastada potasyum yüksekliği tespit etmediklerini bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada ABH olan ve olmayan hastaların serum potasyum düzeyi arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürde bildirilenleri destekler şekilde az sayıda hastada potasyum yüksekliği olduğu ve potasyum yüksekliğiyle ABH ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının hiçbirinde serum magnezyum düzeyi dűřük tespit edilmedi. Hastaların %2,4'ünde magnezyum yüksekliği tespit edildi. Magnezyum yüksekliği şikâyetin 10. Gününde (min:1 max:28) meydana geldi. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre daha sık magnezyum yüksekliği tespit edildi ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Sarvazad ve arkadaşlarının (2020) kronik hastalığı olmayan yetişkin COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada, hastaların %38'inde magnezyum dűřüklüđü, %14'ünde magnezyum yüksekliği bildirilmiştir. Bu çalışmada ağır

kliniğe sahip hastalarda anlamlı şekilde magnezyum yüksekliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Malinowska ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada ise hastaların %17'sinde magnezyum düşüklüğü, %18'inde magnezyum yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada magnezyum yüksekliği ile serum kreatinin artışının ve GFR seviyesindeki azalmanın anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada da ABH olanlarda, olmayanlara göre serum magnezyum düzeyinin daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda yetişkin çalışmalarının aksine magnezyum yüksekliği, düşüklüğüne göre daha sık tespit edildi. Bunun yanında çocuk hastalarda yapılan çalışmayı destekler nitelikte ABH ile magnezyum yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Yapılacak çalışmaların yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının %2,4'ünde albümin düşüklüğü tespit edildi. Hastaların serum albümin düzeyi, ABH olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p= 0,043$). Bunun yanında serum albümin düzeyi ile idrar albümin atılımı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Albümin düşüklüğü şikâyetin 5. gününde (min:4, max:25) meydana geldi. Hastaların %11,2'sinde albümin yüksekliği tespit edildi. Albümin yüksekliği ABH olmayanlarda daha sık tespit edildi. Albümin yüksekliği şikâyetin 2. gününde (min:0, max:13) meydana geldi. Schnabel ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada ABH olan hastalarda serum albümin düzeyinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tezcan ve arkadaşlarının (2020) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada elektrolit bozukluğu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla albümin düşüklüğü olduğu bildirilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada da ABH olanlarda, olmayanlara göre serum albümin düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Martin ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada da ABH olanlarda, olmayanlara göre serum albümin düzeyi anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda serum albümin düzeyiyle, serum IL-6, ferritin, CRP, D-dimer ve ESR düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p= 0,039$, $p= <0,001$, $p= 0,001$, $p= <0,001$, $p= 0,017$). Çalışmamızda literatürde bildirilenleri destekler şekilde albümin düzeyinin ABH olanlarda anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda akut faz reaktanlarının, ABH olan hastalarda daha yüksek olduğunu tespit edilmiş olması ve serum albümin düzeyi ile idrar albümin/kreatinin oranı arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiş olması, ABH olanlarda albümin düşüklüğünün

renal kayıptan daha çok inflamasyonla ilişkili negatif akut faz reaktanı olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda MIS-C hastalarının hepsinde serum sodyum düzeyi düşüktü. sodyum düşüklüğü şikâyetin 5. Günde (min:2 max:9) tespit edildi. ABH olan ve olmayanların serum sodyum düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi. MIS-C hastalarında yapılan çalışmalarda hastaların %59,6-95'inde orta düzeyde sodyum düşüklüğü (130-131 mmol/l) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sodyum düşüklüğü ESR, CRP, ferritin artışıyla ve lökosit, lenfosit, serum albümin seviyesinde azalmayla en güçlü ilişkili laboratuvar bulgusu olduğu bildirilmiştir (Tzoulis 2021). Basalely ve arkadaşlarının (2021) MIS-C hastası çocukları incelediği çalışmada ABH olan MIS-C hastalarında, olmayanlara göre serum sodyum düzeyi da düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük olmadığı bildirilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) MIS-C hastası çocukları incelediği çalışmada da ABH ile serum sodyum düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamızda literatürde bildirilenleri destekler şekilde sodyum düşüklüğünün sık olduğu gösterildi. Çalışmamızda literatürde bildirilenden daha sık sodyum düşüklüğü tespit edilmiş olması, örneklemimizdeki hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz. Çalışmamızdaki sodyum düşüklüğü olan üç hastanın (%60) serum osmolalitesi 280 mOsm/kg'ın altında, idrar sodyumu 40 mmol/l üzerinde olduğu ve uygunsuz ADH sendromu kriterlerini karşıladığı tespit edildi. Çalışmamızdaki örneklem sayısının az olması nedeniyle sodyum düşüklüğünün diğer sebepleri incelenememiştir ancak hastalarımızın hepsinde akut faz reaktanlarının yüksek olması, literatürde de akut faz reaktanlarının yüksekliğiyle sodyum düşüklüğü arasında korelasyonun gösterilmiş olması MIS-C hastalarında inflamasyonla tetiklenen uygunsuz ADH sendromuna bağlı sodyum düşüklüğünün meydana geldiğini düşündürmüştür. Hastalardan ikisinde uygunsuz ADH sendromu kriterlerinin karşılanmamış olması, hastaların hiçbirinde dehidratasyon tespit edilmemesi ve MIS-C hastalarında %40'ında ABH tespit edilmesi, sodyum düşüklüğünün diğer sebebinin de renal kayıp gibi sebeplerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda MIS-C hastalarının üçünde (%60) potasyum düşüklüğü tespit edildi, bunların ikisinde ABH gelişti. Potasyum düşüklüğü şikâyetin 8.günde (min:1 max:17) tespit edildi. ABH olan ve olmayanların serum potasyum düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Basalely ve arkadaşlarının (2021) MIS-C hastası çocukları incelediği çalışmada da ABH olan ve olmayan MIS-C hastalarının serum potasyum düzeyi aynı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda örneklem sayısının az olması sebebiyle potasyum düşüklüğünün diğer sebepleri incelenememiştir. Ancak çalışmamızda MIS-C hastalarının hepsinin idrar potasyum atılımı 15

mmol/l üzerinde olduğu gösterilmiş olması ve hastaların hepsinde ishal, kusma şikayetinin olması potasyum düşüklüğünün gastrointestinal ve renal kayba bağlı olduğunu düşündürmektedir. Literatürde bildirileni destekler şekilde serum potasyum düşüklüğünün ABH ile ilişkisinin olmadığını göstermiş olsak da daha geniş hasta gruplarında yapılacak olan çalışmaların aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda MIS-C hastalarının dördünde (%80) kalsiyum düşüklüğü tespit edildi, bunlardan birinde ABH gelişti. kalsiyum düşüklüğü şikâyetin 7±5.günde tespit edildi. ABH olan ve olmayanların serum kalsiyum düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Basalely ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada da ABH olan MIS-C hastalarında, olmayanlara göre serum kalsiyum düzeyinin daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda MIS-C hastalarının üçünde (%60) fosfor düşüklüğü tespit edildi, bunlardan ikisinde ABH gelişti. Fosfor düşüklüğü şikâyetin 2±0,3.günde tespit edildi. ABH olanlarda olmayanlara göre serum fosfor düzeyi daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Stewart ve arkadaşlarının (2022) MIS-C tanılı hastaları incelediği çalışmada ABH olan ve olmayan gruplar arasında serum fosfor düzeyi benzer tespit edilmiştir. Çalışmamızda MIS-C hastalarının hiçbirinde magnezyum düşüklüğü tespit edilmedi. ABH olan ve olmayan hastaların serum magnezyum düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Basalely ve arkadaşlarının (2021) MIS-C hastalarını incelediği çalışmada da ABH olan ve olmayan MIS-C hastalarının serum magnezyum düzeyinin benzer olduğu bildirilmiştir. Literatürde MIS-C hastalarında kalsiyum, fosfor, magnezyum anormalliğini ve bunların ABH ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma yapılmıştır. Kalsiyum, fosfor, magnezyum metabolizmasının diğer belirteçlerinin de incelendiği ileri çalışmaların aydınlatıcı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda MIS-C hastalarının birinde, şikâyetin 11. günde albümin düşüklüğü oldu. Aynı hastada eş zamanlı ABH geliştiği tespit edildi. ABH olan iki hastanın serum albümin düzeyi, ABH olmayanlarla kıyaslandığında daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Veraldi ve arkadaşlarının (2022) yaptıkları çalışmada MIS-C hastalarında klinik kötüleşme ile serum albümin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Basalely ve arkadaşlarının (2021) MIS-C hastalarını incelediği çalışmada da ABH olanlarda, olmayanlara göre serum albümin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2022) MIS-C hastalarını incelediği çalışmada ise ABH olan ve olmayan gruplar arasında serum albümin düzeyi benzer tespit edilmiştir. Literatüde de bildirildiği gibi ABH ile serum albümin düşüklüğü arasında ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda hastaların hepsinde akut

faz reaktanlarının yüksek olması, albüminin negatif akut faz reaktanı olarak düşmesine neden olmuş olabilir. Bunun yanında çalışmamızda da bildirildiği gibi MIS-C hastalarında idrarda protein atılımının fazla olması albümin düşüklüğünün diğer sebebi olabilir. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak olan çalışmaların yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda başvurusunda ABH gelişen COVID-19 hastalarından (n= 35) ikinci ay 17'si, üçüncü ay 20'si kontrole geldi. İkinci ay kontrole gelenlerin yedisinde (%41,1), üçüncü ay kontrole gelenlerin altısında (%30) ABH devam ediyordu. Başta ABH olmayan (n= 76) hastaların 21'i ikinci ay, 34'ü üçüncü ay kontrole geldi. İkinci ay yapılan kontrolde bu hastaların dördünde (%19), üçüncü ay kontrolde bir hastada (%2,9) ABH tespit edildi. İkinci ay kontrole gelen hastaların hepsinin daha önce bilinen kronik hastalığı vardı. Başta ABH tespit edilen, üçüncü ay kontrole gelen hastaların altısında bilinen bir hastalık yoktu ve birinde ABH devam ediyordu. Başta ABH tespit edilmeyen ve üçüncü ay kontrole gelen hastalardan 14'ünde bilinen bir hastalık yoktu ve birinde ABH devam ediyordu. Moledina ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada COVID-19 olan yetişkin hastalar ve olmayanlarla kıyaslanmıştır ve COVID-19 olanlarda anlamlı şekilde daha sık ABH geliştiği (%30,6'ya karşı %18,2), taburculuk sırasında ABH iyileşmesinin daha az olduğu (%58'e karşı %69,8) bildirilmiştir. Yıldırım ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası yetişkinleri inceledikleri çalışmada ABH olan ve olmayan hastaların serum üre, kreatinin seviyesinde ve GFR'de 28. günde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Sorkhi ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları inceledikleri çalışmada başvuru sırasında serum üre (%23,4) ve kreatinin yüksekliğinin (%27,7) taburculuk sırasında normale geldiğini bildirilmiştir. Saygılı ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları inceledikleri çalışmada ise ABH olan 12 çocuktan 10'unda 3 ay sonra kontrol değerlendirmede serum üre ve kreatinin seviyesinin normale geldiği bildirilmiştir. COVID-19 hastası çocukların uzun dönem böbrek hasarının incelendiği az sayıda çalışma bildirilmiştir. Çalışmamızda yetişkin çalışmalarında bildirilenleri destekler şekilde COVID-19 hastalarında ABH'nin devam ettiği ve başvuruda ABH olmayan hastalarda da ilerleyen dönemde ABH gelişebildiği gösterilmiştir. Çalışmamızda ayrıca herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve kontrolde şikâyeti olmayan hastalarda da enfeksiyonun akut döneminden sonra ABH gelişebildiği gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların hepsinin kontrol için başvurmamış olması ve çalışmayı yaptığımız merkezin üçüncü basamak sağlık merkezi olması COVID-19'e bağlı ABH'nin ileri dönemdeki etkilerini incelememizi kısıtlamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmaların yol gösterici olacağı kanaatindeyiz

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının idrarda eritrosit, glukoz ve lökosit atılımının üç aylık takipte benzer sıklıkta devam ettiği tespit edildi. Ancak herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastalarda idrarda eritrosit, glukoz ve lökosit atılımının üçüncü ayda belirgin şekilde azaldığı tespit edildi. Sorkhi ve arkadaşlarının (2022) COVID-19 hastası çocukları incelediği çalışmada, başvuruda tam idrar tahlilinde anormal bulgusu olan (%27,7) hastaların hepsinin taburculuk sırasında idrar parametrelerinin düzeldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda üçüncü ayda hastaların çoğunluğunda idrar osmolalitesinin yüksek, idrar sodyumu 20 mmol/l üzerinde, idrar potasyumu 15 mmol/l üzerinde olduğu tespit edildi. Bu durum herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastalarda da benzerdi. COVID-19 hastalarının %38,9'unda, herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastaların ise %33,3'ünde üçüncü ayda idrar protein/kreatinin oranı yüksek tespit edildi. COVID-19 hastalarının %22,9'unda, herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastaların ise %22,2'sinde üçüncü ayda idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın üzerindeydi. Çalışmamızda herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve başlangıçta protein/kreatinin oranı normal olan (n= 20) hastalardan sekizi üçüncü ayda incelenmiştir ve ikisinde (%25) protein/kreatinin oranının hasta yaşına göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yıldırım ve arkadaşlarının (2021) COVID-19 hastası yetişkinleri incelediği çalışmada, 28. günde hastaların %74,3'ünde proteinürinin, %72,5'inde albüminürinin gerilediği ancak hastaların %5,2'sinde proteinürinin kalıcı hale geldiği bildirilmiştir. COVID-19 hastası çocukların, akut enfeksiyon sonrası dönemde idrar elektrolitlerinin ve idrarda protein atılımının değerlendirildiği çalışma henüz bildirilmemiştir. Çalışmamızda yetişkin çalışmalarını destekler şekilde COVID-19 hastası çocukların idrarda elektrolitlerinin ve protein kaybının devam ettiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının üçüncü ayda elektrolit bozukluklarının azaldığı ancak devam ettiği tespit edildi. Üçüncü ayda herhangi bir kronik hastalığı olmayanlarda ise üç hastada (%15) kalsiyum yüksekliği ve altı hastada (%30) fosfor yüksekliği tespit edildi, bunların dışında elektrolit bozukluğunun düzeldiği tespit edildi. Kronik hastalığı olmayan hastalarda başvurudaki elektrolit bozuklarının düzelmesi, SARS-CoV-2'nin çoğunlukla akut dönemde elektrolit bozukluğuna neden olduğunu düşündürmektedir. Literatürde COVID-19 hastası yetişkin ya da çocukların akut dönem sonrası serum elektrolit bozukluğunu inceleyen az sayıda çalışma bildirilmiştir. Elkattawy ve arkadaşları (2020) COVID-19 hastalığı sebebiyle takip ettikleri 45 yaşında bir erkek hastada, ikinci ayda sebebini açıklayamadıkları şekilde serum fosfor yüksekliği ve PTH düşüklüğü geliştiğini bildirmişlerdir. kalsiyum seviyesi normal olan bu hastada fosfor yüksekliğinin diğer sebepler incelendikten sonra PTH düşüklüğünün SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı geliştiği düşünülmüştür. Georgakopoulou ve arkadaşları

sıklıkla kalsiyum veya fosfor yüksekliği gelişmiş olması, vitamin D preparatlarının kontrolsüz kullanımına bağlı gelişmiş olabileceğini düşündürmekteydi. Yine üçüncü ay kalsiyum düzeyiyle ilk başvuru sırasındaki serum kalsiyum ve fosfor düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olması bunu destekler nitelikteydi (sırasıyla $p= 0,033$, $p= 0,049$). Fakat çalışmamızın kontrol başvurusu esnasında yalnızca bir hastada D vitamini preparatı kullanımı olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda fosfor yüksekliği tespit edilen 10 hastadan üçünde (%30) ilk başvuru sırasında ABH gelişmişti (fosfor yüksekliği olmayanlarda ABH sıklığı %40,9'idi) ancak üçüncü ayda sadece birinde (%10) ABH vardı. Kalsiyum yüksekliği olan sekiz hastanın ise üçünde (%37,5) ilk başvuruda ABH gelişmişti (kalsiyum yüksekliği olmayanlarda ABH sıklığı %36,9'idi), üçüncü ayda ise sadece birinde (%12,5) ABH mevcuttu. Kalsiyum ya da fosfor yüksekliği ile ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Fosfor ya da kalsiyum yüksekliğinin böbrek hasarıyla ilişkisi gözükmemektedir ancak COVID-19 hastalarının üçüncü ay fosfor ve kalsiyum düzeyiyle başvuru idrar dansitesi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $p= 0,002$, $p= 0,002$). Aynı korelasyon herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastalarda da tespit edilmiştir (sırasıyla $p= 0,005$, $p= 0,048$). ABH olanların çoğunun idrar dansitesinin düşük tespit edilmiş olmasından dolayı bu bulgu dikkat çekicidir. Ayrıca fosfor düzeyiyle başvuru sırasındaki kreatinin artışı ve ferritin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $p= 0,039$, $p= 0,003$). Benzer şekilde kalsiyum düzeyiyle başvuru D-dimer, lökosit, lenfosit, trombosit düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $p= 0,049$, $p= 0,006$, $p= <0,001$, $p= <0,001$). Kalsiyum veya fosfor yüksekliği COVID-19 hastalığının akut dönemdeki inflamasyonla ilişkili gözükmemektedir. Çalışmamızda COVID-19 çocuk hastalarında üçüncü ay kontrolde sıklıkla kalsiyum ve fosfor yüksekliği tespit etmiş olmamız dikkat çekicidir ve henüz literatürde bildirilmemiştir. Bu konuyla ilgili yapılacak çalışmalar literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda MIS-C tanılı beş hastanın dördü ikinci ay kontrole geldi. Başvuruda ABH tespit edilen iki hasta dahil hiçbirinde ABH görülmedi. Üçüncü ay kontrole gelen iki hastada da ABH tespit edilmedi. Sezer ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada MIS-C hastalarının 1. hafta kontrolünde %1,8, 1. ay kontrolünde %4,7 ABH geliştiği bildirilmiştir. Hastaların 6 ay takip edildiği bu çalışmada, bir aydan sonraki takiplerde hastaların böbrek hasarı durumuyla ilgili bilgi verilmemiştir. Literatürde MIS-C hastalarının ileri dönemlerde ABH'nin incelendiği çalışma az sayıda bildirilmiştir. Çalışmamızda MIS-C hastalarında ABH'nin gerilediği gösterilmiştir. Ayrıca MIS-C hastalarında ilk başvuru esnasında görülen elektrolit

bozukluklarının ikinci ve üçüncü ayda düzeldiği, yalnızca bir hastada üçüncü ay kontrolünde serum fosfor yüksekliği olduğu tespit edildi. Literatürde henüz MIS-C hastalarının ileri dönem takiplerindeki elektrolit bozukluğu ile ilgili inceleme bildirilmemiştir. Çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda, 18 yaşından küçük 130 COVID-19 tanılı ve beş MIS-C tanılı hastasının klinik, laboratuvar verileri üç ay süre ile incelenmiştir.
2. Hastaların ABH sıklığı KDIGO ve pRIFLLE kriterlerine göre değerlendirildi. COVID-19 hastalarının %31,5'inde (n= 35) her iki kritere göre de ABH geliştiği tespit edildi. KDIGO evrelemesine göre hastaların %13,5'inde evre 1, %12,6'sında evre 2, %5,4'ünde evre 3 ABH vardı. PRIFLLE kriterlerine göre hastaların %14,4'ünde evre 1 (risk), %14,4'ünde evre 2 (hasar), %2,7'sinde evre 3 (yetmezlik) ABH tespit edildi. Hastaların %16,3'ünde serum kreatinini, yaşa göre normal düzeyin üstünde tespit edildi. Hastaların %20,9'unun GFR değeri 90 ml/dk/1.73 m²'nin altında, %6,9'unda ise 60 ml/dk/1.73 m²'nin altındaydı
3. COVID-19 hastalarının %43,8'i (n=57) kız, %56,2'si (n=73) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 56 ay (min:1, max:214) tespit edildi. ABH olan hastaların ortalama yaşı 24,8 ay (min:1 max:211), olmayanlarının ise 89,3. ay (min:1 max:214) tespit edildi. ABH olanların yaşı, olmayanlara göre anlamlı şekilde (p= 0,005) daha küçüktü.
4. COVID-19 hastalarının %35,4'ü ayaktan takip edildi. Hastaların %15,4'ü acil serviste kısa süreli, %44,6'sı çocuk servisinde, %4,6'sı yoğun bakımda yatırılarak takip edildi. COVID-19 hastaları, hastanede 5. gün (min:1, max:14) takip edildi. Yatarak takip edilen COVID-19 hastalarında ABH sıklığı (%41), ayaktan takip edilen hastalara kıyasla (%22,8) daha fazlaydı ancak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Yatan hastalar içinde yoğun bakım ihtiyacı olanlarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde ABH sıklığı (%83,3) daha fazla görüldü (p= 0,038).
5. COVID-19 hastalarının %96,9'uda (n= 126) başvuru sırasında en az bir şikâyet vardı. En sık şikâyetlerin sırasıyla ateş (%66,9), öksürük (%44,6), beslenmede azalma (%40), kusma (%32,3), ishal (%23,3) idi. Şikâyeti olan ve olmayan hastalarda, ABH sıklığının anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Şikâyetlere göre ABH sıklığı incelendiğinde sadece beslenmesi azalan hastalarda ABH sıklığı anlamlı şekilde daha sık olduğu tespit edildi (p= 0,041). ABH olan ve olmayan hastaların hastane takip süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
6. COVID-19 hastalarının başvuru muayenesinde en sık bulguların sırasıyla taşikardi (%33,3), solunum seslerinde ral %24,6), takipne (%21,5), dehidratasyon (%14,6), mukoza kuruluğu (%13,8) cilt kuruluğu (%12,3), ateş (%10,8) olduğu tespit edildi. Dehidratasyon tespit edilen hastalarda ABH anlamlı şekilde daha sık görüldü (p=

0,001). Benzer şekilde mukoza veya cilt kuruluğu olanlarda ABH anlamlı şekilde daha sık görüldü ($p= 0,001$, $p= 0,035$). Diğer fizik muayene bulgularıyla ABH sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

7. COVID-19 hastalarının %43,8'inde daha önce bilinen herhangi bir kronik hastalık yoktu. Kronik hastalığı olanlar ve olmayanlarda ABH sıklığının anlamlı değişiklik göstermediği tespit edildi. COVID-19 hastalarının %33,1'inin başvuru öncesinde kullandığı en az bir ilaç vardı. İlaç kullananlar ile kullanmayanlar arasında ABH sıklığının anlamlı değişiklik göstermediği tespit edildi.
8. COVID-19 hastalarından yatırılarak takip edilenlerden %77,4'ü yatışı sırasında en az bir ilaç tedavisi aldı. En sık kullanılan ilaçlar antibiyotik (%50) ve steroid (%22,6) idi. Kullanılan antibiyotiklerin çoğunluğu (%85'i) nefrotoksik yan etkisi olduğu bilinen antibiyotiklerdi. ABH sıklığının ilaç kullananlarda ve kullanmayanlarda anlamlı değişiklik göstermediği tespit edildi. Kullanılan ilaçlara göre de ABH sıklığının anlamlı değişiklik göstermediği tespit edildi. Hastalardan %63,1'inde oksijen desteği ihtiyacı olmadı, hastalardan %20,2'sine serbest oksijen, %10,7'sinde yüksek akışlı oksijen verildi ve %6'sında entübasyon ihtiyacı oldu. Oksijen ihtiyacı olanlar ile olmayanlar arasında ABH sıklığı arasında anlamlı fark tespit edilmezken entübasyon ihtiyacı olanlarda, olmayanlara göre ABH sıklığı anlamlı şekilde daha fazla görüldü ($p= 0,005$).
9. COVID-19 hastalarının %9,4'ünde CK-MB yüksekliği, %28,6'sında proBNP yüksekliği tespit edildi. Hiçbir hastada troponin T yüksekliği tespit edilmedi. Kardiyak belirteçlerin yüksekliği ile ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.
10. COVID-19 hastalarının koagülasyon parametreleri ve akut faz reaktanları incelendiğinde, hastaların %78,9'unda prokalsitonin, %62,5'inde D-dimer, %50,4'ünde ESR, %49,6'sında CRP, %33,3'ünde IL-6, %22,9'unda ferritin, %6,3'ünde fibrinojen yüksekliği olduğu tespit edildi. Hastaların %17,7'sinde fibrinojen düşüklüğu tespit edildi. aPTT hastaların tamamında, INR ise %95,4'ünde normal tespit edildi. Hastaların hiçbirisi DIK kriterini karşılamadı. Serum D-dimer düzeyi ABH olanlarda, olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p= 0,047$). Fibrinojen düzeyi ABH olanlarda, olmayanlara kıyasla daha düşük tespit edildi ($p= 0,035$). Ferritin düzeyi ile hastaların GFR düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($p= 0,018$). Benzer şekilde Ferritin düzeyiyle, kreatinin artış derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p= 0,001$).
11. COVID-19 hastalarının %27,1'inde lökosit düşüklüğu, %6,2'sinde lökosit yüksekliği, %11,6'sında nötrofil düşüklüğu, %10,9'unda nötrofil yüksekliği, %40,3'ünde lenfosit

düşüklüğü, %0,8'inde lenfosit yüksekliği, %23,3'ünde hemoglobin düşüklüğü, %10,1'inde trombosit düşüklüğü, %14'ünde trombosit yüksekliği tespit edildi. ABH olan hastaların serum hemoglobin seviyesi, olmayanlara göre anlamlı derecede düşük tespit edildi (p= 0,005). Ayrıca hemoglobin düzeyiyle idrar dansitesi, idrar sodyum, GFR, serum sodyum düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Lökosit, nötrofil, trombosit yüksekliği ve lenfosit düşüklüğü ABH olanlarda olmayanlara kıyasla daha sık tespit edildi ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Serum lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit düzeyiyle idrar dansitesi, GFR, idrar sodyum seviyesi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi.

12. COVID-19 olan hastaların %36'sında idrar dansitesi düşük, %37'sinde idrar dansitesi yüksek tespit edildi. Tam idrar tahlili incelemesinde hastaların %20'sinde hematüri, %18'inde ketonüri, %9'unda lökositüri, %3'ünde glukozüri, %2'sinde proteinüri tespit edildi. Hastalarının %24,4'ünde spot idrarda albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın üstündeydi, %5,8'inde ise 300 mg/gr'ın üstündeydi. Ayrıca COVID-19 hastalarının %48,8'inde, ABH olanların ise %60'ında idrar protein/kreatinin oranı hasta yaşına göre normal düzeyinden üzerindiydi. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın üzerindiydi (p= 0,038).
13. Hastalarının idrar sodyum incelemesinde hastaların %7,1'inde idrar sodyumu 20 mmol/l'nin altında, %11,9'unda 20-40 mmol/l arasında, %81'inde 40 mmol/l'nin üzerinde olduğu tespit edildi. ABH olan hastalarının %80'inde idrar sodyumu 20 mmol/l'nin üzerindiydi ancak idrar sodyumunun 20 mmol/l'nin altına olma sıklığı, ABH olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla tespit edildi (p= 0,044). FENA incelendiğinde ise COVID-19 hastalarının %71,1'inde FENA birin altında tespit edildi. ABH olanlarda, olmayanlara göre FENA birin üstünde daha sık tespit edildi (p= 0,038). Hastaların idrar/serum kreatinin oranı ABH olan hastalarda, olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde 20'nin altında daha sık tespit edildi (p= 0,04). Hastaların serum üre/kreatinin oranı incelendiğinde ise ABH olanlarda, olmayanlara göre anlamlı şekilde 20'nin altında daha sık tespit edildi.
14. COVID-19 hastalarının %75'inde, ABH olanların %50'sinde idrar potasyumu 15 mmol/l'nin üzerindiydi. İdrar potasyumunun 15 mmol/l'den fazla olmasıyla ABH varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı
15. COVID-19 hastalarının %44,4'ünde, ABH olanların %53,8'inde kan gazında metabolik asidoz tespit edildi. GFR ile serum bikarbonat düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (p= 0,006).

16. COVID-19 hastalarında en sık tespit edilen elektrolit bozukluğu serum fosfor düşüklüğü (%21) oldu. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre fosfor düşüklüğü anlamlı şekilde daha sık tespit edildi ($p= 0,028$). fosfor düşüklüğü şikâyetin 3. günde (min:0, max:19) meydana geldi.
17. COVID-19 hastalarında en sık tespit edilen ikinci elektrolit bozukluğu serum sodyum düşüklüğü (%17,8) oldu. ABH olan hastaların serum sodyum düzeyi (138 ± 3 mmol/l), olmayanlara ($136\pm 4,8$ mmol/l) göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p= 0,001$). Ayrıca sodyum düşüklüğü ABH olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha sık tespit edildi ($p= 0,022$). sodyum düşüklüğü şikâyetin 4. gününde (min:0, max:22) meydana geldi. Beslenmesi azalan hastalarda serum sodyum düşüklüğü anlamlı şekilde daha sık tespit edildi ($p= 0,002$). Bunun yanında dehidratasyon, ishal, kusma ile serum sodyum düşüklüğü arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Serum sodyum düşüklüğü olan hastaların ($n= 23$) 17'sinde (%73,9) serum osmolalitesinin 280 mOsm/kg'ın altında olduğu tespit edilmiştir. Serum sodyum düşüklüğü olan yedi hastanın idrarda sodyum atılımı incelenebilmiştir. idrar sodyum yedi hastadan, altısında (%85,7) 40 mmol/l'nin üzerinde olduğu, bunlardan sadece birinde (%14,2) serum osmolalitesi uygunsuz ADH sendromunu destekler şekilde 280 mOsm/kg'ın altında tespit edilmiştir. Çalışmamızda serum sodyum düşüklüğü olan ancak idrar sodyum atılımı çalışılmayan 16 hastanın 15'inde (%93,7) serum osmolalitesinin 280 mOsm/kg'ın altında olması, serum sodyum düşüklüğü ile uygunsuz ADH ilişkisini incelememizi kısıtlamıştır. Ancak serum osmolalite, idrar sodyum ve serum sodyum incelenen yedi hastadan sadece biri (%14,2) uygunsuz ADH kriterlerini karşıladı.
18. COVID-19 hastalarının %10,1'inde serum potasyum düşüklüğü tespit edildi. Potasyum düşüklüğü şikâyetin 3. günde (min:1, max:22) meydana geldi. ABH olan hastalarda potasyum düşüklüğü, olmayanlara kıyasla daha sık tespit edilse de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Beslenmesi azalan hastalarda, azalmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha sık potasyum düşüklüğü olduğu gösterildi ($p= <0,001$). Bunun yanında ishal, kusma şikayetiyle potasyum düşüklüğünün arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda az sayıda hastanın idrar potasyum düzeyinin çalışılmış olması ($n=12$), idrarda potasyum atılımıyla ABH yada serum potasyum düzeyinin ilişkisini incelememizi kısıtlamıştır ancak idrarda potasyum atılımının hastaların %75'inde 15 mmol/l'nin üzerinde olduğu tespit edildi. Hastaların yalnız %1,6'sında, potasyum yüksekliği tespit edildi. ABH ile potasyum yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

19. COVID-19 hastalarının %16'sında serum kalsiyum düşüklüğü tespit edildi. Kalsiyum düşüklüğü şikâyetin 3. gününde (min:0, max:26) meydana geldi. ABH olan hastalarda, olmayanlarla kıyasla kalsiyum düşüklüğü daha sık tespit edilse de, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Hastalarının hiçbirinde serum magnezyum düzeyi düşük tespit edilmedi. Hastaların %2,4'ünde magnezyum yüksekliği tespit edildi. Magnezyum yüksekliği şikâyetin 10. gününde (min:1 max:28) meydana geldi. ABH olan hastalarda, olmayanlara göre daha sık magnezyum yüksekliği tespit edildi ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
20. COVID-19 hastalarının %2,4'ünde albümin düşüklüğü tespit edildi. Hastaların serum albümin düzeyi, ABH olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0,043$). Bunun yanında serum albümin düzeyi ile idrar albümin atılımı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Albümin düşüklüğü şikâyetin 5. gününde (min:4, max:25) meydana geldi. Hastaların %11,2'sinde albümin yüksekliği tespit edildi. Albümin yüksekliği ABH olmayanlarda daha sık tespit edildi. Albümin yüksekliği şikâyetin 2. gününde (min:0, max:13) meydana geldi. Serum albümin düzeyiyle, serum IL-6, ferritin, CRP, D-dimer ve ESR düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (sırasıyla $p=0,039$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,017$). Serum albümin düzeyi ile idrar albümin düzeyi arasında anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilmedi.
21. İlk başvurusunda ABH gelişen COVID-19 hastalarından ($n=35$) ikinci ay 17'si, üçüncü ay 20'si kontrole geldi. İkinci ay kontrole gelenlerin yedisinde (%41,1), üçüncü ay kontrole gelenlerin altısında (%30) ABH devam ediyordu. Başta ABH olmayan ($n=76$) hastaların 21'i ikinci ay, 34'ü üçüncü ay kontrole geldi. İkinci ay yapılan kontrolde bu hastaların dördünde (%19), üçüncü ay kontrolde bir hastada (%2,9) ABH tespit edildi. İkinci ay kontrole gelen hastaların hepsinin daha önce bilinen kronik hastalığı vardı. Başta ABH tespit edilen, üçüncü ay kontrole gelen hastaların altısında bilinen bir hastalık yoktu ve birinde ABH devam ediyordu. Başta ABH tespit edilmeyen ve üçüncü ay kontrole gelen hastalardan 14'ünde bilinen bir hastalık yoktu ve birinde ABH devam ediyordu.
22. COVID-19 hastalarının idrarda eritrosit, glukoz ve lökosit atılımının üç aylık takipte benzer sıklıkta devam ettiği tespit edildi. Ancak herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastalarda idrarda eritrosit, glukoz ve lökosit atılımının üçüncü ayda belirgin şekilde azaldığı tespit edildi. Üçüncü ayda hastaların çoğunluğunda idrar osmolalitesinin yüksek, idrar sodyumunun 20 mmol/l üzerinde, idrar potasyumunun 15 mmol/l üzerinde olduğu tespit edildi. Bu durum herhangi bir kronik hastalığı olmayan

hastalarda da benzerdi. COVID-19 hastalarının %38,9'unda, herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastaların ise %33,3'ünde üçüncü ayda idrar protein/kreatinin oranı yüksek tespit edildi. COVID-19 hastalarının %22,9'unda, herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastaların ise %22,2'sinde üçüncü ayda idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın üzerindeydi. Çalışmamızda herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve başlangıçta protein/kreatinin oranı normal olan (n= 20) hastalardan sekizi üçüncü ayda incelenmiştir ve ikisinde (%25) protein/kreatinin oranının hasta yaşına göre yüksek olduğu tespit edilmiştir.

23. COVID-19 hastalarının üçüncü ayda elektrolit bozukluklarının azaldığı ancak devam ettiği tespit edildi. Üçüncü ayda herhangi bir kronik hastalığı olmayanlarda ise üç hastada (%15) kalsiyum yüksekliği ve altı hastada (%30) fosfor yüksekliği tespit edildi, bunların dışında elektrolit bozukluğunun düzeldiği tespit edildi. Fosfor yüksekliği tespit edilen 10 hastadan üçünde (%30) ilk başvuru sırasında ABH gelişmişti (fosfor yüksekliği olmayanlarda ABH sıklığı %40,9'idi) ancak üçüncü ayda sadece birinde (%10) ABH vardı. Kalsiyum yüksekliği olan sekiz hastanın ise üçünde (%37,5) ilk başvuruda ABH gelişmişti (kalsiyum yüksekliği olmayanlarda ABH sıklığı %36,9'idi), üçüncü ayda ise sadece birinde (%12,5) ABH mevcuttu. Kalsiyum ya da fosfor yüksekliği ile ABH arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Fosfor ya da kalsiyum yüksekliğinin böbrek hasarıyla ilişkisi gözükmemektedir ancak COVID-19 hastalarının üçüncü ay fosfor ve kalsiyum düzeyiyle başvuru idrar dansitesi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $p= 0,002$, $p= 0,002$). Aynı korelasyon herhangi bir kronik hastalığı olmayan hastalarda da tespit edilmiştir (sırasıyla $p= 0,005$, $p= 0,048$). Ayrıca fosfor düzeyiyle başvuru sırasındaki kreatinin artışı ve ferritin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $p= 0,039$, $p= 0,003$). Benzer şekilde kalsiyum düzeyiyle başvuru D-dimer, lökosit, lenfosit, trombosit düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $p= 0,049$, $p= 0,006$, $p= <0,001$, $p= <0,001$).

24. MIS-C hastasının ikisinde (%40) pRIFLE ve KDIGO kriterlerine göre ABH saptandı.

Her iki kritere göre, ABH olan hastalarda da evre 1 ABH tespit edildi

25. MIS-C tanılı hastaların hepsi (n= 5) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 182,4 ay (min:104,7 max:204) tespit edildi. ABH ile hasta yaşı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p= 0,563$).

26. MIS-C tanısı olan hastaların hepsinde en az bir şikâyet vardı. Hastaların şikâyeti sırasıyla ateş (%100), döküntü (%80), beslenmede azalma (%80), ishal (%80), kusma

(%60), konjonktivit (%60), nörolojik şikayetlerdi (%20). Hastaların şikayetleriyle ABH sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

27. MIS-C tanısı olan hastalardan biri hariç diğerlerinde (%80) bilinen herhangi bir kronik hastalık yoktu. Hastalardan birinde (%20) obezite tespit edildi. MIS-C hastalarından birinde başvuru öncesi ilaç kullanımı öyküsü vardı (NSAI). Bu hastada takip sırasında ABH gelişmedi. Çalışmamızda MIS-C hastalarının sayısının az olması istatistik çalışmalarının yapılmasını kısıtlamıştır.
28. MIS-C tanısı olan hastalarının hepsi serviste 11 gün (min:6 max:14) yatırılarak takip edildi. ABH olan ve olmayan hastaların servis takip süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. MIS-C hastalarının hepsi yatışı sırasında antibiyotik tedavisi aldı, bu hastalardan dördünde (%80) nefrotoksik olduğu bilinen antibiyotik kullanımı vardı. Hastaların hepsi enoksoparin sodyum, steroid, NSAI, IVIG tedavisi aldı. Hastalardan hiçbirisi oksijen desteği almadı. Çalışmamızda hastaların hepsinde aynı tedavilerin uygulanmış olması ve hasta sayısının az olması ABH ile ilaç kullanımını istatistiksel olarak kıyaslamamıza engel olmuştur.
29. MIS-C hastalarından hiçbirinde CK-MB ya da troponin T yüksekliği tespit edilmedi. Bunun yanında hastaların %80'inde proBNP yüksekliği mevcuttu. ABH olan hastalarının proBNP ortalama düzeyi, ABH olmayanlara göre daha yüksek olsa da anlamlı bir yükseklik tespit edilmedi.
30. MIS-C hastalarının hepsinde IL-6, ferritin, CRP, ESR, fibrinojen ve D-dimer yüksek tespit edildi. Hastalardan biri hariç hepsinde prokalsitonin yüksek tespit edildi. ABH olan hastalarda olmayanlara göre serum IL-6, prokalsitonin, CRP, D-dimer düzeyi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
31. MIS-C hastalarından ikisinde lökosit yüksekliği (%40) tespit edildi, bunlarından birinde ABH gelişti. ABH olanların, olmayanlara göre ortanca serum lökosit düzeyi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hastaların üçünün (%60) nötrofil yüksekliği vardı, bunlardan ikisinde ABH gelişti. ABH olanların, olmayanlara göre ortanca nötrofil düzeyi daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hastalardan dördünün lenfosit düşüklüğü (%80) vardı, bunlardan ikisinde ABH gelişti. ABH olanlarla ve olmayanlarda serum lenfosit düzeyi benzerdi. Hastaların hepsinde hemoglobin düşüklüğü tespit edildi. ABH olan ve olmayanların hemoglobin düzeyi benzerdi. Hastaların birinde trombosit düşüklüğü tespit edildi. ABH olan hastaların ikisinin de trombosit düzeyi normaldi. ABH olanların, olmayanlara göre trombosit düzeyi daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

32. MIS-C tanısı olan hastaların tam idrar incelemesinde idrar dansitesi hastaların %25'inde düşük, %25'inde normal, %50'inde yüksekti. Hastaların tam idrar incelemesinde proteinüri, eritrositüri, lökositüri, glukozüri, nitritüri tespit edilmedi. Spot idrar incelemesinde ise hastaların hepsinde idrar sodyum 40 mmol/l'nin üzerindeydi. Hastaların %60'ında, ABH olanların %50'sinde FENA birin üzerinde tespit edildi. Hastaların hepsinde idrar potasyum 15 mmol/l'nin üzerindeydi. Hastaların hepsinde idrar albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın altındaydı. Hastaların %40'ında, ABH olanların %50'sinde idrar protein/kreatinin oranı yaşına göre yüksekti. Tüm MIS-C hastalarının idrar/serum kreatinin oranı 40'ın üzerindeydi. Serum üre/kreatinin oranı MIS-C hastalarının %60'ında, ABH olanların ise %50'sinde 20'nin altında tespit edildi.
33. MIS-C hastalarının hepsinde serum sodyum düzeyi düşüktü. Sodyum düşüklüğü şikâyetin 5. Günde (min:2 max:9) tespit edildi. ABH olan ve olmayanların serum sodyum düzeyi arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Sodyum düşüklüğü olan üç hastanın (%60) serum osmolalitesi 280 mOsm/kg'ın altında, idrar sodyum 40 mmol/l üzerinde olduğu ve uygunsuz ADH sendromu kriterlerini karşıladığı tespit edildi. MIS-C hastalarının üçünde (%60) potasyum düşüklüğü, dördünde (%80) kalsiyum düşüklüğü, üçünde (%60) fosfor düşüklüğü tespit edildi. Hiçbirinde magnezyum düşüklüğü tespit edilmedi. ABH olan ve olmayan hastaların serum elektrolit düzeylerinin anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Hastalarının birinde (%20) albümin düşüklüğü oldu. Aynı hastada eş zamanlı ABH geliştiği tespit edildi. ABH olan iki hastanın serum albümin düzeyi, ABH olmayanlarla kıyaslandığında daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.
34. MIS-C tanıli beş hastanın dördü ikinci ay kontrole geldi. Başvuruda ABH tespit edilen iki hasta dahil hiçbirinde ABH görülmedi. Üçüncü ay kontrole gelen iki hastada da ABH tespit edilmedi. Hastalarında ilk başvuru esnasında görülen elektrolit bozukluklarının ikinci ve üçüncü ayda düzeldiği, yalnızca bir hastada üçüncü ay kontrolünde serum fosfor yüksekliği olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

- Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza a respiratory virus. *Front Immunol.* 2020;11:552909.
- Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis.* 2022;116:38-42.
- Abobaker A, Alzwi A. The effect of COVID-19 on parathyroid glands. *J Infect Public Health.* 2021;14(6):724-25.
- Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71(10):1028-35.
- Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in COVID-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(1):82-93.e1.
- Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E et al. hypokalemia in patients with COVID-19. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(4):401-9.
- Ali F. and Langman C., Disorders of mineral metabolism. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3th ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 205-34
- Alvarez-Garcia J, Jaladanki S, Rivas-Lasarte M, Cagliostro M, Gupta A, Joshi A et al. new heart failure diagnoses among patients hospitalized for COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(17):2260-2
- American Academy of Pediatrics. (1 August 2022). *Children and COVID-19: state-level data report*. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>.

- Anderegg MA, Liu M, Saganas C, Montani M, Vogt B, Huynh-Do U et al. De novo vasculitis after mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int.* 2021;100(2):474-6.
- Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int.* 1986;29(6):1237-47.
- Andrade SJ, Delgado AC, Nava Vargas MG, Rojas CE, Arrelano AKJ, Hernández MK, et al. Procalcitonin and high APACHE (Acute physiological and chronic health evaluation) level are associated with the course of acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:1363994.
- Angurana SK, Kumar V, Nallasamy K, Kumar MR, Naganur S, Kumar M et al. Clinico-laboratory profile, intensive care needs and short-term outcome of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Experience during first and second waves from North India. *J Trop Pediatr.* 2022;68(5):fmac068
- Ataç Ö, Uçar A, Taşdemir M. COVID-19 nedir; Epidemiyoloji, kaynak ve bulaş yolları, risk grupları nelerdir? Yiğit Ö, editör. *Kulak Burun Boğaz ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-8.
- Atan Uçar Z, Eçder T. COVID-19 seyri sırasında ortaya çıkan elektrolit bozuklukları. Günal Aİ, editör. *Nefrolojik Açıdan COVID-19.* 1. Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 36-40
- Bacon, B., Kwiatkowski, J. (2022). Approach to the patient with suspected iron overload. *UpToDate.* Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-suspected-iron-overload>
- Barson, W. (2022). Pneumonia in children: Inpatient treatment. *UpToDate.* Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/pneumonia-in-children-inpatient-treatment#!>
- Basalely A, Gurusinge S, Schneider J, Shah SS, Siegel LB, Pollack G et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int.* 2021;100(1):138-45.
- Basile K, McPhie K, Carter I, Alderson S, Rahman H, Donovan L et al. Cell-based culture informs infectivity and safe de-isolation assessments in patients with Coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2952-e2959.

- Baum M., Sodium and volume homeostasis. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3th ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 165-82
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-36.
- Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):e12-e13.
- Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, Greevy RA, Jr., Hung AM, Shah SC et al. Comparison of COVID-19 versus influenza on the incidence, features, and recovery from acute kidney injury in hospitalized United States Veterans. *Kidney Int*. 2021;100(4):894-905
- Bixler D, Miller AD, Mattison CP, Taylor B, Komatsu K, Peterson Pompa X et al. SARS-CoV-2-associated deaths among persons aged <21 years - United States, February 12-July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1324-9.
- Bockenbauer D., Tubulopathies. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 819-38
- Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(35):1228-32.
- Bökenkamp A, Ludwig M. Disorders of the renal proximal tubule. *Nephron Physiol*. 2011;118(1):p1-p6.
- Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):14-25.
- Boyer, O.G. (2020). Evaluation of proteinuria in children. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-proteinuria-in-children>
- Bozdemir ŞE, Öncel S. Süt çocukluğu ve okul döneminde COVID-19'un klinik belirti ve bulguları. Kara A, editör. *Çocuk Enfeksiyon ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.42-5.

- Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*. 2020;396(10251):597-8
- Brisca G, Mallamaci M, Tardini G, Martino L, Chianucci B, Ricci M et al. SARS-CoV-2 infection may present as acute hepatitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5):e214-e215.
- Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1082-3.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2 August 2022). *COVID Data Tracker*. US Department of Health and Human Services, CDC; <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (21 August 2022). *Interim guidance on evaluating and caring for patients with post-covid conditions*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html>.
- Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D. Re: It is time to address airborne transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3981-e3982.
- Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with Coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011122.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with Coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
- Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):469-73.
- Chen Z, Gao C, Yu H, Lu L, Liu J, Chen W et al. Hypophosphatemia is an independent risk factor for AKI among hospitalized patients with COVID-19 infection. *Ren Fail*. 2021;43(1):1329-37.
- 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.

Children's Minnesota. (09 November 2020). C-Reactive Protein (CRP). [https://www.childrensmn.org/references/lab/chemistry/c-reactive-protein-\(crp\).pdf](https://www.childrensmn.org/references/lab/chemistry/c-reactive-protein-(crp).pdf)

Children's Minnesota. (10 December 2020). *Ferritin*. **Hata! Köprü başvurusu geçerli değil.**

Children's Minnesota. (15 April 2019). *ESR*. **Hata! Köprü başvurusu geçerli değil.**

Children's Minnesota. (25 August 2016). *D dimer*. **Hata! Köprü başvurusu geçerli değil.**

Children's Minnesota. (25 February 2021). *Procalcitonin*. **Hata! Köprü başvurusu geçerli değil.**

Children's Minnesota. (28 September 2021). *Troponin t – 5 th generation, plasma*. **Hata! Köprü başvurusu geçerli değil.**

Cirks BT, Rowe SJ, Jiang SY, Brooks RM, Mulreany MP, Hoffner W et al. Sixteen weeks later: Expanding the risk period for multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(5):686-90

Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, Nycz E, Lee A, Iachan R et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies - United States, September 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(17):606-8

Cohen R, Rybak A, Ouldali N, Angoulvant F, Béchet S, Gajdos V et al. From the original SARS-CoV-2 strain to the Omicron variant: Predictors of COVID-19 in ambulatory symptomatic children. *Infect Dis Now.* 2022;52(8):432-40.

Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem.* 2012;58(5):854-68.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.

COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-cov-2 through Nov 14, 2021: A statistical analysis. *Lancet.* 2022;399(10344):2351-80

Crossette-Thambiah C, Hazarika B, Bain BJ. Covid-19 and acute kidney injury. *Am J Hematol.* 2021;96(6):747-8.

- Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y et al. Children with Coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol.* 2020;92(9):1501-10.
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N et al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;181(3):379–81
- Cura Yayla BC. SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemisinde çocuk enfeksiyon gözüyle yaklaşım. Bostancı İ, editör. *Çocuk Sağlığında SARS-CoV-2 (COVID-19)*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020.p.1-7.
- Davarajan, P. (2020). Acute kidney injury in children clinical features etiology evaluation and diagnosis. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/acute-kidney-injury-in-children-clinical-features-etiology-evaluation-and-diagnosis>.
- De Carvalho H, Richard MC, Chouihed T, Goffinet N, Le Bastard Q, Freund Y et al. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: A case-control study. *Intern Emerg Med.* 2021;16(7):1945-50.
- Delahoy MJ, Ujamaa D, Taylor CA, Cummings C, Anglin O, Holstein R et al. Comparison of Influenza and COVID-19-associated hospitalizations among children < 18 years old in the United States-FluSurv-NET (October-April 2017-2021) and COVID-NET (October 2020-September 2021). *Clin Infect Dis.* 2022.(in press)
- Devarajan P. (2020). Acute kidney injury in children: Clinical features, etiology, evaluation, and diagnosis. *UpToDate*. Retrieved November 4, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/acute-kidney-injury-in-children-clinical-features-etiology-evaluation-and-diagnosis>
- Devarajan P. (2020). Causes of prerenal and intrinsic pediatric acute kidney injury. *UpToDate*. Retrieved November 4, 2022, from https://www.uptodate.com/contents/image/print?topicKey=6126&search=&source=outline_link&imageKey=PEDS%2F50307
- Devarajan P. (2020). Urinary indices differentiating prerenal acute kidney injury (AKI) from acute tubular necrosis (intrinsic AKI). *UpToDate*. Retrieved November 4, 2022, from https://www.uptodate.com/contents/image/print?rank=4~8&source=graphics_search&imageKey=PEDS%2F82872&search=renal%20prerenal

- Devarajan P, Goldstein S. Acute kidney injury. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3th ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 571-600
- Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: different from acute renal failure but how and why. *Curr Pediatr Rep*. 2013;1(1):34-40.
- Devrim F, Böncüoğlu E, Kıymet E, Şahinkaya Ş, Cem E, Düzgöl M et al. Evaluation of proximal tubule functions in children with COVID-19: A prospective analytical study. *World J Pediatr*. 2022;18(9):607-12.
- Dianatfar M, Sanjari M, Dalfardi B. Hypoparathyroidism after COVID-19 pneumonia. *Shiraz E-Med. J*. 2021;22(12):e115832.
- Didier Q, Olivier B, Roland J, André M. Dysmagnesemia in Covid-19 cohort patients: prevalence and associated factors. *Magnes Res*. 2020;33(4):114-22.
- Diorio C, McNerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Adv*. 2020;4(23):6051-63.
- Doenhardt M, Gano C, Sorg A-L, Diffloth N, Tenenbaum T, von Kries R et al. Burden of pediatric SARS-CoV-2 hospitalizations during the Omicron wave in Germany. *Viruses*. 2022;14(10):2102.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
- Drogalis-Kim D, Kramer C, Duran S. Ongoing dizziness following acute COVID-19 infection: A single center pediatric case series. *Pediatrics*. 2022;150(2):e2022056860.
- Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvêa MS, Kanamura CT, de Almeida Monteiro RA, Ferranti JF et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *EclinicalMedicine*. 2021;35:100850.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-58.

- Durtz, J. (2021). The pediatric physical examination: General principles and standard measurements. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/the-pediatric-physical-examination-general-principles-and-standard-measurements#!>
- Düzova A. Akut böbrek yetmezliği. In: Yurdakök M, Topaloğlu R, editors. *Yurdakök Pediatri*, 4th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2017. p. 3789-95
- Elkattawy S, Alyacoub R, Ayad S, Pandya M, Eckman A. A novel case of hypoparathyroidism secondary to SARS-CoV-2 infection. *Cureus*. 2020;12(8):e10097.
- Emmett, M. Palmer, B. (2020). Simple and mixed acid-base disorders. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/simple-and-mixed-acid-base-disorders#!>
- Emmett, M. Palmer, B. (2022). The delta anion gap/delta HCO₃ ratio in patients with a high anion gap metabolic acidosis. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from, <https://www.uptodate.com/contents/the-delta-anion-gap-delta-hco3-ratio-in-patients-with-a-high-anion-gap-metabolic-acidosis/print#!>
- Ergenç Z, Kara Aksay A. SARS-CoV-2 mutasyon olasılığı ve riskleri. Kara A, editör. *Çocuk Enfeksiyon ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020.p.17-21.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46.
- Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-87.
- Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC et al. Community and close contact exposures associated with COVID-19 among symptomatic adults ≥18 years in 11 outpatient health care facilities - United States, July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(36):1258-64.

- Fitzgerald JC, Ross ME, Thomas NJ, Weiss SL, Balamuth F, Anderson AH. Risk factors and inpatient outcomes associated with acute kidney injury at pediatric severe sepsis presentation. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1781-90.
- Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R et al. Severity of acute COVID-19 in children <18 years old March 2020 to December 2021. *Pediatrics.* 2022;149(4): e2021055765
- Friedman, L. (2022). Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>.
- Frontera JA, Valdes E, Huang J, Lewis A, Lord AS, Zhou T et al. Prevalence and impact of hyponatremia in patients with Coronavirus disease 2019 in New York City. *Crit Care Med.* 2020;48(12): e1211-e1217.
- Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, Salomon JA, Studdert DM, Andrews JR et al. The household secondary attack rate of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Rapid Review. *Clin Infect Dis.* 2021;73(Suppl 2): S138-S145.
- Gayretli Aydın ZG, Oygur PD. COVID-19 tanısal testler: Seroloji ve hızlı testler. Kara A, editör. *Çocuk Enfeksiyon ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.61-3.
- Georgakopoulou VE, Avramopoulos P, Papalexis P, Bitsani A, Damaskos C, Garmpi A et al. COVID-19 induced hypoparathyroidism: A case report. *Exp Ther Med.* 2022;23(5):346.
- Gist KM, Fuhrman D, Stanski N, Menon S, Soranno DE. Subphenotypes of acute kidney injury in children. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28(6):590-8.
- Global initiative on sharing all influenza data (GISAID). (21 August 2022). *hCoV-19 Variants Dashboard*. <https://gisaid.org/variants-dashboard/>
- Gluck C, Satlin L. Potassium homeostasis. In: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3th ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 182-204
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074-80.

- Goldstein SL, Mottes T, Simpson K, Barclay C, Muething S, Haslam DB et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016;90(1):212-21.
- Goswami E, Ogden RK, Bennett WE, Goldstein SL, Hackbarth R, Somers MJG et al. Evidence-based development of a nephrotoxic medication list to screen for acute kidney injury risk in hospitalized children. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(22):1869-74
- Guner Ozenen G, Akaslan Kara A, Kiyimet E, Boncuoglu E, Sahinkaya S, Cem E et al. The evaluation of troponin i levels and myocarditis in children with COVID-19: A pediatric Single-center experience. *Pediatr Cardiol.* 2022:1-9 (in press)
- Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura JD, Yu J, Rowe M et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med.* 2022;387(1):86-8.
- Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼đ¼. (27 December 2021). *Kamuoyu bilgilendirmesi..* <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/mikrobiyoloji-haberler/kamuoyu-bilgilendirmesi.html>.
- Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- Hanna C, Herrera Hernandez LP, Bu L, Kizilbash S, Najera L, Rheault MN et al. IgA nephropathy presenting as macroscopic hematuria in 2 pediatric patients after receiving the Pfizer COVID-19 vaccine. *Kidney Int.* 2021;100(3):705-6.
- Hasbal NB, Sevinç M, G¼ng¼r ¼. COVID-19 enfeksiyonu sırasında sıvı-elektrolit sorunları. Ateş K, Arıcı M, edit¼rler. *Nefroloji ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: T¼rkiye Klinikleri; 2020. p.21-8.
- Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ et al. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med.* 2020 (in press).
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98.

- 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.
- Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607-25.
- Howell M, Sebire NJ, Marks SD, Tullus K. Biopsy-proven paediatric tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(10):1625-30.
- Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T et al. Urine osmolality estimated using urine urea nitrogen, sodium and creatinine can effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients. *Circ J*. 2013;77(5):1208-13.
- Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(5):440–8.
- Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT et al. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1): e2035057.
- Johns Hopkins Medicine. (02 August 2022). *COVID-19 Dashboard*. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kaddourah A, Basu RK, Goldstein SL, Sutherland SM. Oliguria and acute kidney injury in critically ill children: Implications for diagnosis and outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(4):332-9.
- Kalligeros M, Karageorgos SA, Shehadeh F, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. The association of acute kidney injury with the concomitant use of vancomycin and piperacillin/tazobactam in children: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12): e01572-19.
- Kara M, Sütçü M. SARS-CoV-2 virüsünün bulaş yolları. Kara A, editör. *Çocuk Enfeksiyon ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.71-4.

- Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Alherbish A, Alhasan KA. Acute kidney injury in children with COVID-19: A retrospective study. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):202.
- Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: Nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ.* 2022;377:e069590.
- Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):52.
- Kim S, Jung J, Cho H, Lee J, Go H, Lee JH. A child with crescentic glomerulonephritis following SARS-CoV-2 mRNA (Pfizer-BioNTech) vaccination. *Pediatr Nephrol.* 2022:1–4 (in press).
- Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P et al. Coronavirus disease 2019: Acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2020;13(3):362-70
- LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):536-47.
- Leblanc JF, Germain M, Delage G, O'Brien S, Drews SJ, Lewin A. Risk of transmission of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 by transfusion: A literature review. *Transfusion.* 2020;60(12):3046-54.
- Lee B, Raszka WV, Jr. COVID-19 Transmission and children: The child is not to blame. *Pediatrics.* 2020;146(2):e2020004879.
- Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233-44.
- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44.

- Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: A systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1029-46
- Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221-30.
- Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262-5.
- Lipton M, Mahajan R, Kavanagh C, Shen C, Batal I, Dogra S et al. AKI in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Kidney360.* 2021;2(4):611-18.
- Londeree J, Greenbaum L. Fluids and electrolytes. In: Marcdante KJ, Kliegman R, Schuh AM, editors. *Nelson Essentials of Pediatrics.* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. p. 145-150
- Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a microvascular disease. *Circulation.* 2020;142(17):1609-11.
- Lusvarghi S, Pollett SD, Neerukonda SN, Wang W, Wang R, Vassell R et al. SARS-CoV-2 BA.1 variant is neutralized by vaccine booster-elicited serum but evades most convalescent serum and therapeutic antibodies. *Sci Transl Med.* 2022;14(645):eabn8543.
- Maddux AB, Berbert L, Young CC, Feldstein LR, Zambrano LD, Kucukak S et al. Health Impairments in children and adolescents after hospitalization for acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics.* 2022;150(3):e2022057798.
- Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Jr., Halloran ME, Dean NE. Factors associated with household transmission of SARS-CoV-2: An updated systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2122240.
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13.

- Maher KO, Reed H, Cuadrado A, Simsic J, Mahle WT, Deguzman M et al. B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1484-8.
- Malinowska J, Małeck-Giełdowska M, Bańkowska D, Borecka K, Ciepela O. Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. *Int J Infect Dis*. 2022;122:543-9.
- Maragakis LL. (2022). *Covid-19 vs. the flu*. Johns Hopkins Medicine. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-disease-2019-vs-the-flu>.
- Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H et al. Hospitalizations of children and adolescents with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(7):271-8.
- Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tönshoff B, Schaefer F et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7): e17-e18.
- Martin SM, Meni Battaglia L, Beaudoin ML, Torres Pérez MC, Balestracci A. Course of renal involvement in the short term in children with Coronavirus disease 2019. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(6):414-20.
- Martin SM, Meni Battaglia L, Ferraris J, Ramírez F, Coccia P, García Chervo L et al. Prevalence of renal involvement among pediatric patients hospitalized due to coronavirus disease 2019: A multicenter study. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):310-6.
- Marzuillo P, Baldascino M, Guarino S, Perrotta S, Miraglia Del Giudice E, Nunziata F. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: Prevalence and risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(6):1627-35
- Mattoo, T. (2022). Evaluation of hypertension in children and adolescents. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-hypertension-in-children-and-adolescents#!>

- May RM, Cassol C, Hannoudi A, Larsen CP, Lerma EV, Haun RS et al. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). *Kidney Int.* 2021;100(6):1303-15.
- McGregor TL, Jones DP, Wang L, Danciu I, Bridges BC, Fleming GM et al. Acute kidney injury incidence in noncritically ill hospitalized children, adolescents, and young adults: A retrospective observational study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):384-90.
- McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, Chung B, Siamatu M, Suthar MS et al. Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in hamsters. *Med (N Y).* 2022;3(4):262-268.e4.
- Meliş LE, Mărginean CO, Fleşeriu T, Văsieşiu AM, Ghiga DV, Koller AR. COVID-19 and PIMS-two different entities, but the same trigger. *Children (Basel).* 2022;9(9):1348
- Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and Delta variant dominance: A prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618-24.
- Meşe S, Ağaçfidan A. Koronavirüsler ve COVID-19. Önal AE, editör. *Halk Sağlığı ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.8-12.
- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79.
- Millen GC, Arnold R, Cazier JB, Curley H, Feltbower R, Gamble A et al. COVID-19 in children with haematological malignancies. *Arch Dis Child.* 2022;107(2):186-8.
- Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr.* 2013;162(6):1153-9, 1159.e1.
- Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):856-63.
- Mohkam M, Mirzaee M, Abdollah Gorgi F, Rafiei Tabatabaei S, Karimi A, Armin S et al. Renal involvement in COVID-19 among Iranian children. *Arch. Pediatr. Infect. Dis.* 2021;9(1): e106597.

- Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A et al. The association of COVID-19 with acute kidney injury independent of severity of illness: A multicenter cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4):490-499.e1.
- Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5(10):708-18.
- Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006;95(2):362-72.
- Moradveisi B, Ataee P, Ghaffarieh A, Karimi A, Fattahi N, Nasser K. Diarrhea as a presenting symptom of Coronavirus disease 2019 in children. *Adv Biomed Res.* 2020;9:35.
- Morell-Garcia D, Ramos-Chavarino D, Bauça JM, Argente Del Castillo P, Ballesteros-Vizoso MA, García de Guadiana-Romualdo L et al. Urine biomarkers for the prediction of mortality in COVID-19 hospitalized patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):11134.
- Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450-6.
- Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, Chen Y, Vedaraju Y, Faughnan L et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): A cohort study. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1416-26.
- Nahum E, Kadmon G, Kaplan E, Weissbach A, Hijazi H, Haskin O et al. Prevalence of acute kidney injury after liver transplantation in children: Comparison of the pRIFLE, AKIN, and KDIGO criteria using corrected serum creatinine. *J Crit Care.* 2019;50:275-9.
- Nakanishi H, Suzuki M, Maeda H, Nakamura Y, Ikegami Y, Takenaka Y et al. Differential diagnosis of COVID-19: Importance of measuring blood lymphocytes, serum electrolytes, and olfactory and taste functions. *Tohoku J Exp Med.* 2020;252(2):109-19.
- Nogueira GM, Silva N, Moura AF, Duarte Silveira MA, Moura-Neto JA. Acute kidney injury and electrolyte disorders in COVID-19. *World J Virol.* 2022;11(5):283-92.

- Nomura E, Finn LS, Bauer A, Rozansky D, Irigorri S, Jenkins R et al. Pathology findings in pediatric patients with COVID-19 and kidney dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(10):2375-81
- Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Carson-Chahhoud K, Kolahi AA, Safiri S. Epidemiology, prognosis and management of potassium disorders in COVID-19. *Rev Med Virol.* 2022;32(1):e2262.
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants in England: A cohort study. *Lancet.* 2022;399(10332):1303-12.
- Octavius GS, Wijaya JH, Tan AO, Muljono MP, Chandra S, Juliansen A. Autopsy findings of pediatric COVID-19: A systematic review. *Egypt J Forensic Sci.* 2022;12(1):32.
- Önal AE. 2019-2020 COVID-19 pandemisinde beşinci aya girerken. Önal AE, editör. *Halk Sağlığı ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-7.
- Öncül MO. COVID-19 klinik özellikleri ve tanı. Önal AE, editör. *Halk Sağlığı ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.13- 25.
- Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2101341.
- Özyurt M, Vehid S. COVID 19 bir zoonoz mu? Korunmada önemli noktalar. Önal AE, editör. *Halk Sağlığı ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.124-8.
- Patel, JB. Sapra, A. (2022). Nephrotoxic Medications. *StatPearls.* Retrieved August 30, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553144/>
- Perez A, Kogan-Liberman D, Sheflin-Findling S, Raizner A, Ahuja KL, Ovchinsky N. Presentation of severe acute respiratory syndrome-Coronavirus 2 infection as cholestatic jaundice in two healthy adolescents. *J Pediatr.* 2020;226:278-80.
- Philips, S. Shulman, R. (2021). Measurement of growth in children. *UpToDate.* Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-growth-in-children#!>

- Pini S, Scaparrotta G, V DIV, Fragasso A, Stefanelli LF, Nalesso F et al. Vitamin D intoxication induced severe hypercalcemia from self-medication for COVID-19 infection: A public health problem? *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2022;47(3):371-4.
- Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science*. 2022;376(6593):eabn4947.
- Raina R, Chakraborty R, Mawby I, Agarwal N, Sethi S, Forbes M. Critical analysis of acute kidney injury in pediatric COVID-19 patients in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(9):2627-38.
- Raina R, Mawby I, Chakraborty R, Sethi SK, Mathur K, Mahesh S et al. Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266737.
- Ress, L. Warady, B. (2021). Overview of kidney replacement therapy (KRT) for children with chronic kidney disease. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-kidney-replacement-therapy-krt-for-children-with-chronic-kidney-disease#!>
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
- Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep*. 2020;5(8):1149-60.
- Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li Q-Z et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med*. 2022;20(1):129.
- Rose B. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2020.
- Roy JP, Devarajan P. Acute kidney injury: Diagnosis and management. *Indian J Pediatr*. 2020;87(8):600-7.
- Ruas AFL, Lébeis GM, de Castro NB, Palmeira VA, Costa LB, Lanza K et al. Acute kidney injury in pediatrics: An overview focusing on pathophysiology. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(9):2037-52.

- Şahin İ. COVID-19 enfeksiyonu sırasında böbrek tutulumu. Günal Aİ, editör. *Nefrolojik Açıdan COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.6-12.
- Said EA, Al-Reesi I, Al-Shizawi N, Jaju S, Al-Balushi MS, Koh CY et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(6):3915-24.
- Samies NL, Yarbrough A, Boppana S. Pancreatitis in pediatric patients with COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(1):57-9.
- Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: An update on recent findings. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(3):354-9.
- Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2158-67.
- Sarvazad H, Cahngaripour SH, Eskandari Roozbahani N, Izadi B. Evaluation of electrolyte status of sodium, potassium and magnesium, and fasting blood sugar at the initial admission of individuals with COVID-19 without underlying disease in Golestan Hospital, Kermanshah. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100807.
- Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet*. 2021;397(10269):93-4
- Saygili S, Canpolat N, Cicek RY, Agbas A, Yilmaz EK, Sakalli AAK et al. Clinical and subclinical acute kidney injury in children with mild-to-moderate COVID-19. *Pediatr Res*. 2022 (in press).
- Schnabel K, Garam N, Ledó N, Hajdú N, Kóczy Á, Takács I et al. Urinary albumin-to-creatinine ratio and serum albumin are predictors of acute kidney injury in non-ventilated COVID-19 patients: A single-center prospective cohort study. *Int Urol Nephrol*. 2022:1–10.
- Schwartz G., Urinalysis, in: Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3th ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 21-44
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-37.

- Sezer M, Çelikel E, Tekin ZE, Aydın F, Kurt T, Tekgöz N et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: Clinical presentation, management, and short- and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*. 2022;41(12):3807-16.
- Shane E. (2022). Diagnostic approach to hypercalcemia. *UpToDate*. Retrieved November 11, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia>
- Singh, R. Singh, T.P. (2020). Heart failure in children: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/heart-failure-in-children-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
- Shoji K, Akiyama T, Tsuzuki S, Matsunaga N, Asai Y, Suzuki S, Iwamoto N, Funaki T, Ohmagari N. Clinical characteristics of COVID-19 in hospitalized children during the Omicron variant predominant period. *J Infect Chemother*. 2022;28(11):1531-5.
- Singhi S, Dhawan A. Frequency and significance of electrolyte abnormalities in pneumonia. *Indian Pediatr*. 1992;29(6):735-40.
- Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):797-808.
- Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Identifying high-risk medications associated with acute kidney injury in critically ill patients: A pharmacoepidemiologic evaluation. *Paediatr Drugs*. 2017;19(1):59-67.
- Somers, M. (2020). Clinical assessment and diagnosis of hypovolemia (dehydration) in children. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/clinical-assessment-and-diagnosis-of-hypovolemia-dehydration-in-children#!>
- Sommers, M. Traum, A. (2020). Hypokalemia in children. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/hypokalemia-in-children#!>
- Sommers, M. Traum, A. (2021). Hyponatremia in children: Evaluation and management. *UpToDate*. Retrieved August 30, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/hyponatremia-in-children-evaluation-and-management#!>

- Sorkhi H, Esmaceli Dooki M, Nikpour M, Mohammadi M, Mohammadpour-Mir A, Kiani M et al. COVID-19 and renal involvement in children: A retrospective study. *Caspian J Intern Med.* 2022;13(Suppl 3):193-8.
- Setiabudi D, Sribudiani Y, Hermawan K, Andriyoko B, Nataprawira HM. The Omicron variant of concern: The genomics, diagnostics, and clinical characteristics in children. *Front Pediatr.* 2022;10:898463.
- Sterns R. (2021). Pathophysiology and etiology of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *UpToDate*. Retrieved November 4, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-the-syndrome-of-inappropriate-antidiuretic-hormone-secretion-siadh>
- Stevens JS, Moses AA, Nickolas TL, Husain SA, Mohan S. Increased mortality associated with hypermagnesemia in severe COVID-19 illness. *Kidney360.* 2021;2(7):1087-94.
- Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(8):e28-e29.
- Stewart DJ, Mudalige NL, Johnson M, Shroff R, du Pré P, Stojanovic J. Acute kidney injury in pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is not associated with progression to chronic kidney disease. *Arch Dis Child.* 2022;107(3):e21.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-65.
- 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.
- Sun JK, Zhang WH, Zou L, Liu Y, Li JJ, Kan XH et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with Coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12):11287-95.

- Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P et al. AKI in hospitalized children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):554-61.
- Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR et al. AKI in hospitalized children: Epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1661-9.
- T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu (1 August 2022). *Genel Koronavirüs Tablosu.* <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (07 December 2020). *COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı.* <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf>.
- Tagarro A, Martín MD, Del-Amo N, Sanz-Rosa D, Rodríguez M, Galán JC, et al. Hyponatremia in children with pneumonia rarely means SIADH. *Paediatr Child Health.* 2018;23(7):e126-e133.
- Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021;375: e068302.
- Tanrıverdi E.S., Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 etkeninin özellikleri. Çiçek C, editör. *Mikrobiyoloji ve COVID-19.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.7-14.
- Teli T, Xanthaki D, Karalis KP. Regulation of appetite and insulin signaling in inflammatory states. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:319-28.
- Tezcan ME, Dogan Gokce G, Sen N, Zorlutuna Kaymak N, Ozer RS. Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized Coronavirus disease 2019 patients. *New Microbes New Infect.* 2020; 37:100753
- Tokgöz H. Hematologic manifestations of infectious diseases in children. *Selcuk Med J.* 2017;33(3):63-6.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-76.

- Tuğlular ZS. COVID-19 ve akut böbrek hasarı. Ateş K, Arıcı M, editörler. Nefroloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.29-37
- Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: An observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e19-e20.
- Türk Hematoloji Derneği (THD) (2014) *Tam Kan Sayımı..*
<https://www.thd.org.tr/thdData/Books/971/bolum-ii-tam-kan-sayimi.pdf>
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (20 April 2022). *İstatistiklerle Çocuk, 2021.*
<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Cocuk-2021-45633>
- Tzoulis P. Prevalence, prognostic value, pathophysiology, and management of hyponatraemia in children and adolescents with COVID-19. *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021474.
- Ünal A. COVID-19 sonrası renal prognoz: Bir renal pandemi olabilir mi? Günel Aİ, editör. *Nefrolojik Açıdan COVID-19. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.59-65.
- Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics*. 2006;118(3):e786-91.
- Veraldi N, Vivès RR, Blanchard-Rohner G, L'Huillier AG, Wagner N, Rohr M et al. Endothelial glycocalyx degradation in multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19. *J Mol Med (Berl)*. 2022;100(5):735-46.
- 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):1061-69.
- Wang L, McGregor TL, Jones DP, Bridges BC, Fleming GM, Shirey-Rice J et al. Electronic health record-based predictive models for acute kidney injury screening in pediatric inpatients. *Pediatr Res*. 2017;82(3):465-73.
- Wang R, He M, Kang Y. hypophosphatemia at admission is associated with increased mortality in COVID-19 patients. *Int J Gen Med*. 2021;14:5313-22.
- Wang X, Chen X, Tang F, Luo W, Fang J, Qi C et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(1):163-69.

- Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020;98(5):1296-1307.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259-69.
- Williams N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):689-97.
- Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: A data linkage study. *Lancet.* 2022;399(10323):437-46.
- World Health Organization (WHO). (1 August 2022). *WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard.* <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization (WHO). (1 December 2022). *Tracking SARS-CoV-2 variants.* <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- World Health Organization (WHO). (11 February 2020). *Who director-general's remarks at the media briefing on 2019-ncov on.* <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- World Health Organization (WHO). (21 January 2022). *Enhancing response to omicron SARS-CoV-2 variant.* [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states).
- World Health Organization (WHO). (22 December 2021). *Covid-19 infection prevention and control living guideline: Mask use in community settings.* https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-IPC_masks-2021.1.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.

- Yalaki Z, Çetin F, Taşar M. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda D-dimer düzeyleri. *J Pediatr Inf.* 2018;12(1):15-9
- Yaşar Durmuş S, Öz FN. Koronavirüsler-mikrobiyolojik bakış. Kara A, editör. *Çocuk Enfeksiyon ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-5.
- Yildirim C, Ozger HS, Yasar E, Tombul N, Gulbahar O, Yildiz M et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(6):513-21.
- Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood*. 2020;136(18):2080-89.
- Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):948-54.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):e482-e487.